

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem
Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation
nicht geeignet sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis.....	44
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	50
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	51
4.1.1 Mortalität.....	55
4.1.2 Morbidität.....	55
4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	59
4.1.4 Verträglichkeit.....	60
4.1.5 Subgruppenanalysen.....	72
4.1.6 Gesamtbewertung.....	76
4.2 Methodik.....	81
4.2.1 Fragestellung	81
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	83
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	87
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	87
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	88
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	89
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	90
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	92
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	93
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	95
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	95
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	96
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	97
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung	98
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen	113
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	115
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	116
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	121
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	121
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	122
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen	126
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen.....	128
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	130
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	132
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132

4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	132
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	134
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	136
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	138
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	140
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	158
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	159
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	186
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	187
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie	188
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	190
4.3.1.2.1.7	Endpunkte.....	190
4.3.1.2.1.8	Patientencharakteristika.....	192
4.3.1.2.1.9	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	193
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	194
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	195
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	196
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben – RCT	199
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	206
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT.....	214
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Ansprechen – RCT	220
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – RCT	240
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT	248
4.3.1.3.1.7	Morbidität – EQ-5D VAS – RCT.....	254
4.3.1.3.1.8	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT	274
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT ...	326
4.3.1.3.1.10	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	362
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	716
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	717
4.3.1.3.2.2	Durchführung von Metaanalysen	721
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien MAIA und ALCYONE und der Metaanalyse	721
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse der Studien MAIA und ALCYONE und der Metaanalyse	836
4.3.1.3.2.5	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	904
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	907

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	909
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	909
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	909
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	909
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	910
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	910
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	912
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	912
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	912
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	912
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	913
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	914
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	914
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	915
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	915
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	916
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	916
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	916
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	917
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	917
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	917
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	918
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	918
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	918
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	919
4.4.2.1	Mortalität	921
4.4.2.2	Morbidität	921
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	926
4.4.2.4	Verträglichkeit	927
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	940
4.4.2.6	Gesamtbewertung	941
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	945
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	945
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	945
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	945
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	945
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	946
4.6	Referenzliste.....	947
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		957

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	962
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	965
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	967
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	1036
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	1102
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen	1170
Anhang 4-H : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse	1225
Anhang 4-I : Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Metaanalyse (Haupt- und Subgruppenanalysen)	1229
Anhang 4-J : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....	1383
Anhang 4-K : Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT	1917

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	76
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung	85
Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie MAIA.....	114
Tabelle 4-4: Analyse-Populationen in der Studie ALCYONE	114
Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie MAIA.....	122
Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie ALCYONE	124
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	150
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	154
Tabelle 4-16: Übersicht Altersverteilung in der Studie MAIA und der Studie ALCYONE .	161
Tabelle 4-17: Ergebnisse zur deutschen Versorgungsrealität	161
Tabelle 4-18: Anteil an nicht geeigneten Patienten anhand Versorgungsdaten.....	162
Tabelle 4-19: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (MAIA) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population)	164
Tabelle 4-20: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (ALCYONE) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population).....	169
Tabelle 4-21: Übersicht Anteil der Patientengruppen an der Subgruppe <i>EMA-Population</i> ..	175
Tabelle 4-22: Anteil an nicht geeigneten Patienten in der Subgruppe EMA-Population	176
Tabelle 4-23: Übersicht über die Ergebnisse aus MAIA mit D-Rd vs. Rd.....	177
Tabelle 4-24: Übersicht über die Ergebnisse aus ALCYONE mit D-VMP vs. VMP	181

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i>	199
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	200
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	203
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – <i>PFS</i>	206
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>PFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – <i>PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	209
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – <i>PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	211
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i>	214
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	217
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	218
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität – <i>Ansprechrate</i>	220
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	223
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	225
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i>	230
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	232
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	233
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i>	236

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	237
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	238
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i>	240
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	242
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	244
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i>	248
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie MAIA	250
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie ALCYONE.....	252
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i>	254
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 1. Datenschnitt	257
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 2. Datenschnitt	259
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt	262
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	265
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	269
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	274
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 1. Datenschnitt	278
Tabelle 4-69: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 2. Datenschnitt	280

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt	283
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> <i>Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	286
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> <i>Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	294
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> <i>Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	305
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> <i>Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	310
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	326
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> <i>Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	334
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> <i>Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	340
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> <i>Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	347
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> <i>Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	351
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	362
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	371
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	380
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> mit einer Häufigkeit ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt	387

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> mit einer Häufigkeit ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt.....	433
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> mit einer Häufigkeit ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt	481
Tabelle 4-88: <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt.....	513
Tabelle 4-89: <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt.....	525
Tabelle 4-90: <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt.....	538
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt.....	549
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt.....	557
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt	565
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt	572
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt	583
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt	596
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> (nur für den D-Rd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	609

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	615
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	623
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	630
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	638
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	646
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	654
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	662
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	670
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA.....	678
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA	684
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	688
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	693
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	699
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	704

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> – SMQ <i>Tumorlysesyndrom</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	709
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	714
Tabelle 4-114: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	718
Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studien MAIA und ALCYONE und Effektmodifikatoren.....	723
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PFS</i> , Studie MAIA	734
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , Studie MAIA.....	738
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtansprechrate</i> , Studie MAIA.....	740
Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> (ITT-Population), Studie MAIA.....	741
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> (Population mit bewertbarem Ansprechen), Studie MAIA.....	743
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> , Studie MAIA	746
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Studie MAIA	748
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie ALCYONE	752
Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PFS</i> , Studie ALCYONE.....	754
Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , Studie ALCYONE	757
Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> (ITT-Population), Studie ALCYONE	761
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Studie ALCYONE.....	763
Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Studie ALCYONE	766
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> , Studie ALCYONE.....	774
Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie MAIA	779

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie MAIA....	788
Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie ALCYONE .	793
Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie ALCYONE.....	803
Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie MAIA	807
Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie MAIA	818
Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie ALCYONE.....	825
Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie ALCYONE.....	831
Tabelle 4-138: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit für die Studien MAIA und ALCYONE und Effektmodifikatoren	837
Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Studie MAIA.....	858
Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Studie ALCYONE.....	861
Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE – Signifikante SOC</i> , Studie MAIA.....	868
Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE – Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	871
Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE	874
Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE – Signifikante PT</i> , Studie MAIA.....	877
Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Signifikante PT</i> , Studie MAIA	881
Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE – Signifikante PT</i> , Studie ALCYONE	898
Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE</i> , Studie ALCYONE.....	901
Tabelle 4-148: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	907

Tabelle 4-149: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	910
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	910
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	911
Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	911
Tabelle 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	911
Tabelle 4-154: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	913
Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	914
Tabelle 4-156: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	914
Tabelle 4-157: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	915
Tabelle 4-158: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	917
Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	917
Tabelle 4-160: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	941
Tabelle 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	945
Tabelle 4-162 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	967
Tabelle 4-163 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA	1029
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAIA	1037
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALCYONE.....	1070
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	1103
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	1134

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	202
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	202
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	204
Abbildung 4-5: Metaanalyse für <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	205
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	210
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	210
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	212
Abbildung 4-9: Metaanalyse für <i>PFS</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	213
Abbildung 4-10: Metaanalyse für <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	219
Abbildung 4-11: Metaanalyse für <i>Gesamtansprechrates</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio	226
Abbildung 4-12: Metaanalyse für <i>Gesamtansprechrates</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko	227
Abbildung 4-13: Metaanalyse für <i>Ansprechrates</i> $\geq CR$ aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio	227
Abbildung 4-14: Metaanalyse für <i>Ansprechrates</i> $\geq CR$ aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko	228
Abbildung 4-15: Metaanalyse für <i>Ansprechrates</i> $\geq VGPR$ aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio	229
Abbildung 4-16: Metaanalyse für <i>Ansprechrates</i> $\geq VGPR$ aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko	229
Abbildung 4-17: Metaanalyse für <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	235
Abbildung 4-18: Metaanalyse für <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	240
Abbildung 4-19: Metaanalyse für <i>MRD-Negativitätsrate</i> (Schwellenwert 10^{-4}) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio	245

Abbildung 4-20: Metaanalyse für <i>MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4})</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko.....	246
Abbildung 4-21: Metaanalyse für <i>MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5})</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio	247
Abbildung 4-22: Metaanalyse für <i>MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5})</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko.....	247
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	251
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	252
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	253
Abbildung 4-26: Metaanalyse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	254
Abbildung 4-27: Metaanalyse für <i>EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	272
Abbildung 4-28: Metaanalyse für <i>EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	273
Abbildung 4-29: Metaanalyse für <i>EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	273
Abbildung 4-30: Metaanalyse für <i>EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	274
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	301
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	302
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	302
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	303
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	303
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	304
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	315
Abbildung 4-38: Metaanalyse für <i>Schmerz Verbesserung \geq MCID 10</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	316
Abbildung 4-39: Metaanalyse für <i>Fatigue Verbesserung \geq MCID 10</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	316

Abbildung 4-40: Metaanalyse für <i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	317
Abbildung 4-41: Metaanalyse für <i>Dyspnoe Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	317
Abbildung 4-42: Metaanalyse für <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	318
Abbildung 4-43: Metaanalyse für <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	319
Abbildung 4-44: Metaanalyse für <i>Obstipation Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	319
Abbildung 4-45: Metaanalyse für <i>Diarrhoe Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	320
Abbildung 4-46: Metaanalyse für <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	320
Abbildung 4-47: Metaanalyse für <i>Schmerz Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	321
Abbildung 4-48: Metaanalyse für <i>Fatigue Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	322
Abbildung 4-49: Metaanalyse für <i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	322
Abbildung 4-50: Metaanalyse für <i>Dyspnoe Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	323
Abbildung 4-51: Metaanalyse für <i>Insomnie Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	323
Abbildung 4-52: Metaanalyse für <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	324
Abbildung 4-53: Metaanalyse für <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	325
Abbildung 4-54: Metaanalyse für <i>Diarrhoe Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	325
Abbildung 4-55: Metaanalyse für <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	326
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, 2. Datenschnitt	345
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, 2. Datenschnitt	346
Abbildung 4-58: Metaanalyse für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	354

Abbildung 4-59: Metaanalyse für <i>Physische Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	355
Abbildung 4-60: Metaanalyse für <i>Rollenfunktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	355
Abbildung 4-61: Metaanalyse für <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	356
Abbildung 4-62: Metaanalyse für <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	357
Abbildung 4-63: Metaanalyse für <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	357
Abbildung 4-64: Metaanalyse für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	358
Abbildung 4-65: Metaanalyse für <i>Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	359
Abbildung 4-66: Metaanalyse für <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	359
Abbildung 4-67: Metaanalyse für <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	360
Abbildung 4-68: Metaanalyse für <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	360
Abbildung 4-69: Metaanalyse für <i>Soziale Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	361
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	376
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	376
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	377
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	377
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	378
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	378
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	379
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	379
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	383

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	383
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	384
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	384
Abbildung 4-82: Metaanalyse für <i>Schwerwiegende UE</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	385
Abbildung 4-83: Metaanalyse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	386
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Pneumonie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	411
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT - Harnwegsinfektion</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	412
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Nasopharyngitis</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	412
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Herpes zoster</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	413
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Übelkeit</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	413
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	414
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ermüdung</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	414
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Schüttelfrost</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	415
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustkorbbeschwerden</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	415
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere Schwellung</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	416
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	416
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	417
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	417
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	418

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Lymphopenie, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	418
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	419
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	419
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	420
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	420
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	421
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	421
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	422
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	422
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rachenreizung, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	423
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Giemen, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	423
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	424
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	424
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	425
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypophosphatämie, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	425
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypomagnesiämie, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	426
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	426
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	427
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population</i> , 1. Datenschnitt, Studie MAIA	427

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Untersuchungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	428
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Gewicht erniedrigt</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	428
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Gewicht erhöht</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	429
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypertonie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	429
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	430
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Katarakt</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	430
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	431
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Vorhofflimmern</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	431
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	432
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	461
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Pneumonie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	461
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Harnwegsinfektion</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	462
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Herpes zoster</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	462
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	463
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ermüdung</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	463
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Schüttelfrost</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	464
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustkorbbeschwerden</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	464
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere Schwellung</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	465
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	465

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	466
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	466
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	467
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	467
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Leukopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	468
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	468
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	469
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	469
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	470
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	470
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	471
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	471
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	472
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rachenreizung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	472
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Giemen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	473
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	473
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	474
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	474
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA</i>	475

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	475
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Untersuchungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	476
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Gewicht erniedrigt</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	476
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Gewicht erhöht</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	477
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypertonie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	477
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	478
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Katarakt</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	478
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	479
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Vorhofflimmern</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	479
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	480
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypogammaglobulinämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	480
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Anämie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	498
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	499
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	499
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Pneumonie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	500
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Ödem peripher</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	500
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Schüttelfrost</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	501
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Erythem an der Injektionsstelle</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	501
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	502

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	502
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Husten</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	503
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	503
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Bronchospasmus</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	504
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	504
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypertonie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	505
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Kreatinin im Blut erhöht</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	505
Abbildung 4-181: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	506
Abbildung 4-182: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Husten</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	506
Abbildung 4-183: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Dyspnoe</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	507
Abbildung 4-184: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	507
Abbildung 4-185: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Schüttelfrost</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	507
Abbildung 4-186: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Ödem peripher</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	508
Abbildung 4-187: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	508
Abbildung 4-188: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Bronchitis</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	508
Abbildung 4-189: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Pneumonie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	509
Abbildung 4-190: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Infektion der oberen Atemwege</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	509
Abbildung 4-191: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Harnwegsinfektion</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	509
Abbildung 4-192: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Anämie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	510

Abbildung 4-193: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Hyperglykämie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	510
Abbildung 4-194: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, SOC Gefäßkrankungen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	511
Abbildung 4-195: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Hypertonie</i> aus RCT; Daratumumab- Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	511
Abbildung 4-196: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	511
Abbildung 4-197: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Kopfschmerz</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	512
Abbildung 4-198: Metaanalyse für <i>Jegliche UE, PT Gewicht erniedrigt</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	512
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	522
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	522
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	523
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	523
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Ermüdung</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	524
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	524
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	534
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Neutropenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	535
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Anämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	535
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	536
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Ermüdung</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	536
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Hypertonie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	537
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	537

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	544
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - PT <i>Pneumonie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	544
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - PT <i>Periphere sensorische Neuropathie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	545
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - SOC <i>Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	545
Abbildung 4-216: Metaanalyse für <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> , SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	546
Abbildung 4-217: Metaanalyse für <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> , SOC <i>Gefäßkrankungen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio.....	547
Abbildung 4-218: Metaanalyse für <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> , PT <i>Hypertonie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	547
Abbildung 4-219: Metaanalyse für <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> , SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	547
Abbildung 4-220: Metaanalyse für <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> , PT <i>Pneumonie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	548
Abbildung 4-221: Metaanalyse für <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> , PT <i>Anämie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	548
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	555
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	555
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	556
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	563
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	563
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	564

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	569
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - PT Pneumonie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	569
Abbildung 4-230: Metaanalyse für <i>Schwerwiegende UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	570
Abbildung 4-231: Metaanalyse für <i>Schwerwiegende UE, PT Pneumonie</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	571
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	595
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	606
Abbildung 4-234: Metaanalyse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen, SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	607
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	612
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	612
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	613
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	613
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	614
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	614
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	619
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	619

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	620
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	620
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	621
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	621
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	622
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	622
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	627
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	627
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	628
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	628
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	629
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	629
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	634
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT-Aggregation Virusinfektion</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	634

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation <i>Virusinfektion</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	635
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - PT-Aggregation <i>Virusinfektion</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	635
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Virusinfektion</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	636
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – PT-Aggregation <i>Virusinfektion</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	636
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation <i>Virusinfektion</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	637
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - PT-Aggregation <i>Virusinfektion</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	637
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	642
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	642
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	643
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	643
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	644
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	644
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	645
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - SMQ <i>Blutungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	645
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	650

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	650
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	651
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	651
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	652
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	652
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	653
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	653
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	658
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	658
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	659
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	659
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	660
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	660
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	661
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	661

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	666
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	666
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	667
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	667
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	668
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	668
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	669
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	669
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	674
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	674
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	675
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	675
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	676
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	676

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	677
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - PT-Aggregation <i>Anämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	677
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	682
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA	682
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	683
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA	683
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>Sekundärmalignome</i> , Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA.....	686
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>Sekundärmalignome</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	686
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	691
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	691
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	692
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	692
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	696
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	697
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	697

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	698
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>HLT Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	702
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>HLT Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	702
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>HLT Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	703
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>HLT Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	703
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE... ..	707
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	707
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	708
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>SMQ Blutungen</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	708
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>SMQ Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	712
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>SMQ Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	712
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>SMQ Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	713
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> - <i>SMQ Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	713
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Jegliche UE</i> - <i>Sekundärmalignome</i> , Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	715
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	736

Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	736
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	737
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	737
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	739
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	739
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	742
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	742
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	744
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	745
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	745
Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	746
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	749
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	750
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	750

Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	751
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	753
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS ≥ 1</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	753
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	755
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	756
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	756
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	757
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	759
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	759
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	760
Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	760
Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	762
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	762
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	764

Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	765
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	765
Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	766
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	768
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	768
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	769
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	769
Abbildung 4-366: Metaanalyse für <i>PFS</i> für die Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	770
Abbildung 4-367: Metaanalyse für <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> für die Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	771
Abbildung 4-368: Metaanalyse für <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> für die Subgruppe <i>Leberfunktion</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	772
Abbildung 4-369: Metaanalyse für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	773
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verbesserung</i> \geq <i>MCID 7</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	776
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verbesserung</i> \geq <i>MCID 7</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	777
Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	777

Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	778
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	783
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	783
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	784
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	784
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	785
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	785
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	786
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	786
Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	787
Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	787
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	790
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	791
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	791

Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	792
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	797
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	798
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	798
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	799
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	799
Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	800
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie \geq <i>75 Jahre</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	800
Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhoe Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	801
Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhoe Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	801
Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	802
Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie \geq <i>75 Jahre</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	802
Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium I</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	804
Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium II</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	805

Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>Stadium III</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	805
Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	811
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	812
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	812
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	813
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	813
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	814
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	814
Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	815
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	815
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 1</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	816
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS \geq2</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	816
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	817
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	817

Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	821
Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	821
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	822
Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	822
Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	823
Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	823
Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	824
Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	824
Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	828
Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	828
Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	829
Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	829
Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	830
Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	830

Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	832
Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	833
Abbildung 4-431: Metaanalyse für <i>Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10</i> für die Subgruppe <i>Alter</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	834
Abbildung 4-432: Metaanalyse für <i>Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> für die Subgruppe <i>Leberfunktion</i> aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio	835
Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	859
Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	860
Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	864
Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>65-<75 Jahre</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	864
Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>\geq75 Jahre</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	865
Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	865
Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	866
Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	866
Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYON.....	867
Abbildung 4-442: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Untersuchungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	869
Abbildung 4-443: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Untersuchungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	870
Abbildung 4-444: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	872

Abbildung 4-445: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	873
Abbildung 4-446: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	875
Abbildung 4-447: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	876
Abbildung 4-448: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustschmerzen (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	885
Abbildung 4-449: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Brustschmerzen (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	886
Abbildung 4-450: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	886
Abbildung 4-451: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	887
Abbildung 4-452: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT – Periphere sensorische Neuropathie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	887
Abbildung 4-453: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	888
Abbildung 4-454: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Parästhesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	888
Abbildung 4-455: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Parästhesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	889
Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	889
Abbildung 4-457: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	890
Abbildung 4-458: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-	

Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (4 Kategorien)</i> , Kategorie <i>30 ml/min - <60 ml/min</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	890
Abbildung 4-459: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (4 Kategorien)</i> , Kategorie <i>60 ml/min - <90 ml/min</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	891
Abbildung 4-460: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Dyspnoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Nierenfunktion (4 Kategorien)</i> , Kategorie <i>≥90 ml/min</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	891
Abbildung 4-461: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	892
Abbildung 4-462: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	892
Abbildung 4-463: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	893
Abbildung 4-464: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	893
Abbildung 4-465: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Katarakt (SOC Augenerkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	894
Abbildung 4-466: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Katarakt (SOC Augenerkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	894
Abbildung 4-467: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Vorhofflimmern (SOC Herzerkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	895
Abbildung 4-468: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Vorhofflimmern (SOC Herzerkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥75 Jahre</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	895
Abbildung 4-469: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	896
Abbildung 4-470: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht-EMA-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA.....	896

Abbildung 4-471: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Hypertonie (SOC Gefäßkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	897
Abbildung 4-472: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Hypertonie (SOC Gefäßkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , 2. Datenschnitt, Studie MAIA	897
Abbildung 4-473: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypertonie (SOC Gefäßkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE	899
Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - PT Hypertonie (SOC Gefäßkrankungen)</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	900
Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	902
Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	903
Abbildung 4-477: Flowchart zur Studie MAIA (1. Datenschnitt: 2. Interimsanalyse 24.09.2018, Safety-Population).....	1068
Abbildung 4-478: Flowchart zur Studie MAIA (2. Datenschnitt: 3. Interimsanalyse 10.06.2019, Safety-Population).....	1069
Abbildung 4-479: Flowchart zur Studie ALCYONE (4. Datenschnitt: 3. Interimsanalyse 24.06.2019, Safety-Population).....	1101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute Neutrophilenzahl
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenbeteiligung (B)
CrCl	Creatinine Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D	Daratumumab
d. h.	das heißt
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
D-Rd	Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason
D-VMP	Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
eCRF	Electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMN	European Myeloma Network
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPC	Good Clinical Practice
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HIV	humanes Immundefizienzvirus (Human Immunodeficiency Virus)
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
IAT	indirekter Antiglobulin-Test (indirect Antiglobulin Test)
IB	Investigator's Brochure

Abkürzung	Bedeutung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IFM	Intergroupe Français du Myélome
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MCID	minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance)
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	Multiplres Myelom
mmol	Millimol
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement)
M-Protein	monoklonales Protein
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
n. b.	nicht berichtet
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
NA	nicht abschätzbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
NDMM TE	neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. eine ASCT erhielten
NDMM TIE	neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als <u>nicht</u> geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. <u>keine</u> ASCT erhielten
NEC	nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
NYHA	New York Heart Association
o. g.	oben genannt
O.I.s.	OncologyInformationService
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrte (Overall Response Rate)

Abkürzung	Bedeutung
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
p.o.	per os
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PFS2	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie
PK	Pharmakokinetik
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen
PR	partiellles Ansprechen (Partial Response)
PRO	patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PS	Performance Status
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
QT	Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit)
QTcF	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
Rd	Lenalidomid-Dexamethason
resp.	respektive
RR	relatives Risiko
s.c.	subkutan
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SMQ	standardisierte MedDRA Abfrage (Standardised MedDRA Queries)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SpUE	Spezifische unerwünschte Ereignisse
SSQ	Subjective Significance Questionnaire
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
t	Zeit

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TMP	Thalidomid-Melphalan-Prednison
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
ULN	oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	United States of America
VAS	visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VMP	Bortezomib-Melphalan-Prednison
VRd	Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
vs.	versus
VTd	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
WHO	World Health Organization
Z	Zyklus
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

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

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP).

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* und dem Arzneimittelinformationssystem sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie 54767414MMY3008 (Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vs. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, NCT02252172, im Folgenden „MAIA“) bewertet. Die Studie MAIA ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten MAIA-Studie wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie MAIA.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Informationssynthese und -analyse

Die Studie MAIA wird anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten,

behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation wird in Form einer Metaanalyse der Studien MAIA und ALCYONE präsentiert. Das Design der Studie ALCYONE, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ebenfalls ausführlich im Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bewertet.

Folgende Endpunkte werden in den Studien MAIA und ALCYONE erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Ansprechrate
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - MRD-Negativitätsrate
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- Verträglichkeit

Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant angesehen und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Gesamtüberleben
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Spezifische unerwünschte Ereignisse.

Für die Studie MAIA werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse von zwei Datenschnitten berichtet. Der 1. Datenschnitt stellt die im statistischen Analyseplan präspezifizierte 2. Interimsanalyse dar (24.09.2018). Der zweite Datenschnitt beinhaltet von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens angeforderte aktualisierte Daten zu allen Endpunkten (10.06.2019). Für den 1. und 2. Datenschnitt liegen jeweils Ergebnisse für alle in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass insbesondere für den 2. Datenschnitt mit den reifsten Daten auch eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt. Der Zusatznutzen wird anhand des 2. Datenschnittes abgeleitet, da dieser die reifsten und belastbarsten Daten zeigt.

Der in diesem Dossier für die Studie ALCYONE dargestellte 4. Datenschnitt ist entsprechend dem Protokollamendment INT-5 präspezifiziert (24.06.2019). Für diesen 4. Datenschnitt liegen jeweils Ergebnisse für alle der in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass insbesondere für den 4. Datenschnitt mit den reifsten Daten auch eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt.

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab erfolgen auf Basis der Zulassungsstudie MAIA, in der Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen wird. Zusätzliche Evidenz wird in Form einer Metaanalyse des 2. Datenschnitts der Studie MAIA und des 4. Datenschnitts der Studie ALCYONE präsentiert. Die Studie ALCYONE ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

4.1.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellt und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert wird.

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben im Behandlungsarm mit Daratumumab. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 36,44 Monaten wird das mediane *Gesamtüberleben* zwar in keinem der Behandlungsarme erreicht, jedoch liegen Daten zum 25 % Quantil vor, die im Behandlungsarm mit Daratumumab 38,64 Monate und im Kontrollarm 32,85 Monate betragen.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch eine Reduktion des Sterberisikos um 31 %, was als moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet werden kann.

Gesamtschau

Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Mortalität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche.

In der Studie MAIA ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

4.1.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität werden aus den patientenrelevanten Endpunkten *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS* und Erreichen der *MRD-Negativität* dargestellt. Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

EQ-5D VAS

MAIA

In der Studie MAIA wird in den Endpunkten zur EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Es zeigt sich in der Studie MAIA für die *Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* ein numerischer Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigen sich in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos der Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte um 19 % bzw. 18 %.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen gibt es signifikante Unterschiede in der Symptomskala *Schmerz* und der Symptomskala *Dyspnoe* im Rahmen der Studie MAIA. Für alle weiteren Symptomskalen sind in der Studie MAIA keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. In der Metaanalyse zeigen sich signifikante Unterschiede in den Symptomskalen *Schmerz* und *Fatigue*.

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Schmerz* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 35,02 Monate und in dem Kontrollarm 17,97 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit bis die Verschlechterung eintritt um ca. 17 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 32 %.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 27,20 Monate und in dem Kontrollarm 15,74 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 11,5 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 21 %.

Um zu überprüfen, wie viele der Patienten der Studie MAIA zum Zeitpunkt der Randomisierung unter schwerwiegenden / schweren Schmerzen litten, wird die Studienpopulation zu diesem Zeitpunkt näher betrachtet. Zum einen wird die Anzahl an Patienten ermittelt, die zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Ausgangswert des EORTC QLQ-C30 Symptoms Schmerz von ≥ 66 hatten, der einer Einstufung als schwere Schmerzen entspricht (1). Zum anderen wird untersucht, wie viele Patienten bei

Randomisierung einen Schmerzwert von < 66 hatten und zu diesem Zeitpunkt Opiode zur Schmerztherapie erhielten, denn eine wirksame Schmerztherapie mit Opioiden sollte sich auch in einem niedrigen Schmerzwert niederschlagen. Diese Therapie ist jedoch aufgrund der Nebenwirkungen und Einschränkungen im Alltag, z. B. durch das Verbot ein Fahrzeug zu führen, ein tiefer Einschnitt für die Patienten. Daher werden die behandelten Schmerzen von Patienten mit einer Opioidtherapie als schwerwiegende Schmerzen eingestuft.

In der Studie MAIA hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung 39,4 % der Patienten einem Schmerzwert von ≥ 66 . Zusätzlich haben zum Zeitpunkt der Randomisierung 11,1 % der Patienten mit einem Schmerzwert von < 66 Opiode zur Schmerztherapie erhalten. Insgesamt litten somit 50,5 % der Patienten, und somit die Mehrheit der Patienten, zum Zeitpunkt der Randomisierung unter schwerwiegenden / schweren Schmerzen, sodass das Symptom Schmerz als schwerwichtiges / schweres Symptom eingeschätzt wird.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 27 %.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 18 %.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Der Median wird in diesem Endpunkt im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 39,62 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 55 %.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 57 %.

PFS

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 33,84 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 44 %.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 53 %.

MRD-Negativität

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^{-5} Zellen. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab, da ca. dreimal so häufig eine MRD-Negativität erreicht wird.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^{-5} Zellen. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab, da ca. dreimal so häufig eine MRD-Negativität erreicht wird.

Gesamtschau

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie MAIA und der Metaanalyse wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrücken. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitsprogression oder -symptomatik von rund ein bis anderthalb Jahren. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt berichtet wird. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Morbidität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Morbidität** konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden /schweren Symptoms *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und den *Funktionsskalen* abgeleitet. Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Physische Funktion* wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt in dem Kontrollarm 21,52 Monate. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Physischen Funktion* zu erleiden um 24 %.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Sozialen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Soziale Funktion* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 10,68 Monate und in dem Kontrollarm 7,52 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 3 Monate und die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Sozialen Funktion* zu erleiden um 19 %.

Ferner zeigt sich für die *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes* ein numerischer Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes*, *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* bzw. *Sozialen Funktion* durch die Reduktion des Risikos der Verschlechterung um 16 %, 23 % bzw. 15 %.

Gesamtschau

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das bereits konsistente Bild der Vorteile in der Nutzenkategorie Morbidität, mit den Vorteilen in der Nutzenkategorie Lebensqualität komplementiert wird. In der Studie MAIA und der Metaanalyse wird deutlich, dass die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität sich in Vorteile einer länger stabilisierten Lebensqualität übertragen. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Lebensqualität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengefasst einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.4 Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

MAIA

Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, der ergänzend dargestellt wird.

In der Studie MAIA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den SOC *Psychiatrische Erkrankungen, Augenerkrankungen* und PT *Herpes zoster, Periphere Schwellung, Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Katarakt, Vorhofflimmern* und *Verletzung der Gliedmaßen*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit den PT *Ermüdung, Schüttelfrost* und *Brustkorbbeschwerden*, der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie* und *Leukopenie*, der SOC *Stoffwechsel und Ernährungsstörung* mit dem PT *Hyperglykämie*, der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit den PT *Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Rachenreizung* und *Giemen*, der SOC *Untersuchungen* mit den PT *Gewicht erniedrigt* und *Gewicht erhöht* sowie den PT *Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Hypertension, Übelkeit, Periphere sensorische Neuropathie, Kopfschmerz, Parästhesie, Appetit vermindert, Hypogammaglobulinämie* und *Hyperhidrose* auf.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigen sich für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der Detailbetrachtung der SOC und PT folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab:

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit den PT *Schüttelfrost* und *Ödem peripher*, der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit den PT *Dyspnoe* und *Husten*, der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit den PT *Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion* und *Bronchitis* sowie dem PT *Kopfschmerzen* auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist in dieser Kategorie vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

MAIA

Für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ergibt sich in der Studie MAIA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Verträglichkeitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Behandlungsarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*.

In der Studie MAIA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab:

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und dem PT *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*.

Weiterhin tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* auf.

Metaanalyse

Für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ergibt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Verträglichkeitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT zur Gesamtbetrachtung aufsummiert, gleichen sich die Unterschiede in den Behandlungsarmen aus.

In der Metaanalyse zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit dem PT *Pneumonie*.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* in den Studien MAIA und ALCYONE ist kein geeignetes statistisches Modell für eine Metaanalyse verfügbar. In dieser Kategorie liegt in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied vor, wohingegen in der Studie ALCYONE keiner vorliegt. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher allein auf Basis der Studie MAIA.

MAIA

Für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Nachteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Zunahme des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 35 %.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zu zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab:

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und dem PT *Anämie*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie* und *Leukopenie* sowie in den PT *Ermüdung* und *Hypertonie* auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist in dieser Kategorie vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

MAIA

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Reduktion des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 59 %.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und *Erkrankungen des Nervensystems*. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen um 100 % in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und 80 % in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems*. Diese Vorteile liegen in der Größenordnung eines dramatischen Effektes. Insgesamt erhöht dies die Ergebnissicherheit des gesamten Endpunkts.

Metaanalyse

In *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen, um 57 %. In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den SOC *Erkrankungen des Nervensystems*. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen, um 86 %. Dieser Vorteil liegt in der Größenordnung eines dramatischen Effektes, was die Ergebnissicherheit des gesamten Endpunktes erhöht.

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Zuerst werden in diesem Abschnitt folgende präspezifizierte unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) mit statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnissen diskutiert:

- AESI SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* inklusive dem PT *Pneumonie* (MAIA / Metaanalyse)
- AESI PT-Aggregation *Zytopenie* (MAIA)
- AESI PT-Aggregation *Neutropenie* (MAIA)
- AESI PT-Aggregation *Anämie* (MAIA)

- AESI PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* (MAIA)
- AESI *Infusionsreaktionen* (MAIA)

Auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz werden aus den statistisch signifikanten SOC und PT folgende spezifische unerwünschten Ereignisse (SpUE) post-hoc identifiziert und hier diskutiert:

- SpUE SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* inklusive der PT *Husten* und *Dyspnoe* (MAIA / Metaanalyse)
- SpUE SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (MAIA)
- SpUE PT *Hypertonie* (MAIA / Metaanalyse)
- SpUE PT *Ermüdung* (MAIA)
- SpUE PT *Leukopenie* wird zusammen mit der AESI PT-Aggregation *Zytopenie* diskutiert (MAIA)

AESI SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* / PT *Pneumonie*

MAIA

In der Studie MAIA tritt in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf. In dem PT *Pneumonie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

Die Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (2). In dieser SOC treten zwei Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab und fünf im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC ein Nachteil in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

In dem PT *Pneumonie* treten die Ereignisse überwiegend als schwerwiegende / schwere unerwünschte Ereignisse auf. Die Ereignisse dieses PT führen zu mehr Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). In diesem PT tritt jeweils ein Therapieabbruch in beiden Behandlungsarmen auf. Insgesamt zeigt sich in diesem PT ein Nachteil in *Jeglichen unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Metaanalyse

In der Metaanalyse treten in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und dem PT *Pneumonie* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf, die jedoch nicht mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, verbunden sind.

Klinische Betrachtung

Insgesamt bestätigt die Metaanalyse die Ergebnisse der Studie MAIA. Es zeigen sich in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und dem PT *Pneumonie* Nachteile unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation Zytopenie / PT-Aggregation Neutropenie / PT-Aggregation Anämie / SpUE PT Leukopenie

MAIA

In diesem Abschnitt werden die statistisch signifikanten AESI PT-Aggregation *Zytopenie*, PT-Aggregation *Neutropenie* und PT-Aggregation *Anämie* sowie die SpUE PT *Leukopenie* zusammen dargestellt und diskutiert, da sie sich in ihrer Zusammensetzung zum Teil überschneiden oder thematisch zusammengehören.

In der PT-Aggregation *Zytopenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Innerhalb der PT-Aggregation *Zytopenie* treten in den PT *Neutropenie* und *Anämie* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf, die in den folgenden Abschnitten der PT-Aggregation *Neutropenie* und *Anämie* diskutiert werden.

In der PT-Aggregation *Neutropenie* und dem PT *Neutropenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Neutropenie* wird ausschlaggebend jeweils durch dem PT *Neutropenie* verursacht.

In der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Anämie* wird ausschlaggebend jeweils durch dem PT *Anämie* verursacht.

In dem PT *Leukopenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf.

Klinische Betrachtung

Eine Neutropenie kann zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine vor allem bakteriell bedingte Infektion führen, wie z. B. den PT *Infektion der oberen Atemwege* oder *Pneumonie*. Sie kann auch bis hin zur Ausbildung einer febrilen Neutropenie und einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Es treten jedoch keine Unterschiede in den PT *Febrile Neutropenie*, *Neutropenische Sepsis* oder *Neutropenische Infektion* zwischen den Behandlungsarmen auf. Die häufiger auftretenden Neutropenien führt vermehrt zur Verwendung von Wachstumsfaktoren in dem Behandlungsarm mit Daratumumab (2). Der Unterschied in den Ereignissen in dem PT *Neutropenie* führt auch zu mehr Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). Therapieabbrüche treten in den PT-Aggregationen *Neutropenie* (D-Rd = 1 vs. Rd = 1) und dem PT *Neutropenie* (D-Rd = 0 vs. Rd = 1) selten und in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Neutropenie* sowie dem PT *Neutropenie* Nachteile unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Eine Anämie der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* geht immer mit einer Therapiebedürftigkeit einher. Die Verringerung der Anämie führt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab zu weniger Transfusionen von Erythrozyten im Vergleich zum Kontrollarm (2). In der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab keine Therapieabbrüche und ein Therapieabbruch im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* Vorteile in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Die PT-Aggregation *Zytopenie* und der PT *Leukopenie* sind Oberbegriffe für eine verringerte Anzahl an Blutkörperchen im Allgemeinen (*Zytopenie*) oder weißen Blutkörperchen (*Leukopenie*). Unter der PT-Aggregation *Zytopenie* und dem PT *Leukopenie* werden die Ereignisse bei Patienten erfasst, bei denen die Blutwerte unter bestimmte Schwellenwerte fallen. Im Falle der *Zytopenie* setzt sich die Schwellenwerte zusammen aus der verringerten Anzahl der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten und im Falle der *Leukopenie* aus der verringerten Anzahl der Neutrophilen und Lymphozyten. Ausschlaggebend für die klinische Relevanz und eine mögliche Behandlung ist jedoch nicht das Unterschreiten eines Schwellenwertes, sondern ob ursächlich eine Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie oder Lymphozytopenie vorliegt. Daher liegt hier zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, die zugrundeliegenden Ereignisse als solche führen jedoch zu keiner speziellen Therapie. Mögliche entstehende Vor- oder Nachteile durch eine Therapie des jeweiligen Mangels an Blutkörperchen werden gesondert in den dazugehörigen PT wie z. B. PT *Anämie*, *Neutropenie* usw. erfasst.

AESI PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger**MAIA**

In der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

In dieser SOC treten überwiegend nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser PT-Aggregation treten in beiden Behandlungsarmen keine Therapieabbrüche auf. Insgesamt zeigt sich in dieser PT-Aggregation ein geringfügiger Vorteil in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI Infusionsreaktionen**MAIA**

In der Studie MAIA treten in dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf. Da die Behandlung im Kontrollarm ohne Infusion erfolgt, können dort auch keine *Infusionsreaktionen* auftreten.

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend zur ersten Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (3). In der Studie MAIA treten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes in dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* bei insgesamt 149 Patienten 146 Ereignisse bei der ersten Infusion auf und 15 Patienten erlitten mehr als einmal Infusionsreaktionen. *Infusionsreaktionen* treten überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf (2). Die unerwünschten Ereignisse der *Infusionsreaktionen* führen in einem Fall zu einem Therapieabbruch. Insgesamt zeigt sich in den *Infusionsreaktionen* ein Nachteil vor allem in *Jegliche unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums / PT Husten / PT Dyspnoe**MAIA**

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* treten einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf.

Klinische Betrachtung

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* treten die Ereignisse überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht

schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser SOC treten ein Therapieabbruch im Behandlungsarm mit Daratumumab und vier Therapieabbrüche im Kontrollarm auf. In dem PT *Husten* treten keine Therapieabbrüche auf und in dem PT *Dyspnoe* treten jeweils ein Therapieabbruch in beiden Behandlungsarmen auf.

Die unerwünschten Ereignisse dieser SOC und PT sind weitgehend Manifestationen von Infusionsreaktionen. In allen bisher durchgeführten Studien mit Daratumumab traten Infusionsreaktionen bei den betroffenen Patienten fast ausschließlich mit der ersten Infusion auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC sowie diesen PT Nachteile in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Metaanalyse

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf. In dieser SOC und den PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

Klinische Betrachtung

Insgesamt bestätigt die Metaanalyse die Ergebnisse der Studie MAIA. Es zeigen sich in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* Nachteile in *Jeglichen unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

PT Hypertonie

MAIA

In dem PT *Hypertonie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf.

Klinische Betrachtung

In dem PT *Hypertonie* treten die Ereignisse überwiegend als schwerwiegende / schwere unerwünschte Ereignisse auf. Hypertonie ist eine bekannte infusionsbedingte Reaktion von Daratumumab (3). In dem PT *Hypertonie* treten in beiden Behandlungsarmen keine Therapieabbrüche auf. Insgesamt zeigt sich in dem PT *Hypertonie* ein Nachteil unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen

Metaanalyse

In dem PT *Hypertonie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. In diesem PT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

Klinische Betrachtung

Insgesamt bestätigt die Metaanalyse die Ergebnisse der Studie MAIA. Es zeigen sich in dem PT *Hypertonie* Nachteile unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**MAIA**

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* treten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ergebnisse, die zum Therapieabbruch führen* auf.

Klinische Betrachtung

Schwere Hautreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse, die während einer Therapie mit Lenalidomid auftreten können und den Abbruch der Therapie zur Folge haben können (4). Die SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* führt zur weniger Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). In dieser SOC treten keine Therapieabbrüche in dem Behandlungsarm mit Daratumumab und 13 Therapieabbrüche in dem Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC ein Vorteil unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt sind und es zu weniger Therapieabbrüchen kommt.

PT Ermüdung**MAIA**

In dem PT *Ermüdung* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf.

Klinische Betrachtung

Fatigue ist ein bekanntes unerwünschtes Ereignis, das während einer Therapie mit Lenalidomid oder Daratumumab sehr häufig auftreten kann (3, 4). Zur Behandlung der Fatigue wird in der Regel eine Dosismodifikation der ursächlichen Medikation vorgenommen. Der PT *Ermüdung* führt zur mehr Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). In dem PT *Ermüdung*

treten mehr Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm auf (D-Rd: 4 vs. Rd: 0). Die Begriffe Ermüdung und Asthenie werden häufig im selben Kontext verwendet, sodass auch der PT *Asthenie* in diesem Zusammenhang betrachtet werden sollte. In dem PT *Asthenie* treten weniger Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm auf (D-Rd: 1 vs. Rd: 4). Werden die PT *Ermüdung* und *Asthenie* gemeinsam betrachtet, zeigen sich vergleichbare Raten an Therapieabbrüchen (2). Das Symptom Ermüdung wird als patientenberichtetes Symptom im EORTC QLQ-C30 erfasst und zeigt dort keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung. Insgesamt zeigt sich in dem PT Ermüdung ein Nachteil unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Gesamtschau der weiteren Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Insgesamt spiegeln die betrachteten unerwünschten Ereignisse einen Ausschnitt der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsarme wider, der charakteristisch und ausschlaggebend für die eingesetzten Substanzen ist. Anhand dieses Ausschnitts können besondere Gefahren oder besonderer Nutzen der Verträglichkeitsprofile näher beleuchtet werden. In dieser Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile.

MAIA

Es ergeben sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* sowie in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*.

Es ergeben sich Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* mit den PT *Husten* und *Dyspnoe* auftreten, der *Infusionsreaktionen* und dem PT *Pneumonie* sowie in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der PT-Aggregation *Neutropenie* und den PT *Neutropenie*, PT *Hypertonie* und PT *Ermüdung* als auch in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

In der Regel sind die aufgeführten unerwünschten Ereignisse durch eine medikamentöse Therapie oder Dosismodifikationen der verursachenden Arzneimittel gut behandelbar. In dem Behandlungsarm mit Daratumumab wurden häufiger Dosismodifikationen von Lenalidomid und Dexamethason vorgenommen, sodass zwar einerseits eine geringere mediane Dosisintensität, jedoch andererseits aufgrund der höheren Zyklenanzahl eine höhere Gesamtdosis in dem Behandlungsarm mit Daratumumab erreicht wird. Insgesamt führen diese aufgeführten unerwünschten Ereignisse nicht zu einem Unterschied der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen. Eine Ausnahme stellt hierbei die SOC *Erkrankungen der*

Haut und des Unterhautgewebes dar, in der es zu einem deutlichen Unterschied in den Therapieabbrüchen zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab kommt.

Metaanalyse

Da die Kombination von Daratumumab mit den jeweiligen Kombinationspartnern Rd bzw. VMP zum Teil unterschiedliche Verträglichkeitsprofile aufweist, zeigen sich Unterschiede in der Metaanalyse vor allem bei den unerwünschten Ereignissen, welche unabhängig vom Kombinationspartner auftreten.

Es ergeben sich Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* mit den PT *Husten* und *Dyspnoe* sowie in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der SOC *Gefäßerkrankungen* mit dem PT *Hypertonie* als auch in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit dem PT *Pneumonie*.

In der Regel sind die aufgeführten unerwünschten Ereignisse gut behandelbar und führen nicht zu einem Unterschied der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen.

Einfluss der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Um zu überprüfen, ob die unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der Behandlungsarme der Studie MAIA einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, werden die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Auftreten der *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (Abbildung 4-75) mit denen der Zeit bis zur Verschlechterung des patientenberichteten Endpunkts *Allgemeiner Gesundheitszustand* des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 (2. Datenschnitt, *Verschlechterung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand*) verglichen. Es zeigt sich dabei, dass in den ersten drei Monaten, in denen der größte Teil der *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* erstmals auftritt, kein Unterschied in dem Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* zwischen den Behandlungsarmen auftritt. Das bedeutet, der Unterschied im Auftreten von *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* ist nicht mit einem Unterschied in dem *Allgemeinen Gesundheitszustand* assoziiert.

Gesamtschau

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in der Studie MAIA Nachteile in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* als auch in einzelnen AESI bzw. SpUE, dem Vorteile in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* als auch in einzelnen AESI bzw. SpUE gegenüberstehen. In der Metaanalyse zeigen sich Nachteile in einzelnen AESI bzw. SpUE, dem Vorteil in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* gegenüberstehen.

Werden die Vor- und Nachteile der Studie MAIA bewertet und gegeneinander abgewogen, so zeigt sich, dass die Nachteile bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen. Gleiches trifft ebenso für die Metaanalyse zu. Darüber hinaus sind die Nachteile in der Verträglichkeit nicht mit Nachteilen in dem Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* assoziiert oder führen zu einer niedrigeren Gesamtdosis an Lenalidomid oder Dexamethason. Die Vorteile in der Verträglichkeit hingegen ermöglichen durch die niedrigere Rate an Therapieabbrüchen, dass mehr Patienten eine wirksame Therapie nachhaltig weiterführen können, sodass der Therapieerfolg verbessert wird. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wiegen die Vorteile in der Nutzenkategorie Verträglichkeit, die durch eine nachhaltige Weiterführung der wirksamen Therapie bei mehr Patienten entstehen, die Nachteile durch die bekannten und gut behandelbaren unerwünschten Ereignisse auf. Insgesamt ergibt sich daher bei Abwägen der Vor- und Nachteile ein geringer Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Daratumumab. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Verträglichkeit in der Regel ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, die Nachteile überwiegt. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie MAIA und der Metaanalyse zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen.. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusammenfassung

In der Studie MAIA, in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet, zeigt sich in der Nutzenkategorie **Mortalität** ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben für den Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Metaanalyse, die zusätzliche Evidenz in der Patientenpopulation präsentiert, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der

Nutzenkategorie Mortalität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche.

In der Studie MAIA ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Studie **MAIA** zeigen sich in der Nutzenkategorie **Morbidität** Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* bzw. *Dyspnoe*. Die Vorteile liegen in der Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Dyspnoe* eintritt, um ca. 17 Monate bzw. 11,5 Monate und in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung dieser Symptome um 32 % bzw. 21 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 55 %.

In der **Metaanalyse** zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *EQ-5D VAS Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* sowie in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* bzw. *Fatigue*. Die Vorteile liegen in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte im EQ-5D VAS um 19 % bzw. 18 % und der Symptome *Schmerz* bzw. *Fatigue* um 27 % bzw. 18 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 57 %.

Diese patientenrelevanten Vorteile werden durch die Ergebnisse bekräftigt, die sich im primären Endpunkt *PFS* und der *MRD-Negativität* zeigen. Im primären Endpunkt *PFS* ergibt sich ein Vorteil durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 44 % (MAIA) und 53 % (Metaanalyse). Ebenso werden die Vorteile der Studie MAIA und der Metaanalyse zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab durch eine dreimal so hohe Rate der *MRD-Negativität* bestätigt.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie **Morbidität** ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie MAIA und der Metaanalyse wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrücken. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitsprogression oder -symptomatik von rund ein bis anderthalb Jahren. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Morbidität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Morbidität** konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden /schweren Symptomes *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sowohl in der Studie MAIA in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet als auch in der Metaanalyse, die zusätzliche Evidenz in der Patientenpopulation präsentiert, zeigen sich Vorteile zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, welche das konsistente Bild der Vorteile aus den Endpunkten der Morbidität fortsetzt.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das bereits konsistente Bild der Vorteile in der Nutzenkategorie Morbidität, mit den Vorteilen in der Nutzenkategorie Lebensqualität komplementiert wird. In der Studie MAIA und der Metaanalyse wird deutlich, dass die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität sich in Vorteile einer länger stabilisierten Lebensqualität übertragen. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Lebensqualität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich in der Studien MAIA und der Metaanalyse für die Gesamtrate der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab mit einer Zunahme des Risikos ein solches Ereignis zu erleiden um 35 %. In der Metaanalyse liegt für diesen Endpunkt eine bedeutsame Heterogenität anhand des Heterogenitätstests vor, sodass eine Metaanalyse nicht sinnvoll ist.

In der Studien MAIA und der Metaanalyse zeigen sich für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Daratumumab mit einer Reduktion des Risikos von 59 % (MAIA) und 57 % (Metaanalyse).

Die weiteren Betrachtungen von AESI und SpUE zeigen Vor- und Nachteile des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

In der Studie MAIA zeigen sich Vorteile in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und dem PT *Anämie*. Das unerwünschte Ereignis *Anämie* ist gut behandelbar und führt nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Vergleichsarm. Die unerwünschten Ereignisse in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* sind zwar bekannt und behandelbar, führen jedoch zu weniger Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab.

In der Studie MAIA und der Metaanalyse zeigen sich Nachteile, die im Zusammenhang mit den ersten Infusionen stehen, unter anderem in den SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und *Gefäßkrankungen*, sowie den dazugehörigen PT. Weiterhin zeigen sich in der Studie MAIA und der Metaanalyse Nachteile hinsichtlich der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* sowie in dem PT *Pneumonie*. In der Studie MAIA zeigen sich zusätzlich Nachteile in den PT *Neutropenie* und *Fatigue* sowie den *Infusionsreaktionen*. All diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab führen.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie *Verträglichkeit* zeigen sich in der Studie MAIA Nachteile in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* als auch in einzelnen AESI bzw. SpUE, dem Vorteile in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* als auch in einzelnen AESI bzw. SpUE gegenüberstehen. In der Metaanalyse zeigen sich Nachteile in einzelnen AESI bzw. SpUE, die dem Vorteil in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* gegenüberstehen.

Werden die Vor- und Nachteile der Studie MAIA bewertet und gegeneinander abgewogen, so zeigt sich, dass die Nachteile bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen. Gleiches trifft ebenso für die Metaanalyse zu. Darüber hinaus sind die Nachteile in der Verträglichkeit nicht mit Nachteilen in dem Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* assoziiert oder führen zu einer niedrigeren Gesamtdosis an Lenalidomid oder Dexamethason. Die Vorteile in der Verträglichkeit hingegen ermöglichen durch die niedrigere Rate an Therapieabbrüchen, dass mehr Patienten eine wirksame Therapie nachhaltig weiterführen können, sodass der Therapieerfolg verbessert wird. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wiegen die Vorteile in der Nutzenkategorie Verträglichkeit, die durch eine nachhaltige Weiterführung der wirksamen Therapie bei mehr Patienten entstehen, die Nachteile durch die bekannten und gut behandelbaren unerwünschten Ereignisse auf. Insgesamt ergibt sich daher bei Abwägen der Vor- und Nachteile ein geringer Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Daratumumab. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Verträglichkeit in der Regel ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, die Nachteile überwiegt. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.6 Gesamtbewertung

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
MAIA (D-Rd vs. Rd) 2. Datenschnitt	Metaanalyse
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Gesamtbewertung	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Mortalität	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen	
Gesamtüberleben	
NA vs. NA Monate HR = 0,78; 95 %-KI: [0,58; 1,04]; p = 0,0886	HR = 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,84]; p < 0,001
Morbidity	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7 und MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>Verschlechterung MCID ≥ 7</i> HR = 0,81; 95 %-KI: [0,69; 0,96]; p = 0,012 <i>Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,82; 95 %-KI: [0,69; 0,97]; p = 0,019
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
<i>Schmerz – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> 35,02 vs. 17,97 Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,54; 0,84]; p = 0,0006 <i>Dyspnoe – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> 27,20 vs. 15,74 Monate HR = 0,79; 95 %-KI: [0,64; 0,98]; p = 0,0364	<i>Schmerz – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,73; 95 %-KI: [0,62; 0,86]; p < 0,001 <i>Fatigue – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,82; 95 %-KI: [0,70; 0,95]; p = 0,007
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
NA vs. 39,62 Monate HR = 0,45; 95 %-KI: [0,35; 0,59]; p < 0,0001	HR = 0,43; 95 %-KI: [0,36; 0,51]; p < 0,001
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
NA vs. 33,84 Monate HR = 0,56; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; p < 0,0001	HR = 0,47; 95 %-KI: [0,41; 0,55]; p < 0,001
MRD-Negativität (10^{-5})	
28,8 % vs. 9,2 % RR = 3,12; 95 %-KI: [2,18; 4,46]; p < 0,0001	RR = 3,44; 95 %-KI: [2,62; 4,51]; p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,84; 95 %-KI: [0,71; 0,95]; p = 0,040
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung / Verschlechterung, MCID ≥ 10	
<i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> NA vs. 21,52 Monate HR = 0,76; 95 %-KI: [0,61; 0,95]; p = 0,0181 <i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> 10,68 vs. 7,52 Monate HR = 0,81; 95 %-KI: [0,66; 0,99]; p = 0,0380	<i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,77; 95 %-KI: [0,65; 0,92]; p = 0,003 <i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,85; 95 %-KI: [0,72; 0,99]; p = 0,035
Nebenwirkungen	
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
12,85 vs. 9,82 Monate HR = 0,92; 95 %-KI: [0,77; 1,09]; p = 0,3335	HR = 1,00; 95 %-KI: [0,87; 1,16]; p = 0,976
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	
0,72 vs. 1,91 Monate HR = 1,35; 95 %-KI: [1,15; 1,57]; p = 0,0002	b
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	
NA vs. NA Monate HR = 0,41; 95 %-KI: [0,26; 0,63]; p < 0,0001	HR = 0,43; 95 %-KI: [0,30; 0,62]; p < 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [1,01; 1,74]; p = 0,0419 PT <i>Pneumonie</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,53; 95 %-KI: [1,08; 2,16]; p = 0,0166	SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> HR = 1,48; 95 %-KI: [1,19; 1,85]; p = 0,001 PT <i>Pneumonie</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> HR = 1,72; 95 %-KI: [1,18; 2,50]; p = 0,005
<i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> D-Rd: n/N = 152/364; (41,8 %)	a
PT-Aggregation <i>Zytopenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 8,25 vs. 14,06 Monate HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,65]; p = 0,0020	b
PT-Aggregation <i>Neutropenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 23,75 vs. NA Monate HR = 1,62; 95 %-KI: [1,29; 2,03]; p < 0,0001	b
PT-Aggregation <i>Anämie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 0,54; 95 %-KI: [0,38; 0,78]; p = 0,0009	b
PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 0,64; 95 %-KI: [0,44; 0,94]; p = 0,0232	b
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SpUE)	
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 4,70 vs. 19,83 Monate HR = 1,78; 95 %-KI [1,46; 2,17]; p < 0,0001 PT <i>Husten</i>	SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> HR = 1,82; 95 %-KI: [1,55; 2,14]; p < 0,0001 PT <i>Husten</i>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
<p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,66; 95 %-KI: [1,21; 2,28]; p = 0,0016</p> <p>PT <i>Dyspnoe</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,83; 95 %-KI: [1,32; 2,52]; p = 0,0002</p>	<p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,69; 95 %-KI: [1,30; 2,20]; p < 0,0001</p> <p>PT <i>Dyspnoe</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,99; 95 %-KI: [1,50; 2,64]; p < 0,0001</p>
<p>PT <i>Hypertonie</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 1,95; 95 %-KI: [1,02; 3,76]; p = 0,0448</p>	<p>PT <i>Hypertonie</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 2,07; 95 %-KI: [1,21; 3,54]; p = 0,008</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></p> <p><i>Unerwünschte Ergebnisse, die zum Therapieabbruch führen</i> NA vs. NA Monate RD = -3,50 % [-5,40 %; -1,60 %]; p = 0,0003</p>	c
<p>PT <i>Ermüdung</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 1,88; 95 %-KI: [1,01; 3,48]; p = 0,0466</p>	c
<p>a: Diese Ergebnisse werden nur in dem Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, daher ist die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.</p> <p>b: Aufgrund der unterschiedlichen präspezifizierten <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</i> in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE ist eine sinnvolle Metaanalyse nicht möglich. Es wird daher für die <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</i> keine metaanalytische Zusammenfassung gezeigt mit Ausnahme von Auswertungen auf der Ebene von SOC und PT.</p> <p>c: Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse in den Studien MAIA und ALCYONE ist kein geeignetes statistisches Modell für eine Metaanalyse verfügbar.</p> <p>Abkürzungen: AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference; MRD: Minimale Resterkrankung; NA: nicht abschätzbar ; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz, Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus.</p>	

Die Ergebnisse der Studie MAIA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit. Diese Vorteile werden durch die Metaanalyse in der untersuchten Patientenpopulation bekräftigt. Weiterhin zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil in der Mortalität. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich daher folgendes Bild für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden /schweren Symptomes *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe*. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, die Nachteile überwiegt. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da die Ergebnisse für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen gelten und sie sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, ergeben sich keine Einschränkungen.

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.

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Intervention

Die in diesem Dossier dargestellte Intervention ist der monoklonale Antikörper Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (3).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27. 06 2019 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (5) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2019-B-097) (6). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP)

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (7, 8) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit). Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, werden zur Beantwortung der Fragestellung nur Randomisierte Kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind und die gemäß der Zulassung in Frage kommen (3).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (3).

Dosierung

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (3) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wie folgt verabreicht:

Daratumumab

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 verabreicht.

Lenalidomid

Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg p.o. an den Tagen 1-21 bei einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder in einer Dosierung von 10 mg p.o. an den Tagen 1-21 bei einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min verabreicht.

Dexamethason

Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern ≤75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre oder einem BMI <18,5 verabreicht.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.06.2019 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2019-B-097) (6). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP)

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (5) sind zur Bewertung des Zusatznutzens in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer

Bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich in der Regel um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren unerwünschten Ereignissen) kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviewartikel.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	A1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation von Daratumumab (3)
Intervention	E2 Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	A2 Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (3)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Dosierung	E3 Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gemäß der Beschreibung zu diesem Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Daratumumab (3)	A3 Dosierung abweichend	Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab (3)
Vergleichstherapie	E4 Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison <i>oder</i> Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison <i>oder</i> Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	A4 Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch am 27.06.2019 (6)
Endpunkte	E5 Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A5	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA
Studiendesign	E6 Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A6 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studiendauer	E7	Jede Studiendauer	A7	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp	E8	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A8	Keine Primärpublikation, Reviewartikel, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA
Studienstatus	E9	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A9	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung.

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 15.01.2020). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid[®] jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane-Filter* verwendet (9, 10). Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-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.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Daratumumab durchsucht (Suchzeitpunkt: 15.01.2020). Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für das jeweilige Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der 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.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 15.01.2020). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Daratumumab) und der Handelsname (Darzalex[®]) sowie die Produktbezeichnung (HuMax-CD38; HuMaxCD38) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason.

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

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die gescreenten Nutzenbewertungsverfahren mit den zugehörigen Vorgangsnummern, welche keine als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachteten RCT enthalten, sind in Anhang 4-D aufgeführt. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-10 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-11) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-11) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens

hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-11) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen randomisierten Studie erfolgt sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen.

Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C: Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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 Studie MAIA erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010.

Die Ausführung des CONSORT-Statements findet sich in Anhang 4-E (Items 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Das Design der Studie MAIA, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

Zusätzliche Evidenz wird in Form einer Metaanalyse der Studien MAIA und ALCYONE präsentiert. Das Design der Studie ALCYONE, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ebenfalls ausführlich im Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT Statements und in Abschnitt 4.3.1 werden die Protokolle, der Statistische Analyseplan sowie Studienberichte herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In den eingeschlossenen Studien MAIA und ALCYONE werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Patienten dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Herkunft
- Gewicht
- Größe
- Körperoberfläche
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)
- Messbare Erkrankung
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium
- Zeit von Diagnose bis Randomisierung
- Zahl der lytischen Knochenläsionen
- Myelom-assoziierte Osteopenie
- Extramedulläre Plasmozytome
- Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks

- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)
- Zytogenetisches Risikoprofil

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

In den eingeschlossenen Studien MAIA und ALCYONE werden folgende Endpunkte erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Ansprechrate
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - MRD-Negativitätsrate
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- Verträglichkeit

Im Folgenden werden die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens, d. h. die Verzögerung des Ereignisses *Tod*, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie dar (11). Auch in nicht onkologischen Anwendungsgebieten wird die Verlängerung des Überlebens als essenzielles Therapieziel gesehen. Das Gesamtüberleben wird unabhängig

von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben und ist klar definiert (Tod unabhängig von der Ursache zählt als Ereignis).

Validität / Operationalisierung

Der patientenrelevante Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die Validität ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign gegeben.

In den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE wird das *Gesamtüberleben* als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache operationalisiert.

Morbidität

Das Multiple Myelom wird von zahlreichen relevanten körperlichen Schädigungen begleitet. Dazu zählen infolge der Verdrängung der gesunden Blutbildung Anämie, Infektionsneigung, Blutungsneigung, sowie Osteolysen als Ursache für Knochenbrüche und -schmerzen. Aufgrund von M-Proteinablagerungen in den Organen kommt es auch zu einer Niereninsuffizienz, die in einem vollständigen Nierenversagen münden kann, oder zu Herzrhythmusstörungen bis hin zu Herzversagen. Heutige Therapiestrategien zielen darauf ab, diese belastende Symptomatik gänzlich zu vermeiden.

Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität dargestellt.

Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Krankheitsprogression

Patientenrelevanz

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist ein weiteres Therapieziel die Verlängerung der *progressionsfreien Zeit bzw. des progressionsfreien Überlebens (PFS)* (12). *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Eintreten der Krankheitsprogression). *PFS* wird von der EMA und der FDA neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (13, 14). Das *PFS* ist insbesondere klinisch relevant, da es auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie ermöglicht (15).

Auch die *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist ein in vielen Studien verwendeter und akzeptierter Endpunkt. Er wird wie das *PFS* vielfach erhoben, um das Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom zu prognostizieren (16). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression ein wichtiger Parameter für die Kontrolle der Therapie. Das damit bestimmbare Fortschreiten der Erkrankung ist Indikator bei der Überprüfung, ob eine Rezidivtherapie erforderlich ist.

Die Endpunkte *PFS* bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression* werden zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt *PFS* wird in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (17-19) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (17-19) oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die so operationalisierten Endpunkte *PFS* bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression* sind Maße für das Erreichen des Therapieziels der Progressionsfreiheit. Seine Relevanz erhält dieses Therapieziel vor dem Hintergrund, dass unbehandelte oder unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden.

Beide Endpunkte basieren auf Parametern zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression, deren Validität infolge der Nutzung der IMWG-Kriterien (17-19) gegeben ist. Daher ist auch die Validität der Endpunkte *PFS* bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression* gegeben.

Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung (12). Das *Ansprechen* auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Es gibt Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Die Reduktion der Myelomzellen bzw. deren Verschwinden bildet sich primär in einer Senkung des M-Proteins im Blut oder Serum ab. Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen. Somit ist die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. Die Endpunkte sind relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie.

Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die *Dauer des Ansprechens* auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Sowohl die Art bzw. Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (20) und essenziell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten.

Die Endpunkte, die das Ansprechen betreffen, werden zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Die *Gesamtansprechrates* ist in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (17-19) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben. Diese Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (12). Die Validität der das *Ansprechen* betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat.

Die *Dauer des Ansprechens* ist in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE operationalisiert für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt. Beide Endpunkte basieren auf Ansprechen und Krankheitsprogression, deren Validität infolge der Nutzung der IMWG-Kriterien (17-19) gegeben ist. Daher ist auch die Validität der Endpunkte *Zeit bis zum ersten Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens* gegeben.

MRD-Negativitätsrate

Patientenrelevanz

Zunehmend zeigen Patienten unter neuen Therapien ein sehr viel besseres klinisches Ansprechen mit steigenden Raten an kompletten Remissionen (21). Ein komplettes Ansprechen lässt aber nicht bei jedem Myelom-Patienten auf ein verlängertes Gesamtüberleben schließen, da auch bei einem kompletten Ansprechen noch Myelomzellen in geringer Zahl im Körper verbleiben können. Das Nichtvorhandensein von Myelomzellen auf niedrigen Nachweisstufen im Knochenmark ist eine sogenannte *MRD-Negativität* auf dem jeweiligen Sensitivitätsniveau der Untersuchung. Die in MRD-Analysen gemessene Tiefe des Ansprechens ist prognostisch relevant. Das Erreichen einer *MRD-Negativität* ist ein prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein späteres Versterben.

Patienten mit einem kompletten Ansprechen und dem Nachweis einer *MRD-Negativität* zeigen gegenüber Patienten mit einem kompletten Ansprechen ohne *MRD-Negativität* eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens (22-24). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (20, 25). Vor allem der Nachweis einer frühen *MRD-Negativität* korreliert als unabhängiger und bedeutender Prädiktor mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben (26).

Infolge der Korrelation einer *MRD-Negativität* mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben (26) stellt die *MRD-Negativität* ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patienten mit Multiplem Myelom dar.

Insbesondere bei Studien zu Medikamenten, die in der Erstlinientherapie bei onkologischen oder hämatologischen Indikationen zugelassen werden sollen, sind bei Zulassung reife Daten zum Gesamtüberleben in Form zum Beispiel des medianen Gesamtüberlebens nur schwer zu realisieren. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) hat eine Leitlinie herausgegeben, mit dem Ziel, die Verwendung des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* als intermediären Endpunkt in randomisierten klinischen Studien zum Multiplem Myelom zu adressieren. Dabei müssen die Studien so konzipiert sein, dass die Wirksamkeit anhand relevanter harter Endpunkte zu einem späteren Zeitpunkt nachgewiesen werden kann (27).

Auch die Leitlinien der ESMO (28) und des NCCN (29) empfehlen die Messung der *MRD-Negativität* in Studien.

Nach Ansicht des G-BA handelt es sich bei dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert und daher nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Der prognostische Stellenwert der *MRD-Negativitätsrate* sei für das Multiple Myelom noch unklar. Da es sich trotzdem um einen relevanten Prognosefaktor für das unbehandelte Multiple Myelom handeln kann, befürwortet der G-BA die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Dossier (30).

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird daher zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Bei dem Endpunkt *MRD-Negativität* handelt es sich um einen validen Endpunkt im Rahmen klinischer Studien. Ausstehend ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt eine Validierung als Surrogatendpunkt. Die *MRD-Negativitätsrate* wird in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem Datum der Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwerte werden 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} Zellen festgelegt.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Patientenrelevanz

Nach dem Erreichen der bestmöglichen Remission ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Patienten, bei denen Symptomkontrolle und die Normalisierung myelombedingter Komplikationen erreicht wurden, den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüchen, Infektionen und die Gefahren eines anämischen Zustandes zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern. Die Klinik des Multiplen Myeloms kann sich patientenindividuell hinsichtlich der Geschwindigkeit des Fortschreitens, der jeweiligen Ausprägung und Lokalisation der Myelomherde im Körper und der Ausprägung der

Symptomatik (z. B. Osteolysen, Nierenschädigung, Anämie oder Weichteilmanifestation) der Lokalisation von Läsionen (z. B. im Halswirbel, dem Schädel, in den Extremitäten), der Patientenbelastung (Fatigue, psychische Belastung) und der z. T. lebensgefährdenden Komplikationen (z. B. Sepsis als Folge der erhöhten Infektanfälligkeit und Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand aufgrund von Hyperkalzämien) je Patient sehr unterscheiden.

Bei Vorliegen mindestens eines der in den CRAB-Kriterien festgelegten Grenzwerte liegen myelombedingte Endorganschäden vor, die gemäß der DGHO-Leitlinie eine Behandlung indizieren (12). Durch das Messen der Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A) und Knochenbeteiligung (B) wird ein großer Teil der Symptomatik erfasst. Dabei markieren die Grenzwerte jeweils einen Zustand, in dem ein hohes Risiko für das Auftreten von den Patienten belastenden Symptomen oder bedrohlichen Komplikationen besteht oder diese bereits vorliegen.

Die Entscheidung zur Einleitung einer Folgetherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem eine spürbare Symptomatik vorliegt oder aber als unmittelbar bedrohend anzunehmen ist. Diese spürbare oder drohende spürbare Symptomatik infolge einer Krankheitsprogression ist der Grund für die Einleitung der Rezidivtherapie. Die Vermeidung von belastenden Symptomen oder bedrohlichen Komplikationen ist für Patienten mit Multiplem Myelom höchst relevant.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (31) wird angeführt, dass die „Verringerung von Krankheitssymptomen oder die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten oder zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen [ist] entscheidend“ ist. Im Einklang damit wird die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, die den Zeitpunkt einer vorliegenden oder drohenden relevanten Symptomatik markiert, als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (31) weist der G-BA auf die Schwierigkeit in der Operationalisierung dieses Endpunktes aufgrund der starken Abhängigkeit von individuellen Patienten-Arzt-Entscheidungen hin. Dadurch wird nicht die Patientenrelevanz des Endpunktes an sich infrage gestellt. Die Schwierigkeiten in der Operationalisierung, die vor allem in der Dokumentation der patientenindividuellen Therapieentscheidung liegen, könnten jedoch die Quantifizierung des Zusatznutzens aufgrund dieses Endpunktes beeinträchtigen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher für diesen Endpunkt keine Quantifizierung vorgenommen.

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Das Erhebungsinstrument EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein patientenberichtetes generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente bildet die visuelle Analogskala, die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (32), unter anderem für Deutschland (33).

Validität / Operationalisierung

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (34). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (35). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (36). Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird, beschränkt sich die folgende Darstellung der Validität und der Operationalisierung darauf.

In einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und SF-36 sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (37). Etwa die Hälfte der Patienten erhält den EQ-5D etwa zwei Wochen später ein zweites Mal zusammen mit einer zusätzlichen Frage, in der die Veränderung des Gesundheitszustandes (besser, unverändert, schlechter) im Vergleich zur ersten Erhebung beschrieben wird. Ziel der Studie war es, die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test/Retest-Reliabilität und die Responsivität des EQ-5D zu überprüfen (37). Die Konstruktvalidität wird mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft. Für die EQ-5D VAS beträgt dieser zwischen -0,65 für Morbus Crohn und -0,71 für Ulcerosa Colitis, was vergleichbar ist mit Korrelationswerten aus anderen Studien. Somit ist die Konstruktvalidität gegeben. Die Kriteriumsvalidität wird überprüft, indem die Antworten auf die Fragen des EQ-5D mit den Antworten vergleichbaren Subskalen des SF-36 und des generischen Instruments verglichen werden (konkurrenente Kriteriumsvalidität). Gute Korrelationen werden beispielsweise für die EQ-5D VAS zu der

Domäne Gesundheit im Allgemeinen gesehen, die Kriteriumsvalidität ist somit gegeben. Die Test / Retest-Reliabilität wird mittels des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) bei den Patienten überprüft, die in der zusätzlichen Frage keine Änderung ihres Gesundheitszustandes angegeben haben. Werte unter 0,5 zeigen eine schlechte, Werte zwischen 0,5 und 0,75 eine mäßige, Werte zwischen 0,75 und 0,9 eine gute und Werte über 0,90 eine ausgezeichnete Korrelation an (38). Für die EQ 5D VAS wird ein ICC von 0,77 erhalten, es liegt also eine gute Korrelation vor. Die Responsivität wird an einer kleinen Gruppe von Patienten überprüft, die in der zusätzlichen Frage eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes angegeben haben. Für diese Patienten wird eine mediane Verbesserung von 10 Punkten in der EQ-5D VAS beobachtet, die statistisch signifikant ist ($p=0,016$). Die Effektgröße beträgt 0,79.

Durch die Validierungsstudie von König et al. (37) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien auch in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (39), Ösophaguskarzinom (40)). Eine Validierungsstudie nur mit Patienten mit Multiplem Myelom ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht bekannt.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz einer Veränderung ist es notwendig, die minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) zu kennen. Hierzu haben Pickard et al. eine entsprechende Validierungsstudie durchgeführt (41). Auch wird ausschließlich die Ableitung der MCID für die EQ 5D VAS betrachtet, da nur diese in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellt wird.

Pickard et al. untersuchen u. a. ankerbasiert die MCID für die EQ-5D VAS (41). Die Teilnehmer der Validierungsstudie sind 534 Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen, unter anderem Patienten mit Lymphom, die mindestens 2 Zyklen oder 1 Monat lang Chemotherapie erhalten. Für das ankerbasierte Verfahren wird das Erhebungsinstrument FACT-G herangezogen und so eine Spanne für die MCID von 7 bis 10 Punkten erhalten. Diese MCID ist in zahlreichen Verfahren sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA basierend auf der Validierungsstudie von Pickard et al. akzeptiert worden (42, 43). In der Nutzenbewertung von Bosutinib kritisiert das IQWiG die Validierungsstudie für die MCID der EQ-5D VAS und zieht daher die vom Hersteller im Nutzendossier dargestellten Responderanalysen zur Verbesserung und zur Verschlechterung um die MCID nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran (44).

Die Kritik des IQWiG richtet sich primär gegen das verwendete Studiendesign der Validierungsstudie. Der FACT-G dient in der Validierungsstudie als Anker für die MCID der EQ-5D VAS. Auf Basis der Ergebnisse des erhaltenen Summenscores werden die Patienten in Quintile stratifiziert. Die Gruppierung der Kohorte in Quintile wird damit begründet, dass der Unterschied zwischen den Quintilen einen geeigneten Schwellenwert für die Stratifizierung der Patienten darstellt und zwar basierend auf den Abschätzungen des Schwellenwertes für die MCID für den FACT-G (Leberzellkarzinom: 6-7 (45), Mammakarzinom: 5-6 (46)). Innerhalb einer jeden Quintile wird dann wiederum der mittlere Unterschied der EQ-5D VAS-Punktwerte zwischen den Strata berechnet. Je nach zugrunde gelegter Methode wird eine Spanne für die

MCID von 7 (Methode der mittleren Veränderung zwischen den Quintilen) und 10 (Methode des Standardfehlers des Mittelwerts) erhalten.

Gemäß den Erläuterungen des IQWiG beruhen die ermittelten Werte für die MCID auf einer Querschnitterhebung, das heißt auf einer einzelnen Erhebung (44). Es wurde somit nicht die Veränderung der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten über die Zeit im Rahmen einer Längsschnitterhebung ermittelt. Die unterschiedliche Schwere der Erkrankung wird durch die Stratifizierung in Quintilen basierend auf den Ergebnissen des FACT-G-Summenscores gewissermaßen simuliert. Das IQWiG stellt jedoch heraus, dass es sich bei einer MCID „um eine von den Patientinnen und Patienten auf individueller Ebene selbst als wichtig wahrgenommene Änderung im interessierenden Endpunkt (hier der Gesundheitszustand) [handelt] und deshalb in einer Längsschnittstudie zu ermitteln [ist].“ (44). In der Konsequenz berücksichtigt das IQWiG Responderanalysen mit den Schwellenwerten für die MCID von 7 und 10 Punkten nicht länger.

Aktuell werden, wie das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Bosutinib anmerkt (44), die Anforderungen an Validierungsstudien zur Ermittlung der MCID methodisch diskutiert. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch keine Validierungsstudie veröffentlicht, die gemäß den diskutierten Anforderungen Anwendung finden kann. Der G-BA führt in seinen jüngsten Nutzenbewertungen(47) und Tragenden Gründen (48) ebenfalls die Kritik des IQWiG an der Validierungsstudie für die MCID von Pickard et al. an, akzeptiert aber prinzipiell die durchgeführten Responderanalysen mit den Schwellenwerten für die MCID von 7 und 10 Punkten. Er begründet dieses damit, dass „Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen [werden].“

In diesem Dossier werden die Responderanalysen für die EQ-5D VAS dargestellt. Da kein statistisch signifikantes Ergebnis für die Zeit bis zur Verbesserung oder die Zeit bis zur Verschlechterung festgestellt werden kann, wird auf die Darstellung der Mittelwertdifferenz aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement, MMRM) verzichtet. Eine Darstellung der MMRM-Analyse findet sich in den Studienberichten zu den Studien MAIA und ALCYONE (2, 49).

In den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE wird die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind:

- innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline)
- anschließend im 1. Behandlungsjahr an Tag 1 der Zyklen 3, 6, 9 und 12, anschließend alle 6 Monate bis zum Eintritt der Krankheitsprogression
- nach der Krankheitsprogression in Woche 8 und 16

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 7 und um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 und um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 und um \geq MCID 10 Punkte in der EQ-5D VAS operationalisiert.

EORTC QLQ-C30

Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Fünf funktionale Skalen (Physische, Kognitive, Emotionale, Soziale Funktion und Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten), die den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet werden.

Die Skalen werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (50) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl in den Funktionsskalen und im allgemeinen Gesundheitszustand ist mit einer Verbesserung bzw. in den Symptomskalen mit einer Verschlechterung zu interpretieren.

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (8) als patientenrelevant. Die mittels des onkologiespezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (51)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (52)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z.B. Elotuzumab (53), Carfilzomib (54), Daratumumab (43, 55) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität / Operationalisierung

Eine der ersten Veröffentlichungen zum EORTC QLQ-C30 in Hinblick auf die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 stammt aus dem Jahr 1993 (56). In der der Publikation zugrunde liegenden Studie wurden 305 Patienten mit Lungenkrebs gebeten, das Erhebungsinstrument vor und ein weiteres Mal während der Behandlung auszufüllen. Ziel war es, die Reliabilität und die Validität des Instruments zu überprüfen. Zusätzlich wurde die Multitrait-Skalierungsanalyse (57) angewendet, mit der untersucht wird, ob die einzelnen Elemente, aus denen der EORTC QLQ-C30 besteht, zu einem begrenzten Satz von summierten Skalen zusammengefasst werden können, ob also die Konstruktvalidität gegeben ist. Konvergenzvalidität und diskriminante Validität sind zwei fundamentale Aspekte der Konstruktvalidität (58). Die Konvergenzvalidität gilt ab einer Korrelation von 0,4 oder größer zwischen einem Item und seiner Skala als nachgewiesen, die diskriminante Validität basiert auf einem Vergleich der Größe der Korrelation eines Artikels mit seiner eigenen Skala im Vergleich zu anderen Skalen. Als Erfolg werden die Fälle definiert, in denen ein Item mit seiner eigenen Skala signifikant höher korreliert als mit einer anderen Skala. Die Reliabilität, also z. B. die interne Konsistenz eines Instruments wird mittels Cronbach's alpha bewertet und gilt ab einem Wert von 0,70 oder höher als gegeben. Die Validität wird unter drei Aspekten betrachtet. Die Inter-Skalen-Korrelation wird mittels Pearson's r bewertet und gilt ab einem Wert von 0,4 oder höher als gegeben. Um die klinische Validität zu bewerten, wird das Verfahren des Vergleichs bekannter Gruppen verwendet. Dazu wird überprüft, inwieweit der Fragebogen in der Lage ist, zwischen Gruppen mit unterschiedlichem Status, z. B. Krankheitsstadium, zu unterscheiden. Die Responsivität des Instruments kann durch die Verfügbarkeit von zwei Fragebögen zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt werden, da auf diese Weise eine Bewertung des Instruments in Hinblick auf die Änderungen des Gesundheitszustands im Zeitverlauf möglich ist.

Im Rahmen der durchgeführten Validierungsstudie liefert die Multitrait-Skalierungsanalyse Korrelationswerte vor der Behandlung von 0,53 (resp. 0,59 während der Behandlung) für die Konvergenzvalidität, die somit gegeben ist. Die diskriminante Validität ist ebenfalls gegeben, da es nur in 4 % der Fälle zu Skalierungsfehlern kommt. Das Cronbach's alpha zur Bewertung der Reliabilität liegt für die Mehrzahl der Skalen über 0,7 (Spanne: 0,54 bis 0,86). Die mittels Pearson's r gemessene Inter-Skalen-Korrelation liegt zwischen 0,54 und 0,63, ist somit ebenfalls gegeben. Die Überprüfung der klinischen Validität ergibt entgegen der Erwartung einige wenige Unterschiede von Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien. Die Bewertung der Responsivität zeigt, dass zwischen der Erhebung vor der Behandlung und während der Behandlung in der Gesamtgruppe keine Unterschiede festzustellen sind. Dieses ist auf die Heterogenität der Patientengruppe zurück zu führen. Erst wenn die Gruppe hinsichtlich ihres ECOG-Status aufgeteilt wird, lässt sich erkennen, dass die Patienten, deren ECOG-Status sich unter der Behandlung verbessert, steigende Werte bei den Funktionsskalen und abnehmende Werte bei den Symptomskalen liefern. Ebenso ist es umgekehrt für die Patienten mit abnehmendem ECOG-Status unter der Behandlung.

Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (56) kann das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 als validiert angesehen werden.

Für die Validität des Fragebogens ist es wichtig, ob die Fragen und Antwortkategorien der Fragebögen zur Selbsteinschätzung für die Patienten und für diejenigen, die die Daten berichten und interpretieren, dieselbe Bedeutung haben. Wäre das nicht der Fall, so wäre die Validität des Erhebungsinstruments beeinträchtigt (59). Dieser Frage geht die Studie von Groenvold et al. nach (59). Hier werden 95 Patientinnen mit Brustkrebs und gynäkologischen Tumoren gebeten, den EORTC QLQ-C30 auszufüllen und das Ergebnis in einen Umschlag zu legen. Ein Interviewer ruft die Patientinnen zu einer vereinbarten Zeit an und stellt in Interviewform die Fragen des EORTC QLQ-C30 mit der Bitte an die Patienten, nicht in den gewohnten Antwortkategorien zu antworten, sondern in freier Form. Im Hintergrund füllen basierend auf den Antworten der Patientinnen die Beobachter den EORTC QLQ-C30 aus. Im Anschluss wird die Übereinstimmung zwischen Patienten und Beobachtern gemessen. Hierzu bedient man sich des Koeffizienten Kappa. Kappa ist ein Koeffizient, mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann (60). Kappa kann Werte von -1 bis +1 annehmen. In der Untersuchung von Groenvold et al. ergibt sich für die mediane Übereinstimmung ein medianes Kappa von 0,85 (Spannweite 0,47-1,00) (59). Für 21 der 30 Fragen liegt das Kappa oberhalb von 0,80 (59). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30.

Neben den genannten Validierungsuntersuchungen ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 auch die Test / Retest-Reliabilität untersucht worden (61). In einer norwegischen Klinikambulanz erhalten 262 Patienten, die ihre Behandlung bereits über 3 Monate abgeschlossen haben, das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30. Mit einem Abstand von vier Tagen erhalten die Patienten erneut das Erhebungsinstrument. Die Test/Retest-Reliabilität wird mittels Pearson's r bewertet und gilt ab einem Wert von 0,7 oder höher als gegeben (62). Die gemessene Korrelation liegt für die Funktionsskalen zwischen 0,82 und 0,91, für die Single-Item-Symptomskalen zwischen 0,72 und 0,84 und für die Multi-Item-Symptomskalen zwischen 0,83 und 0,86 mit Ausnahme für das Item Übelkeit und Nausea (0,63). Die Test / Retest-Reliabilität ist somit insgesamt ebenfalls gegeben.

Auch für Patienten mit Multiplem Myelom ist das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 validiert (63). Die Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplem Myelom erhalten vor der Behandlung und in den Monaten 1, 6, 12, 24, 36 und 48 das Erhebungsinstrument zum Ausfüllen. Das zur Bestimmung der Reliabilität herangezogene Cronbach's alpha liegt für alle Skalen mit Ausnahme der Rollenfunktion oberhalb von 0,7, sodass die Reliabilität gegeben ist. Die klinische Validität ist ebenfalls gegeben, da die Skalen des Erhebungsinstrumentes in der Lage sind zwischen dem Krankheitsstadium des Patienten (WHO-Status, Stadium nach Durie&Salmon) zu unterscheiden. Die Responsivität des Instruments ist ebenfalls gegeben, da sich die Veränderung des klinischen Status durch die Therapie (Ansprechen, Stabile Erkrankung, Krankheitsprogression) durch das Erhebungsinstrument widerspiegelt. Somit gilt der EORTC QLQ-C30 auch für Patienten mit Multiplem Myelom reliabel und valide.

Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Für eine minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird dabei eine

Verbesserung und eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte verwendet. Die MCID ist in verschiedenen Studien validiert worden.

Zeng et al. (64) validieren bei Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Krebserkrankungen die MCID für die verschiedenen Subskalen. In der Studie wird als Anker der Karnofsky Performace Status (KPS) verwendet. Die Messung erfolgt dabei zu Baseline, zu Beginn der Behandlung sowie einen Monat nach der Behandlung. Dabei zeigten alle Skalen eine moderate bis gute Korrelation zum KPS (Spearman's $r \geq 0,3$) mit Ausnahme von Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, sowie Diarrhoe. Diese drei Items werden von Zeng et al. von den MCID-Berechnungen ausgeschlossen. Über die Veränderung des KPS (Verbesserung, keine Veränderung, Verschlechterung) wird dann für jede Skale die MCID erhalten. Diese können für die einzelnen Subskalen der Publikation von Zeng et al. entnommen werden (64).

Osoha et al. (65) verwenden bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom für die Validierung der MCID von 5-10 als Anker den Subjektiven Signifikanz Fragebogen (Subjective Significance Questionnaire, SSQ). Dieser umfasst die physische Kondition, den emotionalen Status, das Sozialleben sowie die Gesamtlebensqualität. Diese Skalen können gut mit der physischen, der emotionalen und der sozialen Funktionsskala sowie mit dem Globalen Gesundheitszustand korreliert werden. Die Messung erfolgt dabei zu Beginn und jeweils an Tag 1 des 3. und des 6. Zyklus. Insgesamt zeigt sich eine schwache Korrelation (Spearman's r für die Korrelation zwischen physischer Funktion und physischer Kondition 0,23-0,37).

Kvam et al. (66) validieren bei Patienten mit Multiplem Myelom die MCID für die Verbesserung und die Verschlechterung für den Allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30. In der Studie fungiert ein strukturiertes Interview zur Veränderung der Lebensqualität als Anker. Die Messung erfolgt dabei zu zwei Zeitpunkten, zum Zeitpunkt T1 und 3 Monate später zum Zeitpunkt T2. Zum Zeitpunkt T2 erfolgt auch das strukturierte Interview. Die resultierenden Schwellenwerte variieren dabei zwischen 7,6 Punkten für die Verbesserung und 12,1 Punkten für die Verschlechterung.

Vom G-BA wird sowohl die Validität des Erhebungsinstrumentes selbst als auch die Validität der MCID von 10 Punkten bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren als angemessen eingestuft (54, 67, 68) und auch in Beschlüssen zum Multiplen Myelom (55, 69) berücksichtigt.

In den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE wird die Änderung der einzelnen Skalen des Erhebungsinstrumentes unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:

- innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline)
- anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression
- in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte der *EORTC QLQ-C30-Symptomskalen* bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* operationalisiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V (5) patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der *Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30* herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (51)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (52)) und somit auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (53), Carfilzomib (54), Daratumumab (43, 55)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Validität / Operationalisierung

Die Validität und die Operationalisierung für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 sind unter der Nutzenkategorie Morbidität für die Symptomskalen dargestellt und gelten ebenso für den *Allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30*.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (5).

Validität / Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse werden in den Studien MAIA und ALCYONE als unter Behandlung auftretende *Unerwünschte Ereignisse* (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Diese sind definiert als jegliches unerwünschte Ereignis nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) in Zusammenhang mit einer Wirkstoffkomponente steht, oder jegliches unerwünschte Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als Medikamentenbezogen eingestuft wird. Im Weiteren wird die Bezeichnung *Unerwünschte Ereignisse* im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Alle *Unerwünschten Ereignisse* werden in den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der aktuellsten Version (hier: 4.03) dokumentiert. Die Kodierung der *Unerwünschten Ereignisse* erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des elektronischen Erhebungsbogens (electronic Case report Form, eCRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der jüngsten Version (hier: 20.0) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Kodierung der *Unerwünschten Ereignisse* entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

Die *Unerwünschten Ereignisse* werden differenziert nach den Schweregraden *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* berichtet. In der Detaildarstellung nach SOC und PT werden die *Unerwünschten Ereignisse* wie folgt berichtet:

- *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
- *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
- *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
- *UE, die zum Therapieabbruch führen* ohne Schwellenwert

Des Weiteren werden verschiedene im Statistischen Analyseplan präspezifizierte *UE von besonderem Interesse* differenziert nach den genannten Schweregraden berichtet. Aus den in Abschnitt 4.3 erhaltenen Ergebnissen werden in Abschnitt 4.4.2 gegebenenfalls spezifische UE abgeleitet. Diese werden zum einen anhand der in der jeweiligen Studie aufgetretenen Ereignisse Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder für die in der jeweiligen Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

Für die Studien MAIA und ALCYONE werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- **Intention to treat-Population:**
definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- **Safety-Population:**
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben (teilweise oder vollständig).
- **Population mit bewertbarem Ansprechen (Response-evaluable population):**
definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer mit einer bestätigten Diagnose eines Multiplen Myeloms und messbarer Krankheit zu Baseline oder beim Screeningbesuch. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal die Studienmedikation erhalten sowie mindestens eine adäquate Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zu Baseline durchführen.
- **Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR:**
definiert als die Population mit bewertbarem Ansprechen, die mindestens eine PR erreicht haben.

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist bei dem jeweiligen Endpunkt angegeben. In der Tabelle 4-3 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie MAIA und in der Tabelle 4-4 für die Studie ALCYONE aufgeführt.

Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie MAIA

Studienpopulation	D-Rd	Rd	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Intention to treat-Population	368	369	737	PFS, Ansprechrate, MRD-Negativitätsrate, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zeit bis zum ersten Ansprechen, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
Safety-Population	364	365	729	Sicherheit und Verträglichkeit
Population mit bewertbarem Ansprechen	354	356	710	
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	342	300	642	Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens
<p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008 Tabelle 10, Tabelle 18, Tabelle 20 (2).</p>				

Tabelle 4-4: Analyse-Populationen in der Studie ALCYONE

Studienpopulation	D-VMP	VMP	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Intention to treat-Population	350	356	706	PFS, Ansprechrate, MRD-Negativitätsrate, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zeit bis zum ersten Ansprechen, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30
Safety-Population	346	354	700	Sicherheit und Verträglichkeit
Population mit bewertbarem Ansprechen	337	341	678	Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	318	263	581	Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Studienpopulation	D-VMP	VMP	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 13, Tabelle 22 und Tabelle 24 (49).				

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Tabelle 4-3 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studien MAIA und ALCYONE. Die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests werden mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie MAIA zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) und die in der Studie ALCYONE verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Die in diesem Abschnitt 4.2.5.2.4 gemachten Angaben gelten für alle in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Datenschnitte.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wird das mediane Gesamtüberleben mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme wird ein zweiseitiger Log-rank-Test stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Daratumumab auf das Gesamtüberleben wird das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Endpunkte **PFS**, **Zeit bis zur Krankheitsprogression**, **Zeit bis zum ersten Ansprechen**, **Dauer des Ansprechens** und **Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie** erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung für das Gesamtüberleben.

Für die Auswertung der Endpunkte **Ansprechrate** und **MRD-Negativitätsrate** werden die Effektmaße Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (RR) (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (RD) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Der p-Wert des RR wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt unter Verwendung von klinischen Relevanzschwellen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) anhand der ITT-Population. Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es werden die Effektmaße OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Der p-Wert des RR wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet. Für die zeitadjustierten Analysen wird das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um einen Wert größer oder gleich des jeweiligen Schwellenwertes wird mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Darstellung der zeitadjustierten Analyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Auswertung der *Verträglichkeitsendpunkte* werden die Effektmaße OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Der p-Wert des RR wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen werden zusätzlich bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte zeitadjustierte Analysen unter Verwendung eines Cox Proportional Hazard-Modells durchgeführt und Hazard Ratios mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berichtet. Als einzige erklärende Variable dient der Behandlungsarm. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wird mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Darstellung der zeitadjustierten Analyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Metaanalyse liegen die randomisierten kontrollierten Studien MAIA und ALCYONE zugrunde. Es handelt sich bei beiden Studien um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Eine Metaanalyse stellt nach der AM-NutzenV die höchste Evidenzstufe dar. Sie kann zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen führen, da bei Homogenität der Studien durch Vergrößerung der Evidenzbasis nicht nur die Ergebnissicherheit zu der Fragestellung der Nutzenbewertung erhöht wird, sondern auch Effekte auf Endpunktebene verstärkt oder geschwächt werden können. Eine Metaanalyse ist grundsätzlich angezeigt, wenn die Studien bezüglich der Fragestellung, Studiendesign, Patientencharakteristika sowie Heterogenität ausreichend vergleichbar sind. Da in den Studien MAIA und ALCYONE die gleiche Patientenpopulation untersucht wird, präsentiert die Metaanalyse zusätzliche Evidenz zur Bewertung der Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason. Insgesamt erhöht sich durch die Metaanalyse die Ergebnissicherheit und es zeigt sich ein klareres Bild des Zusatznutzens und Schadens, der durch die Hinzunahme von Daratumumab zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der untersuchten Patientenpopulation auftritt.

Durchführbarkeit

Bevor eine Metaanalyse durchgeführt wird, sollte zunächst untersucht werden, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien MAIA und ALCYONE sinnvoll und möglich ist. Dazu müssen die Studien bezüglich der Fragestellung, Studiendesign, Patientencharakteristika sowie Heterogenität der Ergebnisse überprüft werden.

Fragestellung

Untersuchen die beiden Studien MAIA und ALCYONE die gleiche Fragestellung?

Gemäß der Fachinformation lautet die Zulassung (3):

Darzalex[®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Der G-BA leitet für beide Kombinationstherapien (D-Rd und D-VMP) die zweckmäßige Vergleichstherapie für folgende Patientenpopulation ab:

Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (6, 70).

Das bedeutet, dass der G-BA eine Patientenpopulation als Anwendungsgebiet für die beiden Kombinationstherapien sieht. Beide Studien MAIA und ALCYONE werden in der gleichen Patientenpopulation untersucht. In beiden Studien wird Daratumumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Somit untersuchen beide Studien die gleiche Fragestellung.

Studiendesign

Haben die Studien MAIA und ALCYONE ähnliche Studiendesigns?

Dazu wird untersucht, inwieweit die beiden Studien hinsichtlich ihrer Studiendesigns oder Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar sind (71). Die Vergleichbarkeit der beiden Studien wird zunächst anhand der Darstellung der Charakterisierung der beiden Studien überprüft, siehe Tabelle 4-12. Demnach ist zu erkennen, dass sowohl das Studiendesign als auch die eingeschlossenen Patientenpopulationen vergleichbar sind. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase III-Studien mit der gleichen Studienpopulation. In beiden Studien wird Daratumumab im Interventionsarm als Add-on zu der jeweiligen Therapie, die im Kontrollarm verwendet wird, eingesetzt. Ebenso sind die Endpunkte sowie der Studienzeitraum und die Nachbeobachtungszeit vergleichbar. Zur weiteren Überprüfung der Vergleichbarkeit der Studien werden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (siehe Abschnitt 4.2.2). Auch hier ist ersichtlich, dass bereits bei Einschluss der Studienteilnehmer in die jeweilige Studie auf Vergleichbarkeit geachtet wurde. Die beiden Studien MAIA und ALCYONE haben bis auf die jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapien vergleichbare Studiendesigns sowie Ein- und Ausschlusskriterien.

Patientencharakteristika

Weisen die eingeschlossenen Patienten der Studien MAIA und ALCYONE ähnliche Patientencharakteristika auf?

Hierzu werden die Patientencharakteristika beider Studien mit einander verglichen. Die Patientencharakteristika sind in den Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 aufgeführt. Jede Studie für sich ist in Bezug auf die Patientencharakteristika sehr homogen. Der Vergleich der beiden Studien untereinander zeigt nur einen Unterschied hinsichtlich der Patienten, die ≥ 75 Jahre alt waren. Der Unterschied zwischen den Studien liegt bei 13,7 % (MAIA 43,6 %, ALCYONE 29,9 %). Die Subgruppenanalysen der Studien MAIA und ALCYONE zeigen, dass kein Beleg für eine Interaktion durch das Alter über mehrere Endpunkte hinweg vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.5). Das mediane Alter beträgt 73 Jahre in der MAIA bzw. 71 Jahre in der ALCYONE und ist damit ähnlich. In der Gesamtschau weisen die beiden Studien MAIA und ALCYONE vergleichbare Patientencharakteristika auf.

Heterogenität

Sind die Ergebnisse der Studien MAIA und ALCYONE heterogen?

Hierzu wird die metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Endpunkte hinsichtlich der p-Werte des Heterogenitätstests untersucht. Die Ergebnisse der Heterogenitätstests werden in den Forest Plots zu der Metaanalyse wiedergegeben. Die berichteten Effekte sind für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Lediglich bei einigen Endpunkten liegt Heterogenität vor (p-Wert des Heterogenitätstests $<0,05$), wie z. B. bei den *Schweren UE* (*CTCAE Grad* ≥ 3). Daraus ergibt sich, dass die jeweiligen Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason in der Studie MAIA bzw. Bortezomib, Melphalan und Prednison in der Studie ALCYONE keine Auswirkungen auf die Effekte haben.

Fazit

Beide Studien untersuchen die gleiche Fragestellung, sind vom Studiendesign sowie der Patientencharakteristik sehr ähnlich und die Effekte in den Studien sind deutlich homogen, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung sinnvoll und möglich ist.

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (72) erfolgt die Darstellung einer Meta-Analyse in Form von Forest Plots, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle aufgeführt sind. Prinzipiell werden Modelle mit festen und mit zufälligen Effekten eingesetzt. Im Fall sehr weniger Studien ($n < 5$) kann eine auf einem Modell mit zufälligen Effekten basierende Meta-Analyse zu einem sehr breiten Konfidenzintervall führen, sodass eventuell keine Aussage über die Evidenzlage möglich ist. Es wird daher vonseiten des IQWiG empfohlen, ein Modell mit festen Effekten zugrunde zu legen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Bei dem Modell mit festen Effekten wird die Methode der Inverse der Varianz angewendet.

Für das Ausmaß der Heterogenität wird das I^2 -Maß herangezogen. Dabei wird gemäß IQWiG-Methodenpapier (72) folgende Kategorisierung für die Heterogenität vorgenommen:

- wahrscheinlich unbedeutend [0 bis 40 %]
- mittelmäßig [30 bis 60 %]
- substantiell [50 bis 90 %]
- erheblich [75 bis 100 %]

Zur Überprüfung der Heterogenität wird die metaanalytische Zusammenfassung auf der Ebene der berichteten Endpunkte hinsichtlich des p-Wertes des Heterogenitätstests untersucht. Endpunkte mit einem p-Wert $< 0,05$ weisen auf das Vorhandensein einer Heterogenität hin.

Neben den Hauptanalysen werden auch die Subgruppen metaanalytisch betrachtet. Für die Subgruppenanalyse erfolgt im Rahmen der Metaanalyse für die Beurteilung der Heterogenität zunächst eine metaanalytische Zusammenfassung der Effektschätzer innerhalb der Subgruppenkategorien mittels der oben genannten Methodik. Sofern innerhalb der Subgruppenkategorien keine Heterogenität vorliegt (Cochran's Q-p-Wert $\geq 0,05$), wird für jedes interessierende Subgruppenmerkmal ein Interaktionstest basierend auf den über beide Studien gepoolten Effektschätzern der Subgruppenkategorien berechnet und anhand der oben genannten Kriterien bewertet. Für die Berechnungen wurde R in der Version 3.5.3 mit dem Paket meta in der Version 4.9-5 verwendet. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse (Hauptanalysen und Subgruppenanalysen) findet sich in Anhang 4-I.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der gezogenen Schlussfolgerungen unter Variation methodischer Faktoren. In den dargestellten Studien MAIA und ALCYONE werden im Statistischen Analyseplan präspezifiziert verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *PFS* und für den sekundären Endpunkt *Ansprechrate* durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den in diesem Dossier dargestellten primären Analyseergebnissen (2, 49). Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Sensitivitätsanalysen als nicht relevant angesehen und daher in dem vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt.

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.

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studien MAIA und ALCYONE wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die Tabelle 4-5 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie MAIA, die Tabelle 4-6 für die Studie ALCYONE.

Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie MAIA

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich 	x	x
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • <75 Jahre • ≥75 Jahre 	x	x

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> weiß andere 	x	x
Region	<ul style="list-style-type: none"> Nordamerika andere 	x	x
Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> >60 ml/min ≤60 ml/min 	x	e)
	<ul style="list-style-type: none"> <30 ml/min 30 bis <60 ml/min 60 bis <90 ml/min ≥90 ml/min 	e)	x
Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> normal beeinträchtigt^a 	x	x
ISS-Stadium	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I Stadium II Stadium III 	x	e)
Myelomtyp	<ul style="list-style-type: none"> IgG Nicht-IgG 	x	e)
Zytogenetisches Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Hochrisiko^b Standardrisiko 	x	e)
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> ECOG-PS 0 ECOG-PS 1 ECOG-PS ≥ 2 	x	e)
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert)	<ul style="list-style-type: none"> EMA-Population^c Nicht-EMA-Population^d 	x	x

a: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung.

c: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

d: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zur Studie MAIA aufgeführt (73). Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).			

Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie ALCYONE

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich 	x	x
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • <75 Jahre • ≥75 Jahre 	x	e)
	<ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre • 65 bis <75 Jahre • ≥75 Jahre 	e)	x
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> • weiß • andere 	x	x
Region	<ul style="list-style-type: none"> • Europa • andere 	x	x
Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • >60 ml/min • ≤60 ml/min 	x	e)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD- Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <30 ml/min 30 bis <60 ml/min 60 bis <90 ml/min ≥90 ml/min 	e)	x
Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> normal beeinträchtigt^a 	x	x
ISS-Stadium	<ul style="list-style-type: none"> I II III 	x	e)
Myelomtyp	<ul style="list-style-type: none"> IgG kein IgG 	x	e)
Zytogenetisches Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Hochrisiko^b Standardrisiko 	x	e)
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> 0 1-2 	x	e)
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert)	<ul style="list-style-type: none"> EMA-Population^c Nicht-EMA- Population^d 	x	x

a: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.

c: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

d: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zur Studie ALCYONE aufgeführt (74).

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).

Zur Überprüfung der Eignung der gesamten Studienpopulation in Hinblick auf das angestrebte Anwendungsgebiet wird in Analogie zur Nutzenbewertung zu der Kombination von D-VMP die folgende Subgruppe betrachtet:

EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population):

- Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten
- Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2
- Patienten ≥ 70 Jahre

Die verbleibenden Patienten werden der Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (Nicht-EMA-Population) zugeordnet:

- Patienten 65-69 Jahre mit ECOG 0-1

Nähere Ausführungen zur Ableitung der gebildeten Subgruppen finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.2.

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

In der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE sind die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppen abhängig davon, ob sie für einen Wirksamkeits- oder einen Sicherheitsendpunkt angewendet werden (siehe Tabelle 4-5).

Bei der Subgruppe **Geschlecht** ist der Trennpunkt *männlich vs. weiblich* sowohl für die Wirksamkeits- und die Sicherheitspunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Abgrenzung und ist sinnvoll, da so geschlechtsspezifische Unterschiede erkannt werden könnten.

Bei der Subgruppe **Alter** ist für die Studie MAIA der Trennpunkt *<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre* sowohl für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte festgelegt und ist zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Für die Studie ALCYONE ist bei der Subgruppe **Alter** der Trennpunkt *<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt und ist auch hierbei ein Stratifizierungsmerkmal. Für die Sicherheitsendpunkte sind in der Studie ALCYONE bei dieser Subgruppe die Trennpunkte *<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre* festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Abgrenzung und sind sinnvoll, da so altersspezifische Unterschiede erkannt werden könnten.

Bei der Subgruppe **Ethnie** ist der Trennpunkt *weiß vs. andere* sowohl für die Wirksamkeits- und die Sicherheitspunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Abgrenzung und ist sinnvoll, da so ethnische Unterschiede erkannt werden könnten.

Bei der Subgruppe **Nierenfunktion** ist der Trennpunkt eine Kreatinin-Clearance von $>60 \text{ ml/min}$ vs. $\leq 60 \text{ ml/min}$ für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Für die Sicherheitsendpunkte sind bei dieser Subgruppe die Trennpunkte $<30 \text{ ml/min}$ vs. $30 \text{ bis } <60 \text{ ml/min}$ vs. $60 \text{ bis } <90 \text{ ml/min}$ vs. $\geq 90 \text{ ml/min}$ festgelegt. Bei beiden Subgruppenanalysen entsprechen die Trennpunkte den gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet und ergeben sich aus der Definition der Einschränkungen für die Nierenfunktion (75).

Bei der Subgruppe **Leberfunktion** ist der Trennpunkt *normal* vs. *beeinträchtigt* für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet.

Bei der Subgruppe **Region** ist für die Studie MAIA der Trennpunkt *Nordamerika* vs. *andere* für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte festgelegt und ist zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Für die Studie ALCYONE ist der Trennpunkt *Europa* vs. *andere* für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte festgelegt und ist zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Der Trennpunkt entspricht gebräuchlichen geografischen Abgrenzungen.

Bei der Subgruppe **ISS** sind die Trennpunkte *ISS I* vs. *ISS II* vs. *ISS III* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt und sind zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (12).

Bei der Subgruppe **Myelomtyp** ist der Trennpunkt *IgG* vs. *Nicht-IgG* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Sie ergibt sich aus der Häufigkeitsverteilung der Myelom-Isotypen. IgG ist mit ca. 52 % die mit Abstand häufigste Form des Multiplen Myeloms (76).

Bei der Subgruppe **Zytogenetisches Risiko** ist der Trennpunkt *Hochrisiko* vs. *Standardrisiko* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (12).

Bei der Subgruppe **ECOG-PS** sind für die Studie MAIA die Trennpunkte *0* vs. *1* vs. ≥ 2 für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Für die Studie ALCYONE ist der Trennpunkt *0* vs. *1-2* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Ein ECOG-PS von 0 hat keinerlei negativen Einfluss auf die tägliche Aktivität, während bei einem ECOG-PS von 1 erste krankheitsbedingte Einschränkungen auftreten, die bei einem ECOG-PS =2 bzw. ≥ 2 ausgeprägter sind.

Die Subgruppe **EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“** ist post hoc definiert. Die Operationalisierung richtet sich nach den von der EMA festgelegten Kriterien für die Nichteignung für eine ASCT und umfasst a) Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, b) Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS =2 oder c) Patienten ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-PS (77, 78). Die Ergebnisse in dieser Gruppe werden den Ergebnissen der Patienten gegenübergestellt, die diese Kriterien nicht erfüllen

(Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1). Für diese Subgruppe wird im Weiteren für die Trennpunkte die Bezeichnung *EMA-Population vs. Nicht-EMA-Population* verwendet.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Eine Übersicht über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist für die Studie MAIA der Tabelle 4-5 und für die Studie ALCYONE der Tabelle 4-6 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Subgruppenanalysen für die in der Tabelle 4-5 und der Tabelle 4-6 aufgeführten Subgruppen dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt dargestellt. Dieses ist für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt.

Die Bildung der Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen basiert auf den demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienteilnehmer in den Studien MAIA und ALCYONE.

Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2.4 erläuterten Methoden für die Hauptanalysen.

Effektunterschiede zwischen Subgruppenkategorien werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariable und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *PFS*, *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *die patientenberichteten Endpunkte* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable. Die Berechnung erfolgt nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares*-Test angegeben.

Für die Endpunkte *Ansprechrate* und *MRD-Negativitätsrate* wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines logistischen Regressionsmodells basierend auf dem Odds Ratio ermittelt. Das jeweilige statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable. Die Berechnung erfolgt für die Studie MAIA nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren, für die Studie ALCYONE ohne die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares*-Test angegeben.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (72) liegt bei einem p-Wert $<0,05$ im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (73, 74) und in Anhang 4-J dargestellt.

Bei diesem Vorgehen ist unbedingt zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind und daher das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Das bedeutet, dass aufgrund der Testung einer Vielzahl von statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl bereits aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann. Dieses Problem ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken. Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Daher werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Für die Subgruppenanalyse im Rahmen der Metaanalyse erfolgt für die Beurteilung der Heterogenität zunächst eine metaanalytische Zusammenfassung der Effektschätzer innerhalb der Subgruppenkategorien mittels der oben genannten Methodik. Sofern innerhalb der Subgruppenkategorien keine Heterogenität vorliegt (Cochran's Q-p-Wert $\geq 0,05$), wird für jedes interessierende Subgruppenmerkmal ein Interaktionstest basierend auf den über beide Studien gepoolten Effektschätzern der Subgruppenkategorien berechnet und anhand der oben genannten Kriterien bewertet. Für die Berechnungen wurde R in der Version 3.5.3 mit dem Paket meta in der Version 4.9-5 verwendet. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse (Hauptanalysen und Subgruppenanalysen) findet sich in Anhang 4-I.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: 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	Therapiearme
MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)	ereignisgesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019	Daratumumab- Lenalidomid- Dexamethason vs. Lenalidomid- Dexamethason
Abkürzungen: vs.: versus					

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 Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand 15.01.2020.

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.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

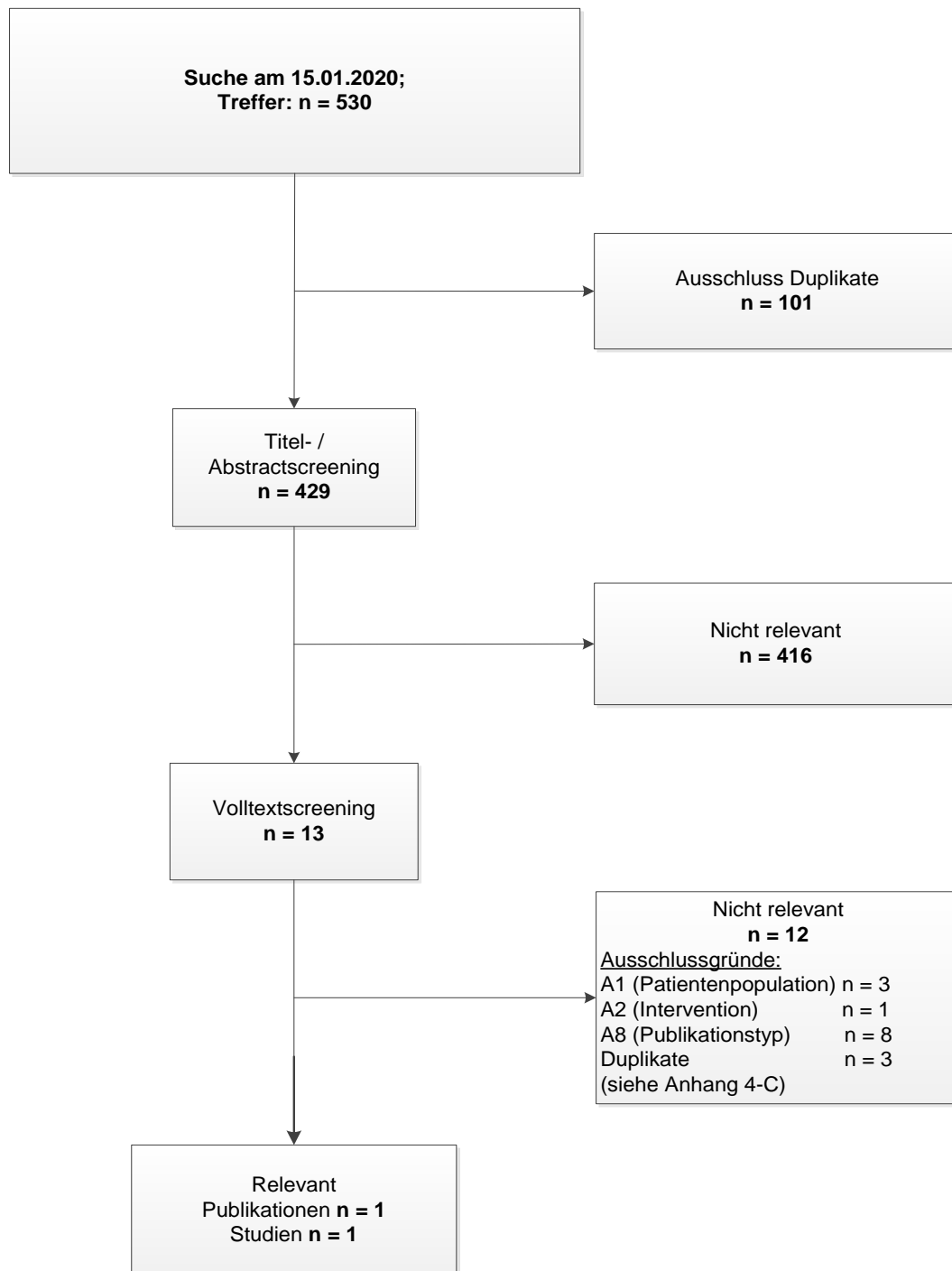


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 15.01.2020). Im ersten Schritt erfolgt eine allgemeine Suche nach RCT mit Daratumumab in der Indikation Multiples Myelom, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 530 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=101) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 429 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung des D-Rd Regimes selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 416 Publikationen für die Bewertung des D-Rd Regimes im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 13 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht eine der im Volltext gesichteten Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten 12 Publikationen werden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergibt eine relevante Publikation (79), die sich auf die klinische Studie MAIA bezieht (Abbildung 4-1).

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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172)	clinicaltrials.gov: NCT02252172 (80) ICTRP: NCT02252172 (81) EU-CTR: EudraCT 2014-002273-11 (82)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; EU-CTR: European Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trial.</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 Angaben in der Tabelle 4-9 haben den Stand 15.01.2020.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem Arzneimittelinformationssystem AMIS (<https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) und dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 15.01.2020). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Daratumumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie mit dem Regime D-Rd. Diese Studie wurde auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert (Tabelle 4-9). Die Studie MAIA wird in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP und EU-CTR gefunden.

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 ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-10 haben den Stand 15.01.2020.

Zur Bewertung der Kombination D-Rd im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet ergibt die Suche auf der Internetseite des G-BA keine relevanten Studien.

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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172)	ja	ja	nein	ja (2, 83)	ja (80-82)	ja (79)
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	ja	ja	nein	ja (49, 84-86)	ja (87-92)	ja (93, 94)
<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>						

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
MAIA (54767414MMY 3008, NCT02252172)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv- kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosisschemo- therapie mit autologer Stammzelltrans- plantation nicht geeignet sind (<65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, ≥65 Jahre)	D-Rd: N=368 Rd: N=369	Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Mediane Behandlungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> D-Rd-Arm: 25,28 Monate Rd-Arm: 21,26 Monate <i>2. Datenschnitt:</i> D-Rd-Arm: 32,39 Monate Rd-Arm: 22,57 Monate Mediane Nachbeob- achtungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> Gesamtüberleben (ITT-Population): D-Rd-Arm: 28,09 Monate Rd-Arm: 27,73 Monate Gesamt: 27,99 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-Rd-Arm: 21,65 Monate Rd-Arm: 16,85 Monate Gesamt: 21,22 Monate	Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern): Australien (9) Belgien (3) Dänemark (3) Deutschland (14) Frankreich (45) Großbritannien (14) Irland (2) Israel (4) Italien (4) Kanada (8) Niederlande (3) Österreich (4) Schweden (7) USA (56) Studienzeitraum: Studienaufnahme: 10.03.2015 Studie laufend (Rekrutierung beendet) Datenschnitte: <i>1. Datenschnitt:</i> 24.09.2018 <i>2. Datenschnitt:</i> 10.06.2019	Primärer Endpunkt: • PFS Sekundäre Endpunkte: • Zeit bis zur Krankheits- progression • Anteil der Studienteilnehmer mit CR • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD- Negativität • PFS2 • Gesamtüberleben • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR • Gesamtansprech- rate ORR (≥PR) • Anteil der Studienteilnehmer

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-Rd-Arm: 21,68 Monate Rd-Arm: 17,25 Monate Gesamt: 21,24 Monate</p> <p>Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-Rd-Arm: 25,48 Monate Rd-Arm: 21,82 Monate Gesamt: 23,72 Monate</p> <p>2. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-Rd-Arm: 36,70 Monate Rd-Arm: 35,94 Monate Gesamt: 36,44 Monate</p> <p>PRO-Endpunkte EQ-5D (ITT-Population): D-Rd-Arm: 27,75 Monate Rd-Arm: 21,45 Monate Gesamt: 26,91 Monate</p> <p>PRO-Endpunkte EORTC (ITT-Population): D-Rd-Arm: 28,16 Monate Rd-Arm: 21,85 Monate Gesamt: 26,97 Monate</p> <p>Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-Rd-Arm: 32,69 Monate</p>		<p>mit VGPR oder besser</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Rd in Hochrisikogruppen • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Gesundheitsökonomische Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit Rd • Pharmakokinetik von Daratumumab

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> Rd-Arm: 23,52 Monate Gesamt: 30,78 Monate		in Kombination mit Rd <ul style="list-style-type: none"> Immunogenität von Daratumumab Explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität
ALCYONE (54767414MMY 3007, NCT02195479)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (<65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden	D-VMP: N=350 VMP: N=356	Screeningphase: Bis zu 21 Tagen vor Randomisierung Behandlungsphase: Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Mediane Behandlungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 14,74 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate <i>2. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 18,20 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate	Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern): Argentinien (3) Australien (6) Belgien (6) Brasilien (6) Bulgarien (7) Deutschland (2) Georgien (3) Griechenland (5), Großbritannien (8) Italien (12) Japan (17) Korea (7)	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> PFS Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrate ORR (≥PR) Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR oder besser Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Komorbiditäten, ≥65 Jahre)		<p>3. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 25,22 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate</p> <p>4. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 33,02 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer:</p> <p>1. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 16,89 Monate VMP-Arm: 16,23 Monate Gesamt: 16,49 Monate</p> <p>2. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 20,37 Monate VMP-Arm: 20,01 Monate Gesamt: 20,14 Monate</p> <p>3. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 27,96 Monate VMP-Arm: 27,43 Monate Gesamt: 27,79 Monate</p> <p>4. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VMP-Arm: 40,28 Monate VMP-Arm: 39,62 Monate Gesamt: 40,08 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VMP-Arm: 30,85 Monate</p>	<p>Kroatien (2) Mazedonien (3) Polen (10) Portugal (2) Rumänien (4), Russland (10) Serbien (4), Spanien (18) Tschechien (5) Türkei (7) Ukraine (7) Ungarn (5) USA (3)</p> <p>Zeitraum: Studienaufnahme: 09.02.2015 Laufende Studie (Rekrutierung beendet)</p> <p>Datenschnitte: 1. Datenschnitt (2. Interims- analyse): 12.06.2017 2. Datenschnitt (120-Tage- Sicherheits- datenschnitt): 12.10.2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität • Gesamtüberleben • PFS2 • Zeit bis zur Krankheitsprogression • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Patientenberichtete Endpunkte: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				VMP-Arm: 17,15 Monate Gesamt: 21,60 Monate PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VMP-Arm: 31,03 Monate VMP-Arm: 17,25 Monate Gesamt: 21,65 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VMP-Arm: 34,02 Monate VMP-Arm: 12,95 Monate Gesamt: 13,13 Monate	3. <i>Datenschnitt</i> (1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt) 12.06.2018 4. <i>Datenschnitt</i> (2 Jahre nach dem 1. Datenschnitt) 24.06.2019	Explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität
<p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; etc. et cetera; ggf.: gegebenenfalls; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); USA: United States of America; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008 (2), Studienbericht 54767414MMY3007 (49), Janssen-Zusatzanalysen (73, 74).</p>						

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
MAIA (54767414MMY3008, NCT02252172)	<p>D-Rd-Arm:</p> <p><u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 +</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min +</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p>	<p>Rd-Arm:</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheits- progression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min +</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheits- progression: 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p>	<p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Acetaminophen (Paracetamol):</u> 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab- Infusion • <u>Antihistaminikum (Diphenhydramin)</u> 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent mit Ausnahme von Promethazin i.v.) ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion; Hat der Studienteilnehmer bis Zyklus 6 keine Infusionsreaktion entwickelt und ist er intolerant gegenüber Antihistaminika, so sind Modifikationen nach Ermessen des Prüfarztes möglich • <u>Dexamethason</u> 40 mg i.v. (bevorzugt) oder p.o. bis zu ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Für Studienteilnehmer >75 Jahre oder mit einem BMI <18,5 können 20 mg Dexamethason verabreicht werden. Dexamethason kann durch ein gleichwertiges mittel-wirkendes oder lang-wirkendes Kortikosteroid substituiert werden. An denjenigen Tagen, an denen die Studienteilnehmer die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, wird Dexamethason nicht zu

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<p>Hause eingenommen. Wenn die wöchentliche Dexamethason-Dosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Studie auf unter 10 mg reduziert werden musste, sollten mindestens 10 mg Dexamethason i.v. vor der Daratumumab-Infusion verabreicht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion. <p>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</p> <p>Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit mildem Asthma oder mit COPD mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide \pm lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol \pm zu

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
			inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	<p>D-VMP-Arm: <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 22 ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 + <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 + <u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4 + <u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4</p>	<p>VMP-Arm: <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 + <u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4 + <u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4</p>	<p><i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Paracetamol</u> <u>(Acetaminophen):</u> 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab- Infusion • <u>Antihistaminikum</u> <u>(Diphenhydramin</u> 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent eines H1-Blockers ca. 1 Stunde vor der Daratumumab- Infusion) • <u>Dexamethason</u> 20 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden • <u>Leukotrien-Rezeptor-</u> <u>Antagonist (optional)</u> an Tag 1 des 1. Zyklus: Montelukast 10 mg p.o. oder ein Äquivalent ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> Für Patienten mit einem höheren Risiko für</p>

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD- Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor- Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender β2- adrenerger Rezeptor- Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang- wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide für COPD-Patienten)
Abkürzungen: COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m ² : Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; p.o.: per os; Rd: Lenalidomid- Dexamethason; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.			
Quelle: Studienprotokoll 54767414MMY3008 (71), Studienprotokoll 54767414MMY3007 (95)			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

MAIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-Rd	Rd	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Alter			
N	368	369	737
Jahre MW (SD)	74,0 (5,44)	74,2 (5,66)	74,1 (5,55)
Median	73,0	74,0	73,0
Spannweite	(50; 90)	(45; 89)	(45; 90)
<65 Jahre n (%)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)	8 (1,1 %)
65-<70 Jahre n (%)	74 (20,1 %)	73 (19,8 %)	147 (19,9 %)
70-<75 Jahre n (%)	130 (35,3 %)	131 (35,5 %)	261 (35,4 %)
≥75 Jahre n (%)	160 (43,5 %)	161 (43,6 %)	321 (43,6 %)
Geschlecht			
N	368	369	737
Männlich n (%)	189 (51,4 %)	195 (52,8 %)	384 (52,1 %)
Weiblich n (%)	179 (48,6 %)	174 (47,2 %)	353 (47,9 %)
Ethnizität			
N	368	369	737
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	11 (3,0 %)	12 (3,3 %)	23 (3,1 %)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	347 (94,3 %)	352 (95,4 %)	699 (94,8 %)
Unbekannt n (%)	6 (1,6 %)	3 (0,8 %)	9 (1,2 %)
Nicht berichtet n (%)	4 (1,1 %)	2 (0,5 %)	6 (0,8 %)
Rasse			
N	368	369	737
Weiß n (%)	336 (91,3 %)	339 (91,9 %)	675 (91,6 %)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	12 (3,3 %)	16 (4,3 %)	28 (3,8 %)
Asiatisch n (%)	3 (0,8 %)	2 (0,5 %)	5 (0,7 %)
Amerik., Indianer oder Einwohner Alaskas n (%)	0	0	0
Native Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%)	0	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
Andere n (%) ^a	6 (1,6 %)	6 (1,6 %)	12 (1,6 %)
Unbekannt n (%)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	3 (0,4 %)
Nicht berichtet n (%)	9 (2,4 %)	4 (1,1 %)	13 (1,8 %)
Gewicht			
N	368	369	737
Gewicht MW kg (SD)	75,1 (16,66)	74,0 (15,21)	74,5 (15,95)

MAIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-Rd	Rd	Gesamt
Median kg	72,1	72,9	72,3
Spannweite kg	(45; 152)	(39; 140)	(39; 152)
<50 kg n (%)	9 (2,4 %)	13 (3,5 %)	22 (3,0 %)
50-64 kg n (%)	96 (26,1 %)	93 (25,2 %)	189 (25,6 %)
65-84 kg n (%)	168 (45,7 %)	184 (49,9 %)	352 (47,8 %)
≥85 kg n (%)	95 (25,8 %)	79 (21,4 %)	174 (23,6 %)
Größe			
N	368	369	737
Größe MW cm (SD)	166,2 (9,25)	166,1 (9,53)	166,1 (9,39)
Median cm	166,0	166,0	166,0
Spannweite cm	(137; 193)	(144; 192)	(137; 193)
Körperoberfläche			
N	368	369	737
Körperoberfläche MW m ² (SD)	1,854 (0,2326)	1,840 (0,2224)	1,847 (0,2275)
Median m ²	1,830	1,817	1,826
Spannweite m ²	(1,34; 2,73)	(1,27; 2,61)	(1,27; 2,73)
ECOG-PS zu Baseline			
N	368	369	737
0 n (%)	127 (34,5 %)	123 (33,3 %)	250 (33,9 %)
1 n (%)	178 (48,4 %)	187 (50,7 %)	365 (49,5 %)
≥2 n (%)	63 (17,1 %)	59 (16,0 %)	122 (16,6 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC-Test)			
N	368	369	737
IgG n (%)	241 (65,5 %)	246 (66,7 %)	487 (66,1 %)
IgA n (%)	70 (19,0 %)	71 (19,2 %)	141 (19,1 %)
IgM n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
IgD n (%)	2 (0,5 %)	4 (1,1 %)	6 (0,8 %)
IgE n (%)	0	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
Leichtketten n (%)	46 (12,5 %)	38 (10,3 %)	84 (11,4 %)
Kappa n (%)	19 (5,2 %)	21 (5,7 %)	40 (5,4 %)
Lambda n (%)	21 (5,7 %)	13 (3,5 %)	34 (4,6 %)
FLC Kappa n (%) ^b	6 (1,6 %)	4 (1,1 %)	10 (1,4 %)
FLC Lambda n (%) ^c	0	0	0
Biklonal n (%)	8 (2,2 %)	8 (2,2 %)	16 (2,2 %)

MAIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-Rd	Rd	Gesamt
<i>Messbare Erkrankung</i>			
N	368	369	737
IgG n (%) ^d	225 (61,1 %)	231 (62,6 %)	456 (61,9 %)
IgA n (%) ^d	65 (17,7 %)	66 (17,9 %)	131 (17,8 %)
Andere n (%) ^{d,e}	9 (2,4 %)	10 (2,7 %)	19 (2,6 %)
Nur Urin n (%)	40 (10,9 %)	34 (9,2 %)	74 (10,0 %)
Nur Serum FLC n (%)	29 (7,9 %)	28 (7,6 %)	57 (7,7 %)
<i>ISS ^f</i>			
N	368	369	737
I n (%)	98 (26,6 %)	103 (27,9 %)	201 (27,3 %)
II n (%)	163 (44,3 %)	156 (42,3 %)	319 (43,3 %)
III n (%)	107 (29,1 %)	110 (29,8 %)	217 (29,4 %)
<i>Zeit von Diagnose bis Randomisierung</i>			
N	368	369	737
Monate MW (SD)	1,38 (1,503)	1,29 (1,404)	1,33 (1,454)
Median Monate	0,95	0,89	0,92
Spannweite Monate	(0,1; 13,3)	(0,0; 14,5)	(0,0; 14,5)
<i>Zahl der lytischen Knochenläsionen</i>			
N	368	369	737
keine	100 (27,2 %)	93 (25,2 %)	193 (26,2 %)
1-3 n (%)	103 (28,0 %)	97 (26,3 %)	200 (27,1 %)
4-10 n (%)	88 (23,9 %)	90 (24,4 %)	178 (24,2 %)
>10 n (%)	77 (20,9 %)	89 (24,1 %)	166 (22,5 %)
<i>Anwesenheit diffuser Myelom-assoziiertes Osteopenie</i>			
N	368	369	737
Ja n (%)	96 (26,1 %)	101 (27,4 %)	197 (26,7 %)
Nein n (%)	272 (73,9 %)	268 (72,6 %)	540 (73,3 %)
<i>Anzahl extramedullärer Plasmozytome</i>			
N	368	369	737
0 n (%)	353 (95,9 %)	360 (97,6 %)	713 (96,7 %)
≥1 n (%)	15 (4,1 %)	9 (2,4 %)	24 (3,3 %)
<i>Auswertbare Knochenmarkbeurteilung</i>			
N	368	369	737
Ja n (%)	368 (100,0 %)	369 (100,0 %)	737 (100,0 %)
Nein n (%)	0	0	0

MAIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-Rd	Rd	Gesamt
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	368	369	737
<10 n (%)	13 (3,5 %)	12 (3,3 %)	25 (3,4 %)
10-30 n (%)	170 (46,2 %)	158 (42,8 %)	328 (44,5 %)
>30 n (%)	185 (50,3 %)	199 (53,9 %)	384 (52,1 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	166	178	344
<10 n (%)	5 (3,0 %)	9 (5,1 %)	14 (4,1 %)
10-30 n (%)	70 (42,2 %)	60 (33,7 %)	130 (37,8 %)
>30 n (%)	91 (54,8 %)	109 (61,2 %)	200 (58,1 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	350	347	697
<10 n (%)	32 (9,1 %)	36 (10,4 %)	68 (9,8 %)
10-30 n (%)	171 (48,9 %)	155 (44,7 %)	326 (46,8 %)
>30 n (%)	147 (42,0 %)	156 (45,0 %)	303 (43,5 %)
Zytogenetisches Risikoprofil			
N	319	323	642
Standardrisiko n (%)	271 (85,0 %)	279 (86,4 %)	550 (85,7 %)
Hochrisiko n (%) ^g	48 (15,0 %)	44 (13,6 %)	92 (14,3 %)
del17p	25 (7,8 %)	29 (9,0 %)	54 (8,4 %)
t(4;14)	21 (6,6 %)	12 (3,7 %)	33 (5,1 %)
t(14;16)	4 (1,3 %)	5 (1,5 %)	9 (1,4 %)
<p>a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „Andere“ aufgeführt.</p> <p>b: Umfasst auch Patienten ohne positive Immunfixation, bei denen aber durch einen FLC-Test der Nachweis von FLC Kappa erbracht wurde.</p> <p>c: Umfasst auch Patienten ohne positive Immunfixation, bei denen aber durch einen FLC-Test der Nachweis von FLC Lambda erbracht wurde.</p> <p>d: Umfasst Patienten mit messbarer Erkrankung in Serum und Urin.</p> <p>e: Umfasst Patienten mit IgD, IgM, IgE und biklonalen Antikörpern.</p> <p>f: Die Einteilung nach ISS basiert auf der Kombination aus Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin.</p> <p>g: Hochrisiko ist definiert als positiv für del17p, t(4;14), t(14;16) im FISH-Test oder bei der Karyotypisierung. Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. Prozentsätze werden aus der Anzahl n der Patienten in jeder Gruppe mit den verfügbaren Daten N als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; m²: Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten</p>			

MAIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-Rd	Rd	Gesamt
in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.			
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 3 und Tabelle 4 (2).			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Alter			
N	350	356	706
Jahre MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	71,4 (6,25)
Median	71,0	71,0	71,0
Spannweite	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)
<65 Jahre n (%)	36 (10,3 %)	24 (6,7 %)	60 (8,5 %)
65-<75 Jahre n (%)	210 (60,0 %)	225 (63,2 %)	435 (61,6 %)
≥75 Jahre n (%)	104 (29,7 %)	107 (30,1 %)	211 (29,9 %)
Geschlecht			
N	350	356	706
Männlich n (%)	160 (45,7 %)	167 (46,9 %)	327 (46,3 %)
Weiblich n (%)	190 (54,3 %)	189 (53,1 %)	379 (53,7 %)
Ethnizität			
N	350	356	706
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	24 (6,9 %)	16 (4,5 %)	40 (5,7 %)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	320 (91,4 %)	332 (93,3 %)	652 (92,4 %)
Unbekannt n (%)	2 (0,6 %)	4 (1,1 %)	6 (0,8 %)
Nicht berichtet n (%)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)	8 (1,1 %)
Rasse			
N	350	356	706
Weiß n (%)	297 (84,9 %)	304 (85,4 %)	601 (85,1 %)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	3 (0,9 %)	3 (0,8 %)	6 (0,8 %)
Asiatisch n (%)	47 (13,5 %)	45 (12,6 %)	92 (13,0 %)
Amerik. Indianer oder Einwohner Alaskas n (%)	0	0	0
Native Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%)	0	0	0

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Andere n (%) ^a	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	4 (0,6 %)
Unbekannt n (%)	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
Nicht berichtet n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Gewicht			
N	350	356	706
Gewicht MW kg (SD)	70,82 (14,728)	71,89 (14,691)	71,36 (14,709)
Median kg	69,00	71,00	70,00
Spannweite kg	(38,5-142,0)	(30,1-115,0)	(30,1-142,0)
<50 kg n (%)	17 (4,9 %)	19 (5,3 %)	36 (5,1 %)
50-64 kg n (%)	104 (29,7 %)	97 (27,2 %)	201 (28,5 %)
65-85 kg n (%)	184 (52,6 %)	176 (49,4 %)	360 (51,0 %)
>85 kg n (%)	45 (12,9 %)	64 (18,0 %)	109 (15,4 %)
Größe			
N	350	356	706
Größe MW cm (SD)	162,7 (9,65)	163,3 (10,16)	163,0 (9,91)
Median cm	162,4	163,0	163,0
Spannweite cm	(137; 186)	(125; 190)	(125; 190)
Körperoberfläche			
N	350	356	706
Körperoberfläche MW m ² (SD)	1,782 (0,2187)	1,799 (0,2235)	1,790 (0,2211)
Median m ²	1,776	1,810	1,792
Spannweite m ²	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)
ECOG-PS zu Baseline			
N	350	356	706
0 n (%)	78 (22,3 %)	99 (27,8 %)	177 (25,1 %)
1 n (%)	182 (52,0 %)	173 (48,6 %)	355 (50,3 %)
2 n (%)	90 (25,7 %)	84 (23,6 %)	174 (24,6 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immundefixation oder Serum-FLC)			
N	350	356	706
IgG n (%)	224 (64,0 %)	229 (64,3 %)	453 (64,2 %)
IgA n (%)	73 (20,9 %)	82 (23,0 %)	155 (22,0 %)
IgM n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
IgD n (%)	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)	9 (1,3 %)

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
IgE n (%)	0	0	0
FLC n (%)	36 (10,3 %)	33 (9,3 %)	69 (9,8 %)
FLC Kappa n (%)	23 (6,6 %)	17 (4,8 %)	40 (5,7 %)
FLC Lambda n (%)	13 (3,7 %)	16 (4,5 %)	29 (4,1 %)
Biklonal n (%)	5 (1,4 %)	4 (1,1 %)	9 (1,3 %)
Negative Immunfixation n (%)	4 (1,1 %)	5 (1,4 %)	9 (1,3 %)
Messbare Erkrankung^b			
N	350	356	706
Serum			
IgG n (%)	143 (40,9 %)	140 (39,3 %)	283 (40,1 %)
IgA n (%)	49 (14,0 %)	53 (14,9 %)	102 (14,4 %)
Andere ^c n (%)	6 (1,7 %)	3 (0,8 %)	9 (1,3 %)
Serum und Urin	91 (26,0 %)	105 (29,5 %)	196 (27,8 %)
Nur Urin n (%)	43 (12,3 %)	37 (10,4 %)	80 (11,3 %)
Nur Serum FLC n (%)	18 (5,1 %)	18 (5,1 %)	36 (5,1 %)
ISS^d			
N	350	356	706
I n (%)	69 (19,7 %)	67 (18,8 %)	136 (19,3 %)
II n (%)	139 (39,7 %)	160 (44,9 %)	299 (42,4 %)
III n (%)	142 (40,6 %)	129 (36,2 %)	271 (38,4 %)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung			
N	350	356	706
Monate MW (SD)	1,09 (1,056)	1,27 (1,737)	1,18 (1,442)
Median Monate	0,76	0,82	0,79
Spannweite Monate	(0,1; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)
Zahl der lytischen Knochenläsionen			
N	350	356	706
Keine n (%)	71 (20,3 %)	83 (23,3 %)	154 (21,8 %)
1-3 n (%)	81 (23,1 %)	79 (22,2 %)	160 (22,7 %)
4-10 n (%)	64 (18,3 %)	71 (19,9 %)	135 (19,1 %)
>10 n (%)	134 (38,3 %)	123 (34,6 %)	257 (36,4 %)
Anwesenheit diffuser Myelom-assoziiertes Osteopenie			
N	349	356	705
Ja n (%)	177 (50,7 %)	160 (44,9 %)	337 (47,8 %)
Nein n (%)	172 (49,3 %)	196 (55,1 %)	368 (52,2 %)

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Anzahl extramedulläre Plasmozytome			
N	350	356	706
0 n (%)	334 (95,4 %)	336 (94,4 %)	670 (94,9 %)
≥1 n (%)	16 (4,6 %)	20 (5,6 %)	36 (5,1 %)
Auswertbare Knochenmarkbeurteilung			
N	350	356	706
Ja n (%)	350 (100,0 %)	356 (100,0 %)	706 (100,0 %)
Nein n (%)	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	350	356	706
<10 n (%)	13 (3,7 %)	3 (0,8 %)	16 (2,3 %)
10-30 n (%)	126 (36,0 %)	140 (39,3 %)	266 (37,7 %)
>30 n (%)	211 (60,3 %)	213 (59,8 %)	424 (60,1 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	147	158	305
<10 n (%)	5 (3,4 %)	4 (2,5 %)	9 (3,0 %)
10-30 n (%)	35 (23,8 %)	43 (27,2 %)	78 (25,6 %)
>30 n (%)	107 (72,8 %)	111 (70,3 %)	218 (71,5 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	326	318	644
<10 n (%)	21 (6,4 %)	13 (4,1 %)	34 (5,3 %)
10-30 n (%)	146 (44,8 %)	157 (49,4 %)	303 (47,0 %)
>30 n (%)	159 (48,8 %)	148 (46,5 %)	307 (47,7 %)
Zytogenetisches Risikoprofil^e			
N	314	302	616
Standardrisiko n (%)	261 (83,1 %)	257 (85,1 %)	518 (84,1 %)
Hochrisiko n (%)	53 (16,9 %)	45 (14,9 %)	98 (15,9 %)
del17p n (%)	29 (9,2 %)	27 (8,9 %)	56 (9,1 %)
t(4;14) n (%)	25 (8,0 %)	17 (5,6 %)	42 (6,8 %)
t(14;16) n (%)	6 (1,9 %)	6 (2,0 %)	12 (1,9 %)
<p>a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt.</p> <p>b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität.</p> <p>c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper.</p> <p>d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin.</p> <p>e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.</p>			

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
<p>Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 3 und Tabelle 4 (49).</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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Bei den Studien MAIA und ALCYONE handelt es sich um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studien im Parallelgruppendesign, bei denen weder Studienteilnehmer noch Prüfer verblindet sind. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression und damit relatierter Endpunkte erfolgen anhand eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG -Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus und werden somit verblindet ausgewertet.

Die Randomisierungssequenz wird in beiden Studien mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das Interactive Web Response System (Interactive Web Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Die Randomisierung in die jeweiligen beiden Studienarme erfolgt in einem 1 : 1-Verhältnis innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums. Die Stratifizierung erfolgt in der Studie MAIA nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre), in der Studie ALCYONE nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre),

Die jeweiligen beiden Therapiearme sind bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Es werden in der Studie MAIA 737 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 368 Studienteilnehmer im D-Rd-Arm und 369 Teilnehmer im Rd-Arm sind. In der Studie ALCYONE werden 706 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 350 Studienteilnehmer im D-VMP-Arm und 356 Teilnehmer im VMP-Arm sind.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In den Studien MAIA und ALCYONE wurden erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom eingeschlossen, die für eine Hochdosismchemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) nicht geeignet waren. Die Therapieabfolge aus Hochdosismchemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation wird im Weiteren vereinfacht als ASCT abgekürzt. Anhand der Einschlusskriterien wurden sowohl Patienten selektioniert, die jünger als 65 Jahre waren und bedeutende Komorbiditäten aufwiesen, als auch Patienten, die 65 Jahre und älter waren. Alle Patienten hatten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2.

Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Studienpopulationen der Studien MAIA und ALCYONE hinsichtlich der Nichteignung für eine ASCT repräsentativ für die Zulassungspopulation ist. Dazu wird der deutsche Versorgungskontext anhand von deutschen Versorgungsdaten aus zwei unterschiedlichen Quellen untersucht sowie einer Zusatzanalyse präsentiert.

Für neu diagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom ist grundsätzlich zwischen zwei Therapieoptionen zu entscheiden: Zum einen kommt eine Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosismchemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation und ggf. Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in Betracht, zum anderen eine weniger intensive und den Patienten weniger belastende Therapieoption, in der nur eine Induktionstherapie verabreicht wird. Die intensivere Therapie mit ASCT weist die besseren Studienergebnisse hinsichtlich der Rate kompletter Remissionen, Ansprechtiefe und progressionsfreier Überlebenszeit auf und ist daher die bevorzugte Therapie (12). Aufgrund der höheren physischen und psychischen Belastung kommt allerdings nur ein Teil der Patienten für diese Therapieoption in Frage. Kann die ASCT nicht durchgeführt werden, weil z. B. Kontraindikationen bestehen, kommen andere Myelomtherapien zum Einsatz. Zum Zeitpunkt der Konzeption der Studien MAIA und ALCYONE wurde in den meisten europäischen Ländern eine strikte Altersgrenze von maximal 64 Jahren und die Abwesenheit von schweren Komorbiditäten zur Beurteilung einer Eignung für eine ASCT verwendet. In Übereinstimmung mit den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency,

EMA) wurden daher in den Studien MAIA und ALCYONE Patienten eingeschlossen, die entweder 65 Jahre oder älter waren oder – wenn sie jünger als 65 Jahre alt waren – schwere Komorbiditäten aufwiesen. In der Zwischenzeit wird in den meisten europäischen Ländern, unter anderem in Deutschland, das biologische Alter mit guten Organfunktionen, also keine strikte Altersgrenze, und das Fehlen weiterer bedeutsamer Komorbiditäten zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT verwendet (12).

Analysen von deutschen Versorgungsdaten

Einleitung

Um zu prüfen, ob die Studienteilnehmer in den Studien MAIA und ALCYONE auch nach heutigen Maßstäben im deutschen Versorgungskontext noch als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind, werden deutsche Versorgungsdaten aus zwei unabhängigen Datenquellen verwendet: eine Analyse von Krankenkassendaten (96) sowie Daten des Versorgungsforschungsprojekts TherapieMonitor Multiples Myelom (97).

Die Analyse der Krankenkassendaten erfolgte über die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank beinhaltet zu wissenschaftlichen Analysezwecken eine Stichprobe aus ca. 75 Krankenversicherungen mit einem Datensatz von ca. 4,9 Millionen Versicherten, welcher insgesamt ca. 5,6 % der gesamten GKV-Versicherten umfasst. Dieser Datensatz repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (98). In der vorliegenden Krankenkassendatenanalyse wurden der Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom analysiert, die im Rahmen ihrer Erstlinienbehandlung entweder keine oder eine ASCT erhalten haben (96).

Das Versorgungsforschungsprojekt TherapieMonitor Multiples Myelom von O.I.s. ist eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung von Patienten mit Multiplem Myelom, die seit 2004 mehrfach durchgeführt worden ist, mit dem Ziel, die Versorgungsrealität in der Therapie des Multiplen Myeloms in Deutschland abzubilden und zu analysieren. Die Stichprobe aus dem TherapieMonitor weist eine hohe Repräsentativität und somit auch eine hohe externe Validität auf. Die Daten des TherapieMonitor Multiples Myelom zeigen den Anteil an Patienten, die von den behandelnden Ärzten als nicht geeignet bzw. geeignet für ein ASCT eingeschätzt wurden (97).

Ergebnisse

In den Studien MAIA und ALCYONE wurden Patienten unter 65 Jahren nur eingeschlossen, wenn bedeutsame Komorbiditäten vorlagen. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen deutschen Leitlinien (12). Daher werden diese Patienten, die in den Studien MAIA bzw. ALCYONE 1,1 % bzw. 8,5 % der gesamten Studienpopulation ausmachen, als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Übersicht Altersverteilung in der Studie MAIA und der Studie ALCYONE

Alterskohorten	Anteile % (n/N)	
	MAIA	ALCYONE
<65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten	1,1 % (8/737)	8,5 % (60/706)
≥65-74 Jahre	55,3 % (408/737)	61,6 % (435/706)
≥75 Jahre	43,6 % (321/737)	29,9 % (211/706)

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Die Versorgungsdaten zeigen übereinstimmend, dass eine ASCT bei Patienten ab 75 Jahren sehr selten zur Anwendung kommen. In den Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom wurde nur ein einziger Patient ab 75 Jahre als geeignet für eine ASCT eingeschätzt und in der Analyse der Krankenkassendaten erhielt kein Patient über 75 Jahre eine ASCT, siehe Tabelle 4-16 (96, 97). Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten ab einem Alter von mindestens 75 Jahren nach aktuellen Maßstäben weitestgehend als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind. In den Studien MAIA bzw. ALCYONE haben 43,6 % bzw. 29,9 % in der eingeschlossenen Patienten ein Alter von mindestens 75 Jahren und werden daher als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-16.

Im Weiteren werden Patienten mit einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren untersucht. Von den Patienten, die in den Studien MAIA bzw. ALCYONE eingeschlossen wurden, haben insgesamt 55,3 % bzw. 61,6 % der Patienten ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren, siehe Tabelle 4-16.

Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen in Tabelle 4-17, dass 89,1 % der Patienten dieser Alterskohorte als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden (97). Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt in Tabelle 4-17, dass 72,3 % der Patienten dieser Alterskohorte keine ASCT erhielten (96). Der Anteil der nach deutschen Versorgungsmaßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzenden Patienten mit mindestens 65 bis 74 Jahren in der gesamten Studienpopulation der Studien MAIA bzw. ALCYONE beträgt somit 49,3 % bzw. 54,9 % (auf Datenbasis TherapieMonitor) bzw. 40,0 % bzw. 44,5 % (auf Basis Krankenkassendaten), siehe Tabelle 4-18.

Tabelle 4-17: Ergebnisse zur deutschen Versorgungsrealität

Datenbasis	Alter	Anzahl an NDMM TIE (%)	Anzahl an NDMM TE (%)	Anteil an NDMM TIE 65-74 Jahre in %
TherapieMonitor O.I.s.	Gesamt	911 (76,3 %)	283 (23,7 %)	89,1 %
	<65	68 (75,3 %)	207 (75,3 %)	
	65-69	287 (82,0 %)	63 (18,0 %)	
	70-74	324 (96,4 %)	12 (3,6 %)	
	≥75	232 (99,6 %)	1 (0,4 %)	

Datenbasis	Alter	Anzahl an NDMM TIE (%)	Anzahl an NDMM TE (%)	Anteil an NDMM TIE 65-74 Jahre in %
	65-69 mit ECOG ≤1	136 (69,4 %)	60 (30,6 %)	
Analyse der Krankenkassendaten	Gesamt	239 (65,8 %)	124 (34,2 %)	
	<65	32 (25,6 %)	93(74,4 %)	
	65-69	24 (54,5 %)	20 (45,5 %)	72,3 %
	70-74	57 (83,8 %)	11 (16,2 %)	
	≥75	126 (100 %)	0 (0 %)	

Abkürzungen: ASCT: Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation; NDMM TE: neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. eine ASCT erhielten; NDMM TIE: neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. keine ASCT erhielten; O.I.s.: OncologyInformationService.

Quelle: TherapieMonitor Multiples Myelom O.I.s (97), Analyse der Krankenkassendaten (96).

In Tabelle 4-18 werden diese Ergebnisse der einzelnen Anteile der Alterskohorten der gesamten Studienpopulation von 737 Patienten der MAIA und 706 Patienten der ALCYONE zusammengetragen. Es zeigt sich, dass unter Berücksichtigung der Patienten unter 65 Jahren mit bedeutsamen Komorbiditäten, die in den Studien MAIA bzw. ALCYONE 1,1 % bzw. 8,5 % ausmachen, Patienten mit mindestens 65 bis 74 Jahren, die zwischen 40,0 % und 49,3 % bzw. 44,5 % und 54,9 % ausmachen und der Patienten mit mindestens 75 Jahren, die 43,6 % bzw. 29,9 % ausmachen, insgesamt zwischen 84,7 % - 94,0 % bzw. 82,9 % - 93,3 % der Patienten entsprechend aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind.

Tabelle 4-18: Anteil an nicht geeigneten Patienten anhand Versorgungsdaten

Alterskohorten	Anteile aller Patienten in % (n/N)		Anteile an <u>nicht</u> geeigneten Patienten in %	
	MAIA	ALCYONE	MAIA	ALCYONE
<65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten	1,1 % (8/737)	8,5 % (60/706)	1,1 %	8,5 %
≥65-74 Jahre	55,3 % (408/737)	61,6 % (435/706)	40,0 % - 49,3 %	44,5 % - 54,9 %
≥75 Jahre	43,6 % (321/737)	29,9 % (211/706)	43,6 %	29,9 %
Gesamt	100 % (737/737)	100 % (706/706)	84,7 % - 94,0 %	82,9 % - 93,3 %

Alterskohorten	Anteile aller Patienten in % (n/N)		Anteile an <u>nicht</u> geeigneten Patienten in %	
	MAIA	ALCYONE	MAIA	ALCYONE
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74), TherapieMonitor Multiples Myelom O.I.s (97), Analyse der Krankenkassendaten (96).				

Der Anteil an Studienpatienten in den Studien MAIA bzw. ALCYONE, bei dem die Nichteignung für eine ASCT infrage gestellt werden könnte, lässt sich also in einer Größenordnung von ca. 6 % - 15 % bzw. ca. 7 % - 17 % abschätzen.

EMA-Zusatzanalyse

Einleitung

Aufgrund der Veränderungen der Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT in Europa (28), wurden im Rahmen der Zulassungserweiterungen von Daratumumab in den Kombinationen mit VMP (ALCYONE) bzw. Rd (MAIA) zusätzliche Analysen der Ergebnisse der EMA berichtet. Mithilfe dieser EMA-Zusatzanalyse wurde die Repräsentativität der Studienpopulationen der Studien MAIA und ALCYONE in Bezug auf die Zulassungspopulation überprüft. Die EMA hat in beiden Zulassungsprozessen die Ergebnisse der gesamten Studienpopulationen der einzelnen Studien MAIA und ALCYONE mit denen der jeweiligen EMA-Zusatzanalyse verglichen (77, 78). Dabei stellte die EMA fest, dass die Ergebnisse konsistent sind, und bewertete daher auf Basis der gesamten Studienpopulationen die Nutzen-Risiko-Verhältnisse der Studien MAIA und ALCYONE. In der EMA-Zusatzanalyse wurde eine Subgruppe mit folgender Definition präsentiert: Alter ≥ 70 Jahre oder das Vorhandensein von Komorbiditäten oder ein ECOG-PS = 2. Die Operationalisierung der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* umfasst für (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ / EMA-Population*) a) Patienten < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, b) Patienten 65 bis 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 und c) Patienten ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-Status. Nicht berücksichtigt werden Patienten zwischen 65 und 69 Jahren mit Komorbiditäten, da im Nachhinein anhand der dokumentierten Krankheitsgeschichte eine Nichteignung für eine ASCT aufgrund von Komorbiditäten nicht zweifelsfrei abgeleitet werden konnte. Die Subgruppe (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ / Nicht-EMA-Population*) umfasst Patienten 65 bis 69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und der Subgruppe *EMA-Definition*

Der Tabelle 4-19 und der Tabelle 4-20 ist zu entnehmen, dass die Patientencharakteristika der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* mit den Patientencharakteristika der Studienpopulation der Studie MAIA und der Studie ALCYONE für alle Merkmale außer denjenigen, die zur Bildung der Subgruppe herangezogen worden sind (Alter und ECOG-Status), sehr gut übereinstimmen. Somit besteht kein zusätzliches Verzerrungspotenzial bei der Bildung der Subgruppe und eine mögliche Unsicherheit in Bezug auf die Gesamtpopulation wird verringert.

Tabelle 4-19: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (MAIA) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population)

	Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population)			MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-Rd	Rd	Gesamt	D-Rd	Rd	Gesamt
Demografische Charakteristika						
Alter						
N	368	369	737	305	307	612
<65 Jahre n (%)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)	8 (1,1 %)	4 (1,3 %)	4 (1,3 %)	8 (1,3 %)
65-<70 Jahre n (%)	74 (20,1 %)	73 (19,8 %)	147 (19,9 %)	11 (3,6 %)	11 (3,6 %)	22 (3,6 %)
70-<75 Jahre n (%)	130 (35,3 %)	131 (35,5 %)	261 (35,4 %)	130 (42,6 %)	131 (42,7 %)	261 (42,6 %)
≥75 Jahre n (%)	160 (43,5 %)	161 (43,6 %)	321 (43,6 %)	160 (52,5 %)	161 (52,4 %)	321 (52,5 %)
Jahre MW (SD)	74,0 (5,44)	74,2 (5,66)	74,1 (5,55)	75,3 (5,06)	75,6 (5,22)	75,4 (5,14)
Median	73,0	74,0	73,0	75,0	75,0	75,0
Spannweite	(50; 90)	(45; 89)	(45; 90)	(50; 90)	(45; 89)	(45; 90)
Geschlecht						
N	368	369	737	305	307	612
Männlich n (%)	189 (51,4 %)	195 (52,8 %)	384 (52,1 %)	158 (51,8 %)	162 (52,8 %)	320 (52,3 %)
Weiblich n (%)	179 (48,6 %)	174 (47,2 %)	353 (47,9 %)	147 (48,2 %)	145 (47,2 %)	292 (47,7 %)
Ethnizität („ethnicity“)						
N	368	369	737	305	307	612
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	11 (3,0 %)	12 (3,3 %)	23 (3,1 %)	10 (3,3 %)	9 (2,9 %)	19 (3,1 %)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	347 (94,3 %)	352 (95,4 %)	699 (94,8 %)	289 (94,8 %)	294 (95,8 %)	583 (95,3 %)
Unbekannt n (%)	6 (1,6 %)	3 (0,8 %)	9 (1,2 %)	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)	7 (1,1 %)
Nicht berichtet n (%)	4 (1,1 %)	2 (0,5 %)	6 (0,8 %)	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)	3 (0,5 %)
Herkunft („race“)						
N	368	369	737	305	307	612
Weiß n (%)	336 (91,3 %)	339 (91,9 %)	675 (91,6 %)	280 (91,8 %)	282 (91,9 %)	562 (91,8 %)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	12 (3,3 %)	16 (4,3 %)	28 (3,8 %)	11 (3,6 %)	13 (4,2 %)	24 (3,9 %)
Asiatisch n (%)	3 (0,8 %)	2 (0,5 %)	5 (0,7 %)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	4 (0,7 %)

	Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population)			MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-Rd	Rd	Gesamt	D-Rd	Rd	Gesamt
Naive Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%)	0	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)	0	0	0
Andere n (%) a	6 (1,6 %)	6 (1,6 %)	12 (1,6 %)	5 (1,6 %)	6 (2,0 %)	11 (1,8 %)
Unbekannt n (%)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	3 (0,4 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Nicht berichtet n (%)	9 (2,4 %)	4 (1,1 %)	13 (1,8 %)	6 (2,0 %)	3 (1,0 %)	9 (1,5 %)
Gewicht						
N	368	369	737	305	307	612
<50 kg n (%)	9 (2,4 %)	13 (3,5 %)	22 (3,0 %)	8 (2,6 %)	12 (3,9 %)	20 (3,3 %)
50-64 kg n (%)	96 (26,1 %)	93 (25,2 %)	189 (25,6 %)	81 (26,6 %)	78 (25,4 %)	159 (26,0 %)
65-85 kg n (%)	168 (45,7 %)	184 (49,9 %)	352 (47,8 %)	140 (45,9 %)	160 (52,1 %)	300 (49,0 %)
>85 kg n (%)	95 (25,8 %)	79 (21,4 %)	174 (23,6 %)	76 (24,9 %)	57 (18,6 %)	133 (21,7 %)
Gewicht MW kg (SD)	75,13 (16,657)	73,96 (15,214)	74,55 (15,951)	74,99 (16,839)	73,21 (14,725)	74,10 (15,826)
Median kg	72,10	72,90	72,30	72,10	71,60	72,00
Spannweite kg	(45,0; 151,6)	(39,0; 139,5)	(39,0; 151,6)	(45,0; 151,6)	(39,0; 117,5)	(39,0; 151,6)
Größe						
N	368	369	737	305	307	612
Größe MW cm (SD)	166,2 (9,25)	166,1 (9,53)	166,1 (9,39)	166,2 (9,15)	165,8 (9,23)	166,0 (9,19)
Median cm	166,0	166,0	166,0	166,0	165,9	165,9
Spannweite cm	(137; 193)	(144; 192)	(137; 193)	(137; 193)	(144; 192)	(137; 193)
Körperoberfläche						
N	368	369	737	305	307	612
Körperoberfläche MW cm (SD)	1,854 (0,2326)	1,840 (0,2224)	1,847 (0,2275)	1,852 (0,2345)	1,829 (0,2171)	1,841 (0,2261)
Median cm	1830	1817	1826	1833	1803	1818
Spannweite cm	(1,34; 2,73)	(1,27; 2,61)	(1,27; 2,73)	(1,34; 2,73)	(1,27; 2,42)	(1,27; 2,73)
ECOG-PS zu Baseline						
N	368	369	737	305	307	612
0 n (%)	127 (34,5 %)	123 (33,3 %)	250 (33,9 %)	94 (30,8 %)	97 (31,6 %)	191 (31,2 %)

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

	Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population)			MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-Rd	Rd	Gesamt	D-Rd	Rd	Gesamt
1 n (%)	178 (48,4 %)	187 (50,7 %)	365 (49,5 %)	149 (48,9 %)	151 (49,2 %)	300 (49,0 %)
2 n (%)	63 (17,1 %)	59 (16,0 %)	122 (16,6 %)	62 (20,3 %)	59 (19,2 %)	121 (19,8 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Myelom-Typ (Immundefixation oder Serum-FLC)						
N	368	369	737	307	305	612
IgG n (%)	241 (65,5 %)	246 (66,7 %)	487 (66,1 %)	206 (67,1 %)	203 (66,6 %)	409 (66,8 %)
IgA n (%)	70 (19,0 %)	71 (19,2 %)	141 (19,1 %)	56 (18,2 %)	60 (19,7 %)	116 (19,0 %)
IgM n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)	0	0	0
IgD n (%)	2 (0,5 %)	4 (1,1 %)	6 (0,8 %)	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)	5 (0,8 %)
IgE n (%)	0	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,2 %)
FLC n (%)	46 (12,5 %)	38 (10,3 %)	84 (11,4 %)	33 (10,7 %)	32 (10,5 %)	65 (10,6 %)
FLC Kappa n (%)	19 (5,2 %)	21 (5,7 %)	40 (5,4 %)	19 (6,2 %)	14 (4,6 %)	33 (5,4 %)
FLC Lambda n (%)	21 (5,7 %)	13 (3,5 %)	34 (4,6 %)	11 (3,6 %)	14 (4,6 %)	25 (4,1 %)
Biklonal n (%)	8 (2,2 %)	8 (2,2 %)	16 (2,2 %)	8 (2,6 %)	8 (2,6 %)	16 (2,6 %)
Messbare Erkrankung^b						
N	368	369	737	307	305	612
Serum						
IgG n (%)	225 (61,1 %)	231 (62,6 %)	456 (61,9 %)	193 (62,9 %)	189 (62,0 %)	382 (62,4 %)
IgA n (%)	65 (17,7 %)	66 (17,9 %)	131 (17,8 %)	53 (17,3 %)	56 (18,4 %)	109 (17,8 %)
Andere ^c n (%)	9 (2,4 %)	10 (2,7 %)	19 (2,6 %)	9 (2,9 %)	8 (2,6 %)	17 (2,8 %)
Nur Urin n (%)	40 (10,9 %)	34 (9,2 %)	74 (10,0 %)	27 (8,8 %)	29 (9,5 %)	56 (9,2 %)
Nur Serum FLC n (%)	29 (7,9 %)	28 (7,6 %)	57 (7,7 %)	25 (8,1 %)	23 (7,5 %)	48 (7,8 %)
ISS^d						
N	368	369	737	307	305	612
I n (%)	98 (26,6 %)	103 (27,9 %)	201 (27,3 %)	81 (26,4 %)	71 (23,3 %)	152 (24,8 %)

	Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population)			MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-Rd	Rd	Gesamt	D-Rd	Rd	Gesamt
II n (%)	163 (44,3 %)	156 (42,3 %)	319 (43,3 %)	129 (42,0 %)	145 (47,5 %)	274 (44,8 %)
III n (%)	107 (29,1 %)	110 (29,8 %)	217 (29,4 %)	97 (31,6 %)	89 (29,2 %)	186 (30,4 %)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung						
N	368	369	737	307	305	612
MW Monate (SD)	1,38 (1,503)	1,29 (1,404)	1,33 (1,454)	1,28 (1,297)	1,37 (1,539)	1,33 (1,423)
Median Monate	0,95	0,89	0,92	0,89	0,95	0,92
Spannweite Monate	(0,1; 13,3)	(0,0; 14,5)	(0,0; 14,5)	(0,0; 9,2)	(0,1; 13,3)	(0,0; 13,3)
Zahl der lytischen Knochenläsionen						
N	368	369	737	307	305	612
keine	100 (27,2 %)	93 (25,2 %)	193 (26,2 %)	79 (25,7 %)	86 (28,2 %)	165 (27,0 %)
1-3 n (%)	103 (28,0 %)	97 (26,3 %)	200 (27,1 %)	78 (25,4 %)	77 (25,2 %)	155 (25,3 %)
4-10 n (%)	88 (23,9 %)	90 (24,4 %)	178 (24,2 %)	70 (22,8 %)	73 (23,9 %)	143 (23,4 %)
>10 n (%)	77 (20,9 %)	89 (24,1 %)	166 (22,5 %)	80 (26,1 %)	69 (22,6 %)	149 (24,3 %)
Myelom-assoziierte Osteopenie						
N	368	369	737	307	305	612
Ja n (%)	96 (26,1 %)	101 (27,4 %)	197 (26,7 %)	84 (27,4 %)	83 (27,2 %)	167 (27,3 %)
Nein n (%)	272 (73,9 %)	268 (72,6 %)	540 (73,3 %)	223 (72,6 %)	222 (72,8 %)	445 (72,7 %)
Anzahl extramedulläre Plasmozytome						
N	368	369	737	307	305	612
0 n (%)	353 (95,9 %)	360 (97,6 %)	713 (96,7 %)	302 (98,4 %)	293 (96,1 %)	595 (97,2 %)
≥1 n (%)	15 (4,1 %)	9 (2,4 %)	24 (3,3 %)	5 (1,6 %)	12 (3,9 %)	17 (2,8 %)
Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks						
N	368	369	737	307	305	612

	Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population)			MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-Rd	Rd	Gesamt	D-Rd	Rd	Gesamt
Ja n (%)	368 (100,0 %)	369 (100,0 %)	737 (100,0 %)	307 (100,0 %)	305 (100,0 %)	612 (100,0 %)
Nein n (%)	0	0	0	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)						
N	368	369	737	307	305	612
<10 n (%)	13 (3,5 %)	12 (3,3 %)	25 (3,4 %)	10 (3,3 %)	8 (2,6 %)	18 (2,9 %)
10-30 n (%)	170 (46,2 %)	158 (42,8 %)	328 (44,5 %)	131 (42,7 %)	145 (47,5 %)	276 (45,1 %)
>30 n (%)	185 (50,3 %)	199 (53,9 %)	384 (52,1 %)	166 (54,1 %)	152 (49,8 %)	318 (52,0 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)						
N	166	178	344	150	145	295
<10 n (%)	5 (3,0 %)	9 (5,1 %)	14 (4,1 %)	8 (5,3 %)	4 (2,8 %)	12 (4,1 %)
10-30 n (%)	70 (42,2 %)	60 (33,7 %)	130 (37,8 %)	49 (32,7 %)	60 (41,4 %)	109 (36,9 %)
>30 n (%)	91 (54,8 %)	109 (61,2 %)	200 (58,1 %)	93 (62,0 %)	81 (55,9 %)	174 (59,0 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)						
N	350	347	697	290	289	579
<10 n (%)	32 (9,1 %)	36 (10,4 %)	68 (9,8 %)	32 (11,0 %)	24 (8,3 %)	56 (9,7 %)
10-30 n (%)	171 (48,9 %)	155 (44,7 %)	326 (46,8 %)	131 (45,2 %)	149 (51,6 %)	280 (48,4 %)
>30 n (%)	147 (42,0 %)	156 (45,0 %)	303 (43,5 %)	127 (43,8 %)	116 (40,1 %)	243 (42,0 %)
Zytogenetisches Risikoprofil^e						
N	319	323	642	270	264	534
Standard-Risiko n (%)	271 (85,0 %)	279 (86,4 %)	550 (85,7 %)	232 (85,9 %)	225 (85,2 %)	457 (85,6 %)
Hohes Risiko n (%)	48 (15,0 %)	44 (13,6 %)	92 (14,3 %)	38 (14,1 %)	39 (14,8 %)	77 (14,4 %)
del17p n (%)	25 (7,8 %)	29 (9,0 %)	54 (8,4 %)	26 (9,6 %)	21 (8,0 %)	47 (8,8 %)

	Gesamtpopulation MAIA (ITT-Population)			MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-Rd	Rd	Gesamt	D-Rd	Rd	Gesamt
t(4;14) n (%)	21 (6,6 %)	12 (3,7 %)	33 (5,1 %)	10 (3,7 %)	18 (6,8 %)	28 (5,2 %)
t(14;16) n (%)	4 (1,3 %)	5 (1,5 %)	9 (1,4 %)	4 (1,5 %)	2 (0,8 %)	6 (1,1 %)

a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt.
b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität.
c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper.
d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin.
e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.

Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Tabelle 4-20: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (ALCYONE) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika						
Alter						
N	350	356	706	273	270	543
Jahre MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	71,4 (6,25)	72,5 (7,03)	72,9 (6,03)	72,7 (6,55)
Median	71,0	71,0	71,0	73,0	73,0	73,0
Spannweite	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)
<65 Jahre n (%)	36 (10,3 %)	24 (6,7 %)	60 (8,5 %)	36 (13,2 %)	22 (8,1 %)	58 (10,7 %)
65-<75 Jahre n (%)	210 (60,0 %)	225 (63,2 %)	435 (61,6 %)	133 (48,7 %)	141 (52,2 %)	274 (50,5 %)
≥75 Jahre n (%)	104 (29,7 %)	107 (30,1 %)	211 (29,9 %)	104 (38,1 %)	107 (39,6 %)	211 (38,9 %)
Geschlecht						
N	350	356	706	273	270	543

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Männlich n (%)	160 (45,7 %)	167 (46,9 %)	327 (46,3 %)	128 (46,9 %)	121 (44,8 %)	249 (45,9 %)
Weiblich n (%)	190 (54,3 %)	189 (53,1 %)	379 (53,7 %)	145 (53,1 %)	149 (55,2 %)	294 (54,1 %)
Ethnizität („ethnicity“)						
N	350	356	706	273	270	543
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	24 (6,9 %)	16 (4,5 %)	40 (5,7 %)	21 (7,7 %)	11 (4,1 %)	32 (5,9 %)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	320 (91,4 %)	332 (93,3 %)	652 (92,4 %)	247 (90,5 %)	252 (93,3 %)	499 (91,9 %)
Unbekannt n (%)	2 (0,6 %)	4 (1,1 %)	6 (0,8 %)	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)	5 (0,9 %)
Nicht berichtet n (%)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)	8 (1,1 %)	3 (1,1 %)	4 (1,5 %)	7 (1,3 %)
Herkunft („race“)						
N	350	356	706	273	270	543
Weiß n (%)	297 (84,9 %)	304 (85,4 %)	601 (85,1 %)	233 (85,3 %)	234 (86,7 %)	467 (86,0 %)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	3 (0,9 %)	3 (0,8 %)	6 (0,8 %)	3 (1,1 %)	2 (0,7 %)	5 (0,9 %)
Asiatisch n (%)	47 (13,5 %)	45 (12,6 %)	92 (13,0 %)	34 (12,5 %)	31 (11,5 %)	65 (12,0 %)
Andere n (%) ^a	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	4 (0,6 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	3 (0,6 %)
Unbekannt n (%)	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Nicht berichtet n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)
Gewicht						
N	350	356	706	273	270	543
Gewicht MW kg (SD)	70,82 (14,728)	71,89 (14,691)	71,36 (14,709)	71,00 (15,140)	71,38 (14,752)	71,19 (14,936)
Median kg	69,00	71,00	70,00	69,00	70,00	70,00
Spannweite kg	(38,5; 142,0)	(30,1; 115,0)	(30,1; 142,0)	(38,5; 142,0)	(30,1; 115,0)	(30,1; 142,0)
<50 kg n (%)	17 (4,9 %)	19 (5,3 %)	36 (5,1 %)	12 (4,4 %)	13 (4,8 %)	25 (4,6 %)
50-64 kg n (%)	104 (29,7 %)	97 (27,2 %)	201 (28,5 %)	78 (28,6 %)	78 (28,9 %)	156 (28,7 %)
65-85 kg n (%)	184 (52,6 %)	176 (49,4 %)	360 (51,0 %)	147 (53,8 %)	136 (50,4 %)	283 (52,1 %)
>85 kg n (%)	45 (12,9 %)	64 (18,0 %)	109 (15,4 %)	36 (13,2 %)	43 (15,9 %)	79 (14,5 %)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Größe						
N	350	356	706	273	270	543
Größe MW cm (SD)	162,7 (9,65)	163,3 (10,16)	163,0 (9,91)	162,8 (9,55)	162,6 (9,98)	162,7 (9,76)
Median cm	162,4	163,0	163,0	162,8	163,0	163,0
Spannweite cm	(137; 186)	(125; 190)	(125; 190)	(137; 185)	(125; 187)	(125; 187)
Körperoberfläche						
N	350	356	706	273	270	543
Körperoberfläche MW cm (SD)	1,782 (0,2187)	1,799 (0,2235)	1,790 (0,2211)	1,784 (0,2218)	1,788 (0,2229)	1,786 (0,2221)
Median cm	1,776	1,810	1,792	1,776	1,797	1,784
Spannweite cm	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)
ECOG-PS zu Baseline						
N	350	356	706	273	270	543
0 n (%)	78 (22,3 %)	99 (27,8 %)	177 (25,1 %)	60 (22,0 %)	69 (25,6 %)	129 (23,8 %)
1 n (%)	182 (52,0 %)	173 (48,6 %)	355 (50,3 %)	123 (45,1 %)	117 (43,3 %)	240 (44,2 %)
2 n (%)	90 (25,7 %)	84 (23,6 %)	174 (24,6 %)	90 (33,0 %)	84 (31,1 %)	174 (32,0 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Myelom-Typ (Immundefixation oder Serum-FLC)						
N	350	356	706	273	270	543
IgG n (%)	224 (64,0 %)	229 (64,3 %)	453 (64,2 %)	177 (64,8 %)	173 (64,1 %)	350 (64,5 %)
IgA n (%)	73 (20,9 %)	82 (23,0 %)	155 (22,0 %)	57 (20,9 %)	59 (21,9 %)	116 (21,4 %)
IgM n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)
IgD n (%)	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)	9 (1,3 %)	5 (1,8 %)	1 (0,4 %)	6 (1,1 %)
IgE n (%)	0	0	0	0	0	0
FLC n (%)	36 (10,3 %)	33 (9,3 %)	69 (9,8 %)	26 (9,5 %)	28 (10,4 %)	54 (9,9 %)
FLC Kappa n (%)	23 (6,6 %)	17 (4,8 %)	40 (5,7 %)	18 (6,6 %)	15 (5,6 %)	33 (6,1 %)
FLC Lambda n (%)	13 (3,7 %)	16 (4,5 %)	29 (4,1 %)	8 (2,9 %)	13 (4,8 %)	21 (3,9 %)
Biklonal n (%)	5 (1,4 %)	4 (1,1 %)	9 (1,3 %)	3 (1,1 %)	4 (1,5 %)	7 (1,3 %)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Negative Immunfixation n (%)	4 (1,1 %)	5 (1,4 %)	9 (1,3 %)	4 (1,5 %)	4 (1,5 %)	8 (1,5 %)
Messbare Erkrankung^b						
N	350	356	706	273	270	543
Serum						
IgG n (%)	143 (40,9 %)	140 (39,3 %)	283 (40,1 %)	113 (41,4 %)	108 (40,0 %)	221 (40,7 %)
IgA n (%)	49 (14,0 %)	53 (14,9 %)	102 (14,4 %)	38 (13,9 %)	43 (15,9 %)	81 (14,9 %)
Andere ^c n (%)	6 (1,7 %)	3 (0,8 %)	9 (1,3 %)	4 (1,5 %)	2 (0,7 %)	6 (1,1 %)
Serum und Urin	91 (26,0 %)	105 (29,5 %)	196 (27,8 %)	70 (25,6 %)	73 (27,0 %)	143 (26,3 %)
Nur Urin n (%)	43 (12,3 %)	37 (10,4 %)	80 (11,3 %)	34 (12,5 %)	28 (10,4 %)	62 (11,4 %)
Nur Serum FLC n (%)	18 (5,1 %)	18 (5,1 %)	36 (5,1 %)	14 (5,1 %)	16 (5,9 %)	30 (5,5 %)
ISS^d						
N	350	356	706	273	270	543
I n (%)	69 (19,7 %)	67 (18,8 %)	136 (19,3 %)	47 (17,2 %)	47 (17,4 %)	94 (17,3 %)
II n (%)	139 (39,7 %)	160 (44,9 %)	299 (42,4 %)	113 (41,4 %)	121 (44,8 %)	234 (43,1 %)
III n (%)	142 (40,6 %)	129 (36,2 %)	271 (38,4 %)	113 (41,4 %)	102 (37,8 %)	215 (39,6 %)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung						
N	350	356	706	273	270	543
MW Monate (SD)	1,09 (1,056)	1,27 (1,737)	1,18 (1,442)	1,15 (1,096)	1,30 (1,898)	1,22 (1,548)
Median Monate	0,76	0,82	0,79	0,82	0,82	0,82
Spannweite Monate	(0,1; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)	(0,2; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)
Zahl der lytischen Knochenläsionen						
N	350	356	706	273	270	543
keine	71 (20,3)	83 (23,3)	154 (21,8)	60 (22,0 %)	60 (22,2 %)	120 (22,1 %)
1-3 n (%)	81 (23,1 %)	79 (22,2 %)	160 (22,7 %)	61 (22,3 %)	61 (22,6 %)	122 (22,5 %)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
4-10 n (%)	64 (18,3 %)	71 (19,9 %)	135 (19,1 %)	52 (19,0 %)	53 (19,6 %)	105 (19,3 %)
>10 n (%)	134 (38,3 %)	123 (34,6 %)	257 (36,4 %)	100 (36,6 %)	96 (35,6 %)	196 (36,1 %)
Myelom-assoziierte Osteopenie						
N	349	356	705	273	270	543
Ja n (%)	177 (50,7 %)	160 (44,9 %)	337 (47,8 %)	138 (50,5 %)	131 (48,5 %)	269 (49,5 %)
Nein n (%)	172 (49,3 %)	196 (55,1 %)	368 (52,2 %)	135 (49,5 %)	139 (51,5 %)	274 (50,5 %)
Anzahl extramedulläre Plasmozytome						
N	350	356	706	273	270	543
0 n (%)	334 (95,4 %)	336 (94,4 %)	670 (94,9 %)	259 (94,9 %)	255 (94,4 %)	514 (94,7 %)
≥1 n (%)	16 (4,6 %)	20 (5,6 %)	36 (5,1 %)	14 (5,1 %)	15 (5,6 %)	29 (5,3 %)
Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks						
N	350	356	706	273	270	543
Ja n (%)	350 (100,0 %)	356 (100,0 %)	706 (100,0 %)	273 (100,0 %)	270 (100,0 %)	543 (100,0 %)
Nein n (%)	0	0	0	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)						
N	350	356	706	273	270	543
<10 n (%)	13 (3,7 %)	3 (0,8 %)	16 (2,3 %)	11 (4,0 %)	3 (1,1 %)	14 (2,6 %)
10-30 n (%)	126 (36,0 %)	140 (39,3 %)	266 (37,7 %)	98 (35,9 %)	111 (41,1 %)	209 (38,5 %)
>30 n (%)	211 (60,3 %)	213 (59,8 %)	424 (60,1 %)	164 (60,1 %)	156 (57,8 %)	320 (58,9 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)						
N	147	158	305	113	118	231
<10 n (%)	5 (3,4 %)	4 (2,5 %)	9 (3,0 %)	5 (4,4 %)	4 (3,4 %)	9 (3,9 %)
10-30 n (%)	35 (23,8 %)	43 (27,2 %)	78 (25,6 %)	26 (23,0 %)	33 (28,0 %)	59 (25,5 %)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
>30 n (%)	107 (72,8 %)	111 (70,3 %)	218 (71,5 %)	82 (72,6 %)	81 (68,6 %)	163 (70,6 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)						
N	326	318	644	254	243	497
<10 n (%)	21 (6,4 %)	13 (4,1 %)	34 (5,3 %)	15 (5,9 %)	9 (3,7 %)	24 (4,8 %)
10-30 n (%)	146 (44,8 %)	157 (49,4 %)	303 (47,0 %)	113 (44,5 %)	125 (51,4 %)	238 (47,9 %)
>30 n (%)	159 (48,8 %)	148 (46,5 %)	307 (47,7 %)	126 (49,6 %)	109 (44,9 %)	235 (47,3 %)
Zytogenetisches Risikoprofil^e						
N	314	302	616	241	227	468
Standard-Risiko n (%)	261 (83,1 %)	257 (85,1 %)	518 (84,1 %)	197 (81,7 %)	192 (84,6 %)	389 (83,1 %)
Hohes Risiko n (%)	53 (16,9 %)	45 (14,9 %)	98 (15,9 %)	44 (18,3 %)	35 (15,4 %)	79 (16,9 %)
del17p n (%)	29 (9,2 %)	27 (8,9 %)	56 (9,1 %)	24 (10,0 %)	23 (10,1 %)	47 (10,0 %)
t(4;14) n (%)	25 (8,0 %)	17 (5,6 %)	42 (6,8 %)	22 (9,1 %)	13 (5,7 %)	35 (7,5 %)
t(14;16) n (%)	6 (1,9 %)	6 (2,0 %)	12 (1,9 %)	5 (2,1 %)	3 (1,3 %)	8 (1,7 %)
<p>a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt. b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität. c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper. d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin. e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.</p> <p>Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>						

Alter ≥ 70 Jahre

Um abzuschätzen, wie groß der Anteil der 612 Patienten in der Subgruppe EMA-Population ist, der nach aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext als nicht geeignet für eine ASCT ist, werden anhand von Analysen aus den oben beschriebenen Datenbanken Altersverteilungen von Patienten untersucht.

Wie zuvor dargestellt, zeigt die deutsche Versorgungsrealität, dass der Anteil an Patienten mit einem Alter von mindestens 75 Jahren, der eine ASCT erhält und damit als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen ist, vernachlässigbar gering ist. Der Anteil an Patienten in der Subgruppe *EMA-Population*, der mindestens 75 Jahre alt ist, beträgt in den Studien MAIA bzw. ALCYONE 52,5 % bzw. 38,8 %, siehe Tabelle 4-21.

Tabelle 4-21: Übersicht Anteil der Patientengruppen an der Subgruppe *EMA-Population*

Patientengruppen der Subgruppe <i>EMA-Population</i>	Anteile in % (n/N)	
	MAIA	ALCYONE
<65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten	1,3 % (8/612)	11,0 % (60/544)
≥65-69 Jahre mit ECOG-PS = 2	3,6 % (23/612)	9,4 % (51/544)
≥70-74 Jahre	42,6 % (261/612)	40,8 % (222/544)
≥75 Jahre	52,5 % (321/612)	38,8 % (211/544)

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Entsprechend den von der EMA vorgegebenen Altersgrenzen wird nur der Anteil an Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahren anhand der Versorgungsdaten untersucht, siehe Tabelle 4-17. Die Alterskohorte von Patienten zwischen 70 und 74 Jahren macht in den Studien MAIA bzw. ALCYONE 42,6 % bzw. 40,8 % der Subgruppe *EMA-Population* aus, siehe Tabelle 4-21. Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass 96,4 % der Patienten dieser Alterskohorte als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, siehe Tabelle 4-17. Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass 83,8 % der Patienten diese Alterskohorte keine ASCT erhalten, siehe Tabelle 4-17. Der Anteil der nach deutschen Versorgungsmaßstäben als ASCT-ungeeignet einzustufenden Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahren in der Subgruppe *EMA-Population* der Studien MAIA bzw. ALCYONE beträgt somit 41,0 % bzw. 39,3 % (auf Datenbasis TherapieMonitor) bzw. 35,7 % bzw. 34,2 % (auf Basis Krankenkassendaten), siehe Tabelle 4-22 (96, 97)

Komorbiditäten

Alle Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren wurden nur bei vorliegenden bedeutsamen Komorbiditäten in die Studie MAIA eingeschlossen. Alle diese Patienten sind aufgrund der Leitlinie als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen (12). Aufgrund des Kriteriums *Komorbiditäten* werden daher alle Patienten unter 65 Jahren, die in den Studien MAIA bzw. ALCYONE 1,3 % bzw. 11,0 % in der Subgruppe *EMA-Population* ausmachen, nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-22.

ECOG-PS = 2

Die EMA nennt als zusätzliches Kriterium einer ASCT-Nichteignung für Patienten mit einem Alter von mindestens 65 bis 69 Jahren einen ECOG-PS = 2.

Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren und einem ECOG-PS = 2 nur in sehr seltenen Fällen (<1 %) als geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden (97), siehe Tabelle 4-17. Die Patienten der Alterskohorte von mindestens 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS = 2 machen in den Studien MAIA bzw. ALCYONE 3,6 % bzw. 9,4 % der Subgruppe *EMA-Population* aus, siehe Tabelle 4-22. Für den deutschen Versorgungskontext sind sie als grundsätzlich nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen.

In Tabelle 4-22 werden diese Ergebnisse der einzelnen Anteile an Patientengruppe der Subgruppe *EMA-Population* zusammengetragen. Unter Berücksichtigung der Patienten in den Studien MAIA bzw. ALCYONE unter 65 Jahren mit bedeutsamen Komorbiditäten, die 1,3 % bzw. 11,0 % ausmachen, Patienten mit mindestens 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS = 2, die 3,6 % bzw. 9,4 % ausmachen, Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahre, die zwischen 41,0 % bis 35,7 % bzw. 39,4 % bis 34,4 % ausmachen sowie der Patienten mit mindestens 75 Jahren, die 52,5 % bzw. 38,8 % ausmachen, sind insgesamt zwischen 93,1 % und 98,4 % bzw. 98,5 % und 93,4 % der Patienten der Subgruppe *EMA-Population* nach aktuellen Maßstäben des deutschen Versorgungskontextes als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen. In der Subgruppe von „nicht ASCT-geeigneten“ Studienpatienten liegen nahezu unverzerrte Studienergebnisse vor.

Tabelle 4-22: Anteil an nicht geeigneten Patienten in der Subgruppe *EMA-Population*

Patientengruppen der Subgruppe <i>EMA-Population</i>	Anteile aller Patienten in % (n/N)		Anteile an <u>nicht</u> geeigneten Patienten entsprechend des deutschen Versorgungskontextes in %	
	MAIA	ALCYONE	MAIA	ALCYONE
<65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten	1,3 % (8/612)	11,0 % (60/544)	1,3 %	11,0 %
≥65-69 Jahre mit ECOG-PS = 2	3,6 % (23/612)	9,4 % (51/544)	3,6 %	9,4 %
≥70-74 Jahre	42,6 % (261/612)	40,8 % (222/544)	41,0 % - 35,7 %	39,3 % - 34,2 %
≥75 Jahre	52,5 % (321/612)	38,8 % (211/544)	52,5 %	38,8 %
Gesamt	100 % (612/612)	100 % (544/544)	98,4 % - 93,1 %	98,5 % - 93,4 %

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Patientengruppen der Subgruppe <i>EMA-Population</i>	Anteile aller Patienten in % (n/N)		Anteile an <u>nicht</u> geeigneten Patienten entsprechend des deutschen Versorgungskontextes in %	
	MAIA	ALCYONE	MAIA	ALCYONE
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74), TherapieMonitor Multiples Myelom O.I.s (97), Analyse der Krankenkassendaten (96).				

Dies bedeutet jedoch nicht, dass Studienpatienten mit einem Alter zwischen 65 Jahren und 69 Jahren und einem ECOG-PS von 0 und 1, die aus dieser Zusatzanalyse ausgeschlossen werden (*EMA-Definition* „ASCT-Nichteignung“/*Nicht-EMA-Population*), entsprechend den aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext alle als geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden können und daher nicht der Zulassungspopulation entsprechen. Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass 69,4 % der Patienten dieser *Nicht-EMA-Population*, als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden, siehe Tabelle 4-17. In den Krankenkassendaten liegen keine Daten zu ECOG-PS vor, daher können in der Alterskohorte von Patienten mit einem Alter zwischen 65 Jahren und 69 Jahren die Patienten mit einem ECOG-PS = 2 nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass 54,5 % der Patienten diese Alterskohorte keine ASCT erhielten, siehe Tabelle 4-17.

Ergebnisse

Um besser abschätzen zu können, ob der Einschluss möglicherweise noch für eine ASCT geeignete Patienten die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation beeinflusst, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation denen der Subgruppe *EMA-Population*, die eine sehr hohe Übereinstimmung mit der Zielpopulation hat, gegenübergestellt. Die Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24 zeigen die Ergebnisse des aktuellen 2. Datenschnittes der Studie MAIA und des aktuellen 4. Datenschnittes der Studie ALCYONE anhand der gesamten Studienpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Subgruppe *EMA-Population* auf Endpunktebene.

Tabelle 4-23: Übersicht über die Ergebnisse aus MAIA mit D-Rd vs. Rd

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd)	MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Mortalität	
Gesamtüberleben	
NA vs. NA Monate HR=0,778; 95 %-KI: [0,583; 1,039]; p=0,0886	NA vs. 47,3 Monate HR=0,802; 95 %-KI: [0,594; 1,083]; p=0,1491
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
NA vs. 33,8 Monate HR=0,557; 95 %-KI: [0,440; 0,706]; p<0,0001	NA vs. 32,3 Monate HR=0,611; 95 %-KI: [0,476; 0,784]; p<0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd)	MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Zeit bis zur Krankheitsprogression	
NA vs. 41,7 Monate HR=0,487; 95 %-KI: [0,370; 0,4642]; p<0,0001	NA vs. 39,9 Monate HR=0,543; 95 %-KI: [0,405; 0,728]; p<0,0001
Ansprechen	
≥CR: 49,5 % vs. 27,1 % OR=2,631; 95 %-KI: [1,933; 3,581]; p<0,0001 ≥VGPR: 80,2 % vs. 55,0 % OR=3,350; 95 %-KI: [2,401; 4,673]; p<0,0001 ≥PR: 92,9 % vs. 81,6 % OR=3,000; 95 %-KI: [1,852; 4,858]; p<0,0001	≥CR: 47,9 % vs. 27,4 % OR=2,478; 95 %-KI: [1,1,764; 3,481]; p<0,0001 ≥VGPR: 79,3 % vs. 54,7 % OR=3,157; 95 %-KI: [2,200; 4,529]; p<0,0001 ≥PR: 92,1 % vs. 82,1 % OR=2,545; 95 %-KI: [1,524; 4,249]; p=0,0003
Zeit bis zum ersten Ansprechen	
1,051 vs. 1,051 Monate HR=1,226; 95 %-KI: [1,044; 1,441]; p=0,0132	1,051 vs. 1,051 Monate HR=1,238; 95 %-KI: [1,036; 1,480]; p=0,0191
Dauer des Ansprechens	
NA vs. 40,674 Monate HR=0,523; 95 %-KI: [0,389; 0,702]; p<0,0001	NA vs. 40,674 Monate HR=0,578; 95 %-KI: [0,421; 0,793]; p=0,0007
MRD-Negativität (10⁻⁵)	
28,8 % vs. 9,2 % OR=4,086; 95 %-KI: [2,672; 6,250]; p<0,0001	27,9 % vs. 9,4 % OR=3,871; 95 %-KI: [2,427; 6,174]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
NA vs. 39,622 Monate HR=0,453; 95 %-KI: [0,347; 0,590]; p<0,0001	NA vs. 39,622 Monate HR=0,503; 95 %-KI: [0,378; 0,668]; p<0,0001
EQ-5D VAS - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Schmerz	
35,023 vs. 17,971 Monate HR=0,675; 95 %-KI: [0,538; 0,845]; p=0,0006	32,789 vs. 21,322 Monate HR=0,740; 95 %-KI: [0,577; 0,948]; p=0,0174
Dyspnoe	
27,203 vs. 15,737 Monate HR=0,794; 95 %-KI: [0,640; 0,985]; p=0,0364	26,546 vs. 15,704 Monate HR=0,817; 95 %-KI: [0,646; 1,033]; p=0,0919

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd)	MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Physische Funktion	
NA vs. 21,520 Monate HR=0,761; 95 %-KI: [0,607; 0,955]; p=0,0181	35,285 vs. 21,290 Monate HR=0,803; 95 %-KI: [0,627; 1,029]; p=0,0835
Soziale Funktion	
10,678 vs. 7,524 Monate HR=0,810; 95 %-KI: [0,663; 0,988]; p=0,0380	10,480 vs. 7,491 Monate HR=0,795; 95 %-KI: [0,639; 0,990]; p=0,0407
In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
12,846 vs. 9,823 Monate HR=0,916; 95 %-KI: [0,766; 1,095]; p=0,3335	9,429 vs. 9,823 Monate HR=1,022; 95 %-KI: [0,842; 1,240]; p=0,8245
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3	
0,723 vs. 1,906 Monate HR=1,346; 95 %-KI: [1,150; 1,575]; p=0,0002	0,723 vs. 1,906 Monate HR=1,441; 95 %-KI: [1,212; 1,712]; p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	
NA vs. NA Monate HR=0,405; 95 %-KI: [0,262; 0,627]; p<0,0001	NA vs. NA Monate HR=0,438; 95 %-KI: [0,275; 0,696]; p=0,0005
UE von besonderem Interesse: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)	
NA vs. NA Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [1,01; 1,74]; p = 0,0419	NA vs. NA Monate HR = 1,28; 95 %-KI: [0,96; 1,72]; p = 0,0956
UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Infusionsreaktionen (jegliche UE)	
Jegliche UE: n/N = 149/364 (40,9 %)	Jegliche UE: n/N = 124/301 (41,2 %)
UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Zytopenie (AE Grad ≥3)	
8,2 vs. 14,1 Monate HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,65]; p=0,0020	6,5 vs. 13,4 Monate HR = 1,37; 95 %-KI: [1,11; 1,68]; p=0,0036

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
MAIA Gesamte Studienpopulation (D-Rd vs. Rd)	MAIA Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-Rd vs. Rd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Neutropenie (AE Grad ≥ 3)	
23,8 vs. NA Monate HR = 1,62; 95 %-KI: [1,29; 2,03]; p \leq 0,0001	19,0 vs. NA Monate HR = 1,66; 95 %-KI: [1,30; 2,11]; p \leq 0,0001
UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Anämie (jegliche UE)	
NA vs. NA Monate HR = 0,54; 95 %-KI: [0,38; 0,78]; p = 0,0009	NA vs. NA Monate HR = 0,50; 95 %-KI: [0,34; 0,76]; p = 0,0009
UE von besonderem Interesse: PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger (jegliche UE)	
NA vs. NA Monate HR = 0,64; 95 %-KI: [0,44; 0,94]; p = 0,0232	NA vs. NA Monate HR = 0,65; 95 %-KI: [0,43; 0,98]; p = 0,0395
Spezifische UE: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jegliche UE)	
4,7 vs. 19,4 Monate HR = 1,78; 95 %-KI: [1,46; 2,17]; p \leq 0,0001	4,6 vs. 18,2 Monate HR = 1,80; 95 %-KI: [1,45; 2,24]; p \leq 0,0001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SUE)	
NA vs. NA Monate HR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,56]; p = 0,0065	NA vs. NA Monate HR = 0,15; 95 %-KI: [0,04; 0,68]; p = 0,0136
Spezifische UE: PT Hypertonie (AE Grad ≥ 3)	
NA vs. NA Monate HR=1,95; 95 %-KI: [1,02; 3,76]; p=0,0448	NA vs. NA Monate HR=1,75; 95 %-KI: [0,87; 3,51]; p=0,1168
Spezifische UE: PT Ermüdung (AE Grad ≥ 3)	
NA vs. NA Monate HR=1,88; 95 %-KI: [1,01; 3,48]; p=0,0466	NA vs. NA Monate HR=2,06; 95 %-KI: [1,05; 4,07]; p=0,0361
<p>a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum 2. Datenschnitt berichtet.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); vs: versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>	

Tabelle 4-24: Übersicht über die Ergebnisse aus ALCYONE mit D-VMP vs. VMP

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), 4. Datenschnitt	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), 4. Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Mortalität	
Gesamtüberleben	
NA vs. NA Monate HR = 0,61; 95 %-KI: [0,46; 0,80]; p = 0,0005	NA vs. NA Monate HR = 0,67; 95 %-KI: [0,49; 0,90]; p = 0,0083
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
36,40 vs.19,29 Monate HR = 0,42; 95 %-KI: [0,34; 0,51]; p < 0,0001	NA vs.19,3 Monate HR = 0,48; 95 %-KI: [0,38; 0,60]; p < 0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression	
45,67 vs.19,91 Monate HR = 0,36; 95 %-KI: [0,29; 0,45]; p < 0,0001	45,89 vs.20,37 Monate HR = 0,40; 95 %-KI: [0,31; 0,52]; p < 0,0001
Ansprechen	
≥CR: 45,7 % vs. 25,3 % OR = 2,50; 95 %-KI: [1,82; 3,45]; p < 0,0001	≥CR: 45,1 % vs. 26,7% OR = 2,28; 95 %-KI: [1,58; 3,28]; p < 0,0001
≥VGPR: 72,9 % vs. 49,7 % OR = 2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71]; p < 0,0001	≥VGPR: 72,2 % vs. 51,1 % OR = 2,49; 96 %-KI: [1,74; 3,57]; p < 0,0001
≥PR: 90,9 % vs. 73,9 % OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49]; p < 0,0001	≥PR: 89,7 % vs. 74,4 % OR = 2,99; 95 %-KI: [1,85; 4,83]; p < 0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen	
0,82 vs.1,41 Monate HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,12]; p <0,0001	0,82 vs.1,41 Monate HR = 1,58; 95 %-KI: [1,30; 1,91]; p <0,0001
Dauer des Ansprechens	
45,17 vs. 21,09 Monate HR = 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; p < 0,0001	45,17 vs. 21,29 Monate HR = 0,44; 95 %-KI: [0,34; 0,58]; p <0,0001
MRD-Negativität (10⁻⁵)	
27,4 % vs. 7,0 % OR = 5,01; 95 %-KI: [3,13; 8,03]; p < 0,0001	27,1 % vs. 8,1 % OR = 4,24; 95 %-KI: [2,54; 7,10]; p < 0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
NA vs. 25,86 Monate HR=0,41; 95 %-KI: [0,33; 0,52]; p<0,0001	NA vs. 27,20 Monate HR = 0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,55]; p < 0,0001
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), 4. Datenschnitt	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), 4. Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung, MCID \geq 10	
Fatigue	
33,22 vs. 17,05 Monate HR = 0,75; 96 %-KI: [0,59; 0,95]; p = 0,0188	33,22 vs. 15,93 Monate HR = 0,81; 95 %-KI: [0,62; 1,06]; p = 0,1187
In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit	
Schwerwiegende UE	
35,91 vs. NA Monate HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540	29,14 vs. NA Monate HR = 1,24; 95 %-KI:[0,94; 1,64]; p = 0,1232
Schwere UE CTCAE-Grad \geq 3	
0,61 vs. 0,95 Monate HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315	0,53 vs. 0,95 Monate HR = 1,13; 95 %-KI: [0,93; 1,37]; p = 0,2271
UE, die zum Therapieabbruch führen	
NA vs. NA Monate HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134	NA vs. NA Monate HR = 0,42; 95 %-KI: [0,22; 0,81]; p = 0,0100
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsreaktionen	
Jegliche UE: n/N = 99/346 (28,6 %)	Jegliche UE: n/N = 80/271 (29,5 %)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)	
SUE: NA vs. NA Monate HR = 1,85; 95 %-KI: [1,27; 2,71]; p = 0,0014	SUE: NA vs. NA Monate HR = 2,14; 95 %-KI: [1,38; 3,31]; p = 0,0006

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), 4. Datenschnitt	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), 4. Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: HLT Periphere Neuropathien (jegliche UE)	
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,75; 95 %-KI: [0,58; 0,96]; p = 0,0245	Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,67; 96 %-KI: [0,49; 0,90]; p = 0,0071
Spezifische unerwünschte Ereignisse: SOC Gefäßerkrankungen (UE Grad ≥ 3)	
UE ≥ 3 : NA vs. NA Monate HR = 2,38; 95 %-KI: [1,04; 5,44]; p = 0,0399	UE ≥ 3 : NA vs. NA Monate HR = 2,62; 95 %-KI: [1,03; 6,71]; p = 0,0441
Spezifische unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jegliche UE)	
Jegliche UE: 47,57 vs. NA Monate HR = 1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; p < 0,0001	Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 1,96; 95 %-KI: [1,42; 2,72]; p = <0,0001
<p>a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum 4. Datenschnitt berichtet.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs: versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)</p>	

Die Gegenüberstellung der auf dem 2. Datenschnitt beruhenden Analysen für die EMA-Population mit der Gesamtstudienpopulation zeigt, wie bereits die der EMA für den 1. Datenschnitt vorgelegten Analysen, konsistente Ergebnisse sowohl bei Wirksamkeits- als auch bei Verträglichkeitsendpunkten (Tabelle 4-23).

In der Studie MAIA sind die Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte mit denen der *EMA-Population* vergleichbar. Die Endpunkte:

- *Verschlechterung des Symptoms Schmerz*
- *Verschlechterung der Sozialen Funktion*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3*

- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*

zeigen in der *EMA-Population* statistisch signifikante Effekte in der gleichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-23). In den Endpunkten:

- *Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe*
- *Verschlechterung Physische Funktion*

zeigen sich Effekte in der gleichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation, die in der *EMA-Population* keine statistische Signifikanz erreichen (Tabelle 4-23).

In der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* lässt sich feststellen, dass in den Endpunkten, mit denen in der Gesamtpopulation der Zusatznutzen begründet wird, keine Interaktionen zu beobachten sind (Abschnitt 4.3.1.3.2). In dem Endpunkt *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Dyspnoe um eine MCID von ≥ 10 Punkten* tritt eine Interaktion auf. Es zeigt sich in der *EMA-Population* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, im Gegensatz zu der Gesamtpopulation, bei der kein signifikanter Unterschied in diesem Endpunkt auftritt. In dem Endpunkt *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten* tritt eine Interaktion auf. Es zeigt sich in der *Nicht-EMA-Population* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die *EMA-Population* zeigt, konsistent zu der Gesamtpopulation, keinen signifikanten Unterschied in diesem Endpunkt. In dem Endpunkt *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* tritt eine Interaktion auf. Es zeigt sich in der *Nicht-EMA-Population* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die *EMA-Population* zeigt, konsistent zu der Gesamtpopulation, keinen signifikanten Unterschied in diesem Endpunkt. Insgesamt zeigt die Analyse der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* kein Muster, sodass ein Effektunterschied in der Subgruppe nicht gerechtfertigt erscheint.

In der Studie ALCYONE sind die Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte mit denen der *EMA-Population* vergleichbar. Die Endpunkte:

- *Gesamtüberleben*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*

zeigen in der *EMA-Population* statistisch signifikante Effekte in der gleichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation. Im Endpunkt:

- *Verschlechterung des Symptoms Fatigue*

zeigen sich Effekte in der gleichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation, die in der *EMA-Population* keine statistische Signifikanz erreichen (Tabelle 4-24).

In der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* lässt sich feststellen, dass in den Endpunkten, mit denen in der Gesamtpopulation der Zusatznutzen begründet wird, keine Interaktionen zu beobachten sind (Abschnitt 4.3.1.3.2). In dem Endpunkt *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand um eine MCID von ≥ 10 Punkten* tritt eine Interaktion auf. Es zeigt sich in der *Nicht-EMA-Population* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die *EMA-Population* zeigt, konsistent zu der Gesamtpopulation, keinen signifikanten Unterschied in diesem Endpunkt.

Zusammenfassung

Die EMA stellte bei der Bewertung der Zusatzanalyse der Studie MAIA und der Studie ALCYONE fest, dass die Ergebnisse der dort präsentierten Subgruppe vollständig konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation sind (77, 78). Unter Berücksichtigung der Zusatzanalysen sprach die EMA für beide Studien auf Basis der gesamten Studienpopulation eine positive Empfehlung für eine Zulassung aus.

Im Zulassungsprozess der EMA wurde jeweils der 1. Datenschnitt der Studie MAIA und der Studie ALCYONE verwendet.

Die in Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24 dargestellten Ergebnisse der Gegenüberstellung, basierend im Fall der Studie MAIA auf dem von der EMA im Zulassungsprozess angeforderten 2. Datenschnitt und im Fall der Studie ALCYONE die auf den prädefinierten 4. Datenschnitt. Die verwendeten aktuellen Datenschnitte sind ebenfalls vollständig konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation. In den zur Bewertung dargestellten Endpunkten treten vergleichbare Ergebnisse auf. Der Verlust der Signifikanz in der *EMA-Population* in einigen Endpunkte in beiden Studien kann allein mit dem Powerverlust aufgrund der kleineren Patientenzahl in der Subgruppe schlüssig begründet werden und ist kein Zeichen geringerer Wirksamkeit der Kombination mit Daratumumab.

Gesamtschau

Zur Einschätzung der Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation wurden verschiedene Aspekte untersucht. Zunächst wurde in der Untersuchung der vorliegende Anteil an Patienten der deutschen Versorgungsrealität, die in der ersten Therapielinie keine ASCT erhalten, bzw. als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, zugrunde gelegt. Weiterhin wurde in einer Zusatzanalyse untersucht, wie groß der Anteil an Patienten der Subgruppe *EMA-Population* in den Studien ist, würden nur diese als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt. Dazu wurde ebenfalls in der Untersuchung der vorliegende Anteil an Patienten der deutschen Versorgungsrealität, die in der ersten Therapielinie keine ASCT erhalten, bzw. als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, zugrunde gelegt. Anschließend wurde untersucht, ob die Ergebnisse der Subgruppe *EMA-Population* vergleichbar mit denen der gesamten Studienpopulation sind. Dazu wurden die Ergebnisse gegenübergestellt und deskriptiv verglichen sowie die Subgruppenanalyse diskutiert. Auf Basis von zwei unterschiedlichen Datenquellen kann gezeigt werden, dass in der Studie MAIA und der Studie ALCYONE 84,7 % – 94,0 % bzw. 82,9 % – 93,3 % der Studienpopulation nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind. In der Subgruppe

EMA-Population sind in der Studie MAIA und der Studie ALCYONE 93,1 % – 98,4 % bzw. 93,4 % – 98,5 % der Studienpatienten nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen und können daher als nahezu unverzerrte Stichproben angesehen werden. Die gesamte Studienpopulation der Studie MAIA und der Studie ALCYONE und die jeweilige Subgruppe *EMA-Population* zeigen über alle Endpunkte hinweg konsistent vergleichbare Ergebnisse auf. In den Subgruppenanalysen beider Studien zeigt sich kein Effektunterschied in der jeweiligen Subgruppe *EMA-Population*. Aufgrund dieser Datenlage ist es unwahrscheinlich, dass die gesamten Studienpopulationen beider Studien durch den Einschluss von Patienten, die möglicherweise als geeignet für eine ASCT einzuschätzen wären verzerrt sind.

Daher wird jeweils die gesamte Studienpopulation der Studie MAIA und der Studie ALCYONE als repräsentativ für die Zulassungspopulation angesehen und zur Begründung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.2.1.3 Intervention

In der Studie MAIA wird die Intervention im **D-Rd-Arm** wie folgt verabreicht:

Daratumumab

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 verabreicht.

Lenalidomid

Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg p.o. an den Tagen 1-21 bei einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder in einer Dosierung von 10 mg p.o. an den Tagen 1-21 bei einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min verabreicht.

Dexamethason

Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern ≤75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre oder einem BMI <18,5 verabreicht.

In der Studie ALCYONE wird die Intervention im **D-VMP-Arm** wie folgt verabreicht:

Daratumumab

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. Daratumumab an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 22. Ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1.

Bortezomib

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 22, 29.

Melphalan

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 9 mg/m² KOF p.o. Melphalan an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Prednison

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 60 mg/m² KOF p.o. Prednison an den Tagen 1, 2, 3, 4.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

In der Studie MAIA wird die Vergleichstherapie im **Rd-Arm** wie folgt verabreicht:

Lenalidomid

Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression wird Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg p.o. an den Tagen 1-21 bei einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder in einer Dosierung von 10 mg p.o. an den Tagen 1-21 bei einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min verabreicht.

Dexamethason

Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern ≤75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre oder einem BMI <18,5 verabreicht.

In der Studie ALCYONE wird die Vergleichstherapie im **VMP-Arm** wie folgt verabreicht:

Bortezomib

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 22, 29.

Melphalan

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 9 mg/m² KOF p.o. Melphalan an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Prednison

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 60 mg/m² KOF p.o. Prednison an den Tagen 1, 2, 3, 4.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studie MAIA beinhaltet eine Screeningphase von bis zu 21 Tagen vor der Randomisierung sowie eine ereignisgesteuerte Behandlungsphase. Studienteilnehmer des D-Rd-Armes erhalten die Medikation bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Studienabbruch. Studienteilnehmer des Rd-Armes erhalten die Medikation ebenfalls bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Studienabbruch.

Die geplante Studiendauer ist abhängig vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen in Hinblick auf den primären Endpunkt *PFS*. Die finale Analyse zum Endpunkt *PFS* ist in der Studie MAIA nach 390 Ereignissen geplant (Krankheitsprogression oder Tod; HR=0,75; Teststärke 80 %; Log-rank-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 %). Die finale Analyse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie MAIA nach 330 Ereignissen (HR=0,73; Teststärke 80 %; Log-rank-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 %) geplant.

In der Studie MAIA beginnt der Einschluss von Studienteilnehmern am 10.03.2015. Eine erste präspezifizierte Interimsanalyse erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 8 Wochen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Für diese Interimsanalyse sind keine statistischen Auswertungen vorgesehen. Eine präspezifizierte Interimsanalyse wird bei Erreichen von 234 Ereignissen den primären Endpunkt *PFS* betreffend (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten 390 Ereignisse) durchgeführt (1. Datenschnitt vom 24.09.2018). Ein 2. Datenschnitt erfolgt am 10.06.2019 auf Anforderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens 9 Monate nach dem 1. Datenschnitt.

In diesem Dossier werden für die Studie MAIA die Ergebnisse von zwei Datenschnitten berichtet. Für den 1. und 2. Datenschnitt liegen jeweils Ergebnisse für alle der in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass insbesondere für den 2. Datenschnitt mit den reifsten Daten auch eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt.

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-Rd-Arm 25,28 Monate und im Rd-Arm 21,26 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 27,99 Monate, für den D-Rd-Arm 28,09 Monate und für den Rd-Arm 27,73 Monate. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 21,22 Monate, für den D-Rd-Arm 21,65 Monate und für den Rd-Arm 16,85 Monate, für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 21,24 Monate, für den D-Rd-Arm 21,68 Monate und für den Rd-Arm 17,25 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 23,72 Monate, für den D-Rd-Arm 25,48 Monate und für den Rd-Arm 21,82 Monate. Zum 2. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-Rd-Arm 32,39 Monate und im Rd-Arm 22,57 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 36,44 Monate, für den D-Rd-Arm 36,70 Monate und für den Rd-Arm 35,94 Monate. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 26,91 Monate, für den D-Rd-Arm 27,75 Monate und für den Rd-Arm 21,45 Monate, für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 26,97 Monate, für den D-Rd-Arm 28,16 Monate und

für den Rd-Arm 21,85 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 30,78 Monate, für den D-Rd-Arm 32,69 Monate und für den Rd-Arm 23,52 Monate.

Die Studie ALCYONE beinhaltet eine Screeningphase von bis zu 21 Tagen vor der Randomisierung sowie eine ereignisgesteuerte Behandlungsphase. Patienten des D-VMP-Armes erhalten die Medikation bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Studienabbruch. Patienten des VMP-Armes erhalten bis zu maximal 9 Zyklen der Medikation.

Die geplante Studiendauer ist abhängig vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen in Hinblick auf den primären Endpunkt *PFS*. Die finale Analyse zum Endpunkt *PFS* ist in der Studie ALCYONE nach 360 Ereignissen geplant (Krankheitsprogression oder Tod; HR=0,724; Teststärke 85 %; Log-rank-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 %). Die finale Analyse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie ALCYONE nach 330 Ereignissen geplant.

In der Studie ALCYONE beginnt der Einschluss von Patienten am 09.02.2015. Eine erste präspezifizierte Interimsanalyse erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Für diese Interimsanalyse sind keine statistischen Auswertungen vorgesehen. Eine präspezifizierte Interimsanalyse wird bei Erreichen von 216 Ereignissen den primären Endpunkt *PFS* betreffend (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten Ereignisse) durchgeführt (1. Datenschnitt vom 12.06.2017). Eine weitere von der FDA geforderte, präspezifizierte Analyse erfolgte am 12.10.2017 (2. Datenschnitt). Eine weitere Analyse erfolgte am 12.06.2018, exakt ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt. Dieser 3. Datenschnitt wurde unter anderem für eine Publikation auf der jährlich im Dezember stattfindenden Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) genutzt. Die Ergebnisse dieser drei Datenschnitte sind in dem Dossier zur Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403 (99) dargestellt. Der in diesem Dossier für die Studie ALCYONE dargestellte 4. Datenschnitt ist entsprechend dem Protokollamendment INT-5 präspezifiziert. Hier wird beschrieben, dass eine weitere Interimsanalyse bei Erreichen von 200 Ereignissen den sekundären Endpunkt *Gesamtüberleben* betreffend (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten Ereignisse) durchgeführt wird. Diese Zahl an Ereignissen ist zum 4. Datenschnitt mit dem Datum 24.06.2019 erreicht.

In diesem Dossier werden für die Studie ALCYONE die Ergebnisse für den 4. Datenschnitt berichtet. Für diesen 4. Datenschnitt liegen jeweils Ergebnisse für alle der in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass insbesondere für den 4. Datenschnitt mit den reifsten Daten auch eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt.

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 14,74 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 16,49 Monate, für den D-VMP-Arm 16,89 Monate und für den VMP-Arm 16,23 Monate. Zum 2. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 18,20 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 20,14 Monate, für den D-VMP-Arm 20,37 Monate und für den VMP-Arm 20,01 Monate. Zum 3. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 25,22 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 27,79 Monate, für den D-VMP-Arm 27,96 Monate und für den VMP-Arm 27,43 Monate. Zum 4. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 33,02 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 40,08 Monate, für den D-VMP-Arm 40,28 Monate und für den VMP-Arm 39,62 Monate. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 21,60 Monate, für den D-VMP-Arm 30,85 Monate und für den VMP-Arm 17,15 Monate, für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 21,65 Monate, für den D-VMP-Arm 31,03 Monate und für den VMP-Arm 17,25 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 13,13 Monate, für den D-VMP-Arm 34,02 Monate und für den VMP-Arm 12,95 Monate.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie MAIA beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 10.03.2015 bis zum 24.09.2018 (1. Datenschnitt) bzw. bis zum 10.06.2019 (2. Datenschnitt). Der 1. Datenschnitt stellt die im Statistischen Analyseplan präspezifizierte 2. Interimsanalyse dar. Der 2. Datenschnitt beinhaltet von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens angeforderte aktualisierte Daten zu den einzelnen Endpunkten. Es handelt sich dabei um den reifsten Datenschnitt der Studie.

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie ALCYONE beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 09.02.2015 bis zum 24.06.2019 (4. Datenschnitt). Der 4. Datenschnitt stellt die entsprechend dem Protokollamendment INT-5 präspezifizierte Interimsanalyse dar. Es handelt sich dabei um den reifsten Datenschnitt der Studie.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie MAIA werden die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt

- PFS

Sekundäre Endpunkte

- Zeit bis zur Krankheitsprogression
- Anteil der Studienteilnehmer mit CR

- Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität
- PFS nach der nächsten Therapielinie (PFS2)
- Gesamtüberleben
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- Anteil der Studienteilnehmer mit sCR
- Gesamtansprechrates ORR (\geq PR)
- Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR oder besser
- Zeit bis zum (ersten) Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Rd in Hochrisikogruppen
- Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)
- Bewertung der Gesundheitsökonomischen Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung
- Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit Rd
- Pharmakokinetik von Daratumumab in Kombination mit Rd
- Untersuchung der Immunogenität von Daratumumab

Explorative Endpunkte

- Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz
- Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität

In der Studie ALCYONE werden die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt

- PFS

Sekundäre Endpunkte

- Gesamtansprechrates
- Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser
- Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser
- Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR)
- Anteil der Patienten mit MRD-Negativität
- Gesamtüberleben

- PFS2
- Zeit bis zur Krankheitsprogression
- Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)
- Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP

Explorative Endpunkte

- Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz
- Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie MAIA zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-14).

Die Studienteilnehmer des D-Rd-Armes bzw. des Rd-Armes sind im Median 73,0 Jahre bzw. 74,0 Jahre. Sie sind zu 51,4 % bzw. 52,8 % männlich. Die Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung beträgt im Median 0,95 Monate bzw. 0,89 Monate. In beiden Studienarmen weist ca. ein Drittel der Studienteilnehmer einen ECOG-PS von 0 auf, während sich ca. die Hälfte der Studienteilnehmer auf den ECOG-PS 1 und ca. 15 % auf den ECOG-PS 2 verteilt. Hinsichtlich der Krankheitslast bei Studienbeginn gemäß ISS sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. Im D-Rd-Arm liegt zu ca. 27 % ein ISS-Stadium I vor, im Rd-Arm zu ca. 28 %. Im D-Rd-Arm liegt zu ca. 44 % ein ISS-Stadium II und im Rd-Arm zu ca. 42 %. Ein ISS-Stadium III haben ca. 30 % aller Studienteilnehmer in beiden Armen. Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie Myelom-Typ, Messbare Erkrankung, Zahl der lytischen Knochenläsionen, Anwesenheit diffuser Myelom-assoziiertes Osteopenie, Anzahl extramedullärer Plasmazytome, prozentualer Anteil Plasmazellen und Zytogenetisches Risikoprofil sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline ausgeglichen.

Insgesamt ist die Verteilung auf die beiden Studienarme in der Studie MAIA sehr ausgewogen.

Auch in der Studie ALCYONE sind die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zum Studienbeginn zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-15).

Die Studienteilnehmer des D-VMP-Armes bzw. des VMP-Armes sind im Median 71,0 Jahre alt, zu 45,7 % bzw. 46,9 % männlich, und besitzen zu 84,9 % bzw. 85,4 % eine weiße Hautfarbe. Die Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung beträgt im Median 0,76 Monate bzw. 0,82 Monate. In beiden Studienarmen weist ein Viertel der Patienten einen ECOG-PS von 0, ein weiteres Viertel einen ECOG-PS von 2 und jeweils die Hälfte einen ECOG-PS von 1 auf. Hinsichtlich der Krankheitsschwere bei Studienbeginn gemäß ISS sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. In beiden Studienarmen haben gemäß ISS ca. 20 % ein Stadium I, ca. 40 % ein Stadium II und weitere ca. 40 % ein Stadium III. Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie Myelom-Typ, Messbare Erkrankung, Zahl der lytischen Knochenläsionen, Anwesenheit Myelom-assoziiierter Osteopenie, Anwesenheit extramedullärer Plasmazytome, prozentualer Anteil Plasmazellen und Zytogenetisches Risikoprofil sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline ausgeglichen.

Insgesamt ist die Verteilung auf die beiden Studienarme in der Studie ALCYONE sehr ausgewogen.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MAIA wird an 176 Zentren in 14 Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in Australien (9), Belgien (3), Dänemark (3), Deutschland (14), Frankreich (45), Großbritannien (14), Irland (2), Israel (4), Italien (4), Kanada (8), Niederlande (3), Österreich (4), Schweden (7) und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) (56).

Ein Stratifizierungsfaktor innerhalb der Studie MAIA ist die Region. Hier wird zwischen Nordamerika und allen anderen Ländern unterschieden. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Studienteilnehmer, nämlich 73 % (D-Rd: n=267; Rd: n=267), stammt aus Europa und Australien. Dabei entfallen auf Australien 5 %, auf Frankreich 42 %, auf Großbritannien 9 %, auf Deutschland 4 %, auf Schweden 3 % und auf Österreich 3 % der Gesamtzahl der Studienteilnehmer. Die verbleibenden 27 % (D-Rd: n=101; Rd: n=102) der rekrutierten Patienten entfallen auf Länder in Nordamerika. Hier entfallen auf Kanada 7 % und auf die USA 20 % der Gesamtzahl der Studienteilnehmer.

Den demografischen Charakteristika ist weiterhin zu entnehmen, dass ca. 91 % (D-Rd: n=336; Rd: n=339) der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe sind.

Die Studie ALCYONE wird an 162 Zentren in 25 Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in Argentinien (3), Australien (6), Belgien (6), Brasilien (6), Bulgarien (7), Deutschland (2), Georgien (3), Griechenland (5), Großbritannien (8), Italien (12), Japan (17), Korea (7), Kroatien (2), Mazedonien (3), Polen (10), Portugal (2), Rumänien (4), Russland (10), Serbien (4), Spanien (18), Tschechien (5), Türkei (7), Ukraine (7), Ungarn (5) und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA, 3).

Ein Stratifizierungsfaktor innerhalb der Studie ALCYONE ist die Region. Hier wird zwischen Europa und anderen Ländern unterschieden. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patienten, nämlich 83 % (D-VMP: n=289; VMP: n=295), stammt aus Europa. Dabei entfallen auf Spanien 15 %, auf Polen 9 %, auf Italien 8 %, Tschechien 7 %, die Ukraine 7 % und Russland 6 % der Gesamtpatientenzahl. Die verbleibenden 17 % (D-VMP: n=61; VMP: n=61) der rekrutierten Patienten entfallen auf Länder außerhalb Europas. Hier entfallen auf Japan 7 % und Korea 6 % der Gesamtzahl.

Den demografischen Charakteristika ist zu entnehmen, dass ca. 84 % D-VMP: n=293; VMP: n=302), der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe sind.

Es liegen sowohl für die Studie MAIA als auch für die Studie ALCYONE keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-25: 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			
MAIA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ALCYONE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

In der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in beiden Studien nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie MAIA und für die Studie ALCYONE auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie MAIA und der Studie ALCYONE ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie MAIA und die Studie ALCYONE sind geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität									HRQoL		Verträglichkeit	
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur Krankheitsprogression	Gesamtansprechrate	Zeit bis zum ersten Ansprechen	Dauer des Ansprechens	MRD-Negativität	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand		EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Unerwünschte Ereignisse
MAIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ALCYONE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen oder die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt des Widerrufs oder zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Datenschnitt: 24.06.2019

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – *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
MAIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

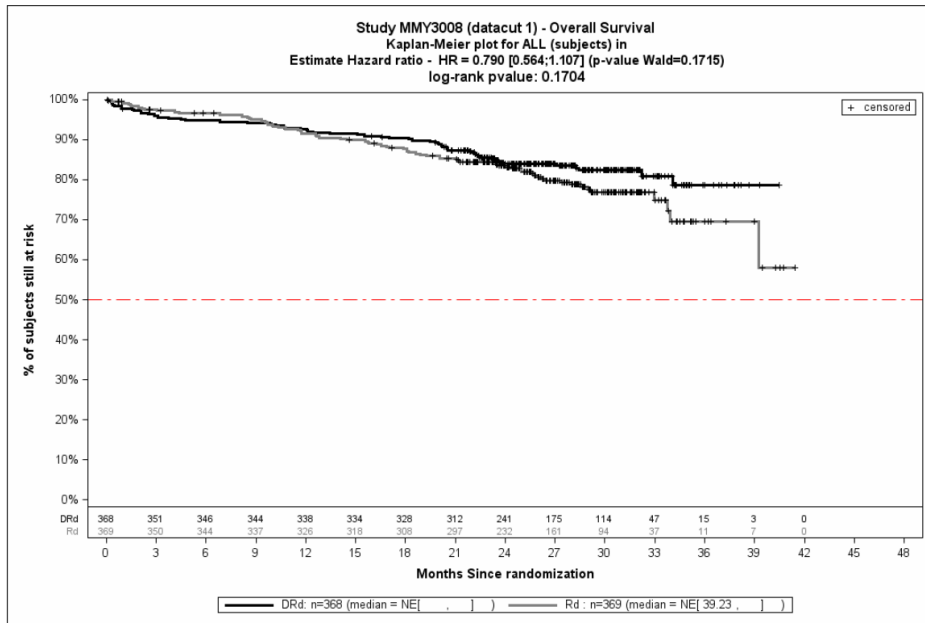
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	25 %-Quantil [95 %-KI] (Monate) ^b	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	75 %-Quantil [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)							
MAIA	D-Rd	62/368 (16,8 %)	NA [34,07; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,79 [0,56; 1,11] p=0,1715	0,1704
	Rd	76/369 (20,6 %)	32,99 [27,30; NA]	NA [39,23; NA]	NA [NA; NA]		

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	25 %-Quantil [95 %-KI] (Monate) ^b	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	75 %-Quantil [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
2. Datenschnitt (10.06.2019)							
MAIA	D-Rd	85/368 (23,1 %)	38,64 [32,85; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0886	0,0873
	Rd	103/369 (27,9 %)	32,85 [27,60; 37,39]	NA [47,28; NA]	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle TEFOS01 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>							

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (16,8 %) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (20,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,56; 1,11]; p=0,1715).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (23,1 %) und im Kontrollarm 103 Ereignisse (27,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,58; 1,04]; p=0,0886).

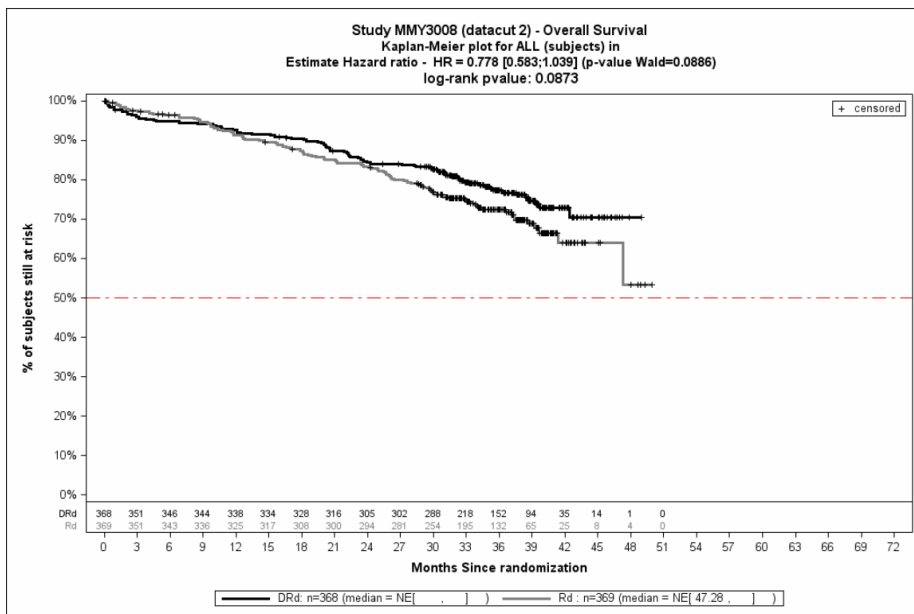
Die Abbildung 4-2 zeigt für die Studie MAIA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt, die Abbildung 4-3 für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not Evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Abbildung GEFOS01 (2), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

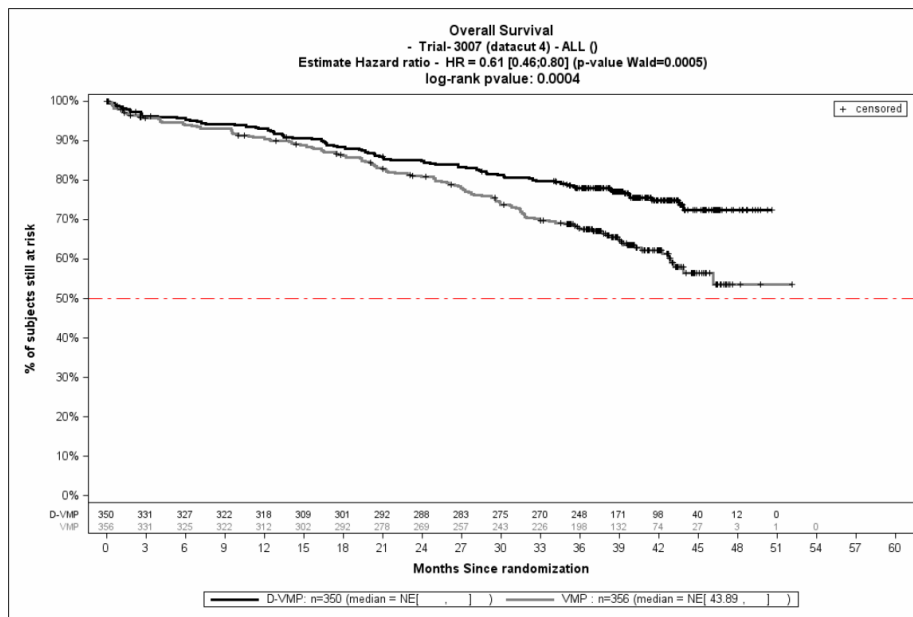
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	25 %-Quantil [95 %-KI] (Monate) ^b	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	75 %-Quantil [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)							
ALCYONE	D-VMP	83/350 (23,7 %)	41,46 [34,17; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,61 [0,46; 0,80] p=0,0005	0,0004
	VMP	126/356 (35,4 %)	29,60 [25,46; NA]	NA [43,89; NA]	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFOS01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>							

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (23,7 %) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (35,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,61 [0,46; 0,80]; p=0,0005).

Die Abbildung 4-4 zeigt für die Studie ALCYONE die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt.



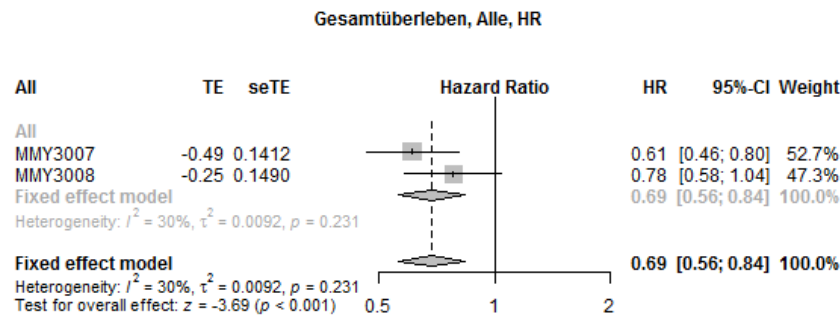
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Abbildung GEFOS01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-5: Metaanalyse für *Gesamtüberleben* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,231$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-5 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,69 [0,56; 0,84] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – PFS

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Serum-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um $\geq 25\%$ in der Differenz der Konzentration von betroffenen und nicht-betroffenen FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch betroffene und nicht-betroffene FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg um $\geq 10\%$ • Anstieg der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $>2,65$ mmol/l oder $>11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor der Rücknahme der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost to Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Serum-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um $\geq 25\%$ in der Differenz der Konzentration von beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg um $\geq 10\%$ • Anstieg in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $>2,65$ mmol/l oder $>11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($<0,5$ g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>4. Datenschnitt: 24.06.2019</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival).</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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – PFS 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
MAIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt PFS als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt PFS ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

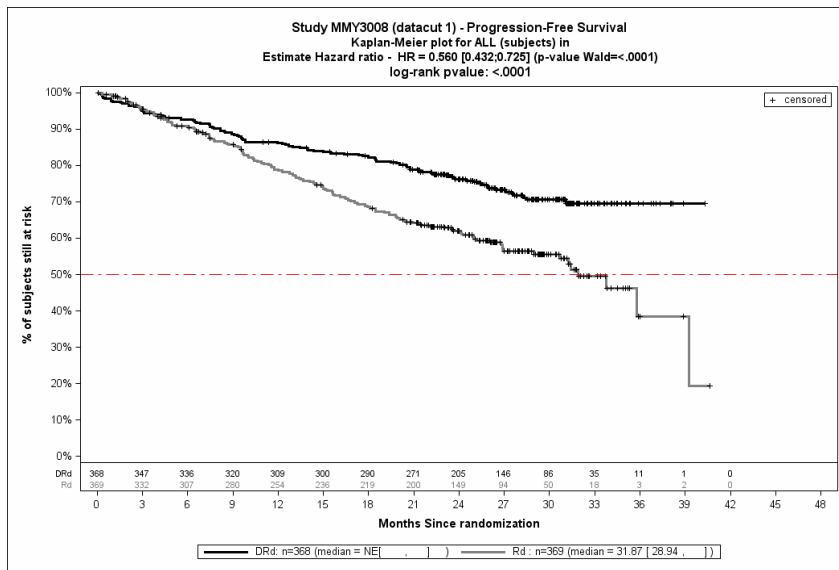
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – *PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)					
MAIA	D-Rd	97/368 (26,4 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,43; 0,72] p<0,0001	<0,0001
	Rd	143/369 (38,8 %)	31,87 [28,95; NA]		
2. Datenschnitt (10.06.2019)					
MAIA	D-Rd	120/368 (32,6 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,44; 0,71] p<0,0001	<0,0001
	Rd	171/369 (46,3 %)	33,84 [28,95; 39,23]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 11 (2); Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Tabelle TEFDFS01_9MO (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PFS* im Behandlungsarm 97 Ereignisse (26,4 %) und im Kontrollarm 143 Ereignisse (38,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 31,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,56 [0,43; 0,72]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PFS* im Behandlungsarm 120 Ereignisse (32,6 %) und im Kontrollarm 171 Ereignisse (46,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 33,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,56 [0,44; 0,71]; p<0,0001).

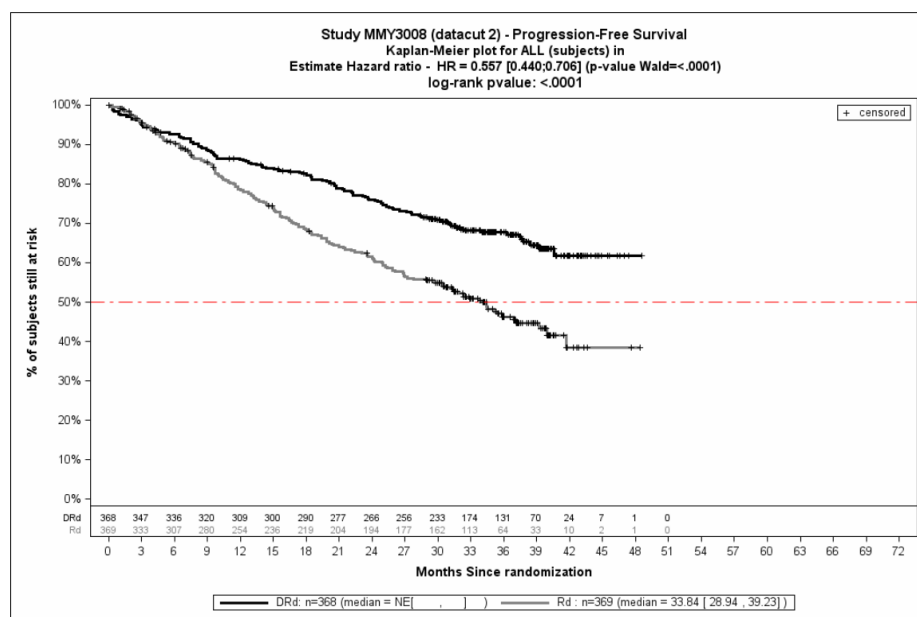
Die Abbildung 4-6 zeigt für die Studie MAIA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt, die Abbildung 4-7 für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Abbildung 4 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Abbildung GEFPFS01_9MO (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

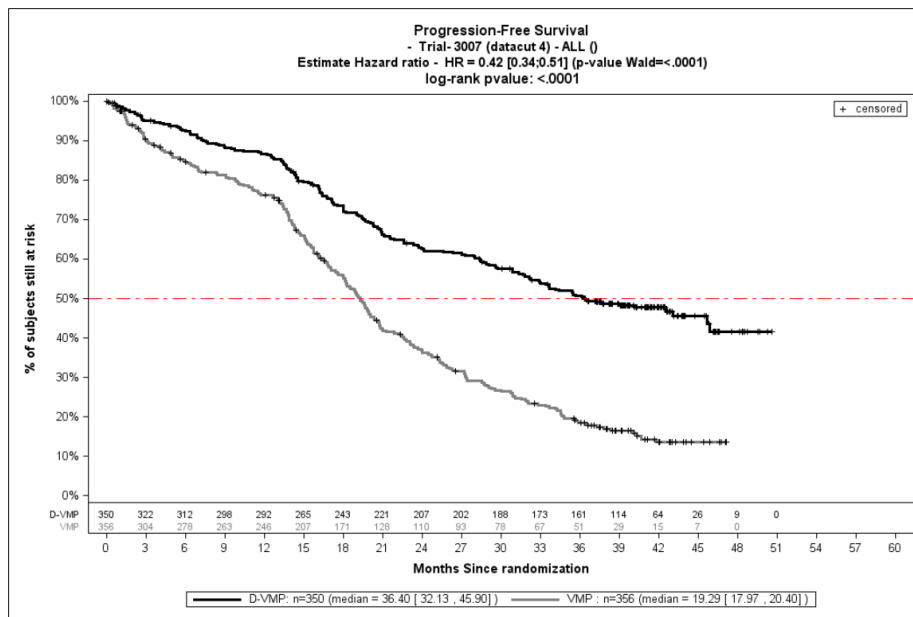
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – *PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)					
ALCYONE	D-VMP	176/350 (50,3 %)	36,40 [32,13; 45,90]	0,42 [0,34; 0,51] p<0,0001	<0,0001
	VMP	265/356 (74,4 %)	19,29 [17,97; 20,40]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFDFS01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>					

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PFS* im Behandlungsarm 176 Ereignisse (50,3 %) und im Kontrollarm 265 Ereignisse (74,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 36,40 Monate im Behandlungsarm und 19,29 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,34; 0,51]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-8 zeigt für die Studie ALCYONE die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt.



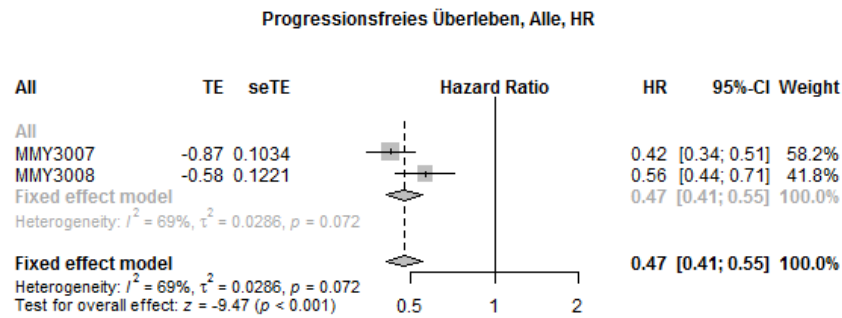
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Abbildung GEFPPFS01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-9: Metaanalyse für *PFS* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *PFS* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,072$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-9 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,47 [0,41; 0,55] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Serum-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um $\geq 25\%$ in der Differenz der Konzentration von betroffenen und nicht-betroffenen FLC und absoluter Anstieg um > 10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch betroffene und nicht-betroffene FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg um $\geq 10\%$ • Anstieg der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $> 2,65$ mmol/l oder $> 11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann) <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor der Rücknahme der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost to Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des ersten dokumentierten Nachweises einer Krankheitsprogression oder Tod durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Serum-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um $\geq 25\%$ in der Differenz der Konzentration von beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um > 10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg um $\geq 10\%$ • Anstieg in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $> 2,65$ mmol/l oder $> 11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($< 0,5$ g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die in der Nachbeobachtung nicht mehr erfasst werden („lost to Follow-Up“) oder ohne Krankheitsprogression versterben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p style="text-align: center;">4. Datenschnitt: 24.06.2019</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol.</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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur Krankheitsprogression* 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
MAIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur Krankheitsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)					
MAIA	D-Rd	66/368 (17,9 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,35; 0,64] p<0,0001	<0,0001
	Rd	113/369 (30,6 %)	35,81 [31,41; NA]		
2. Datenschnitt (10.06.2019)					
MAIA	D-Rd	83/368 (22,6 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,37; 0,64] p<0,0001	<0,0001
	Rd	135/369 (36,6 %)	41,66 [34,50; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle TEFTTP01 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (17,9 %) und im Kontrollarm 113 Ereignisse (30,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 35,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,35; 0,64]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (22,6 %) und im Kontrollarm 135 Ereignisse (36,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 41,66 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,49 [0,37; 0,64]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur Krankheitsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

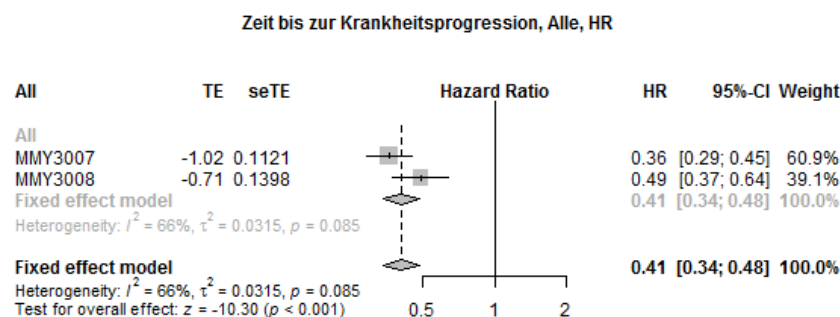
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)					
ALCYONE	D-VMP	142/350 (40,6 %)	45,67 [37,26; NA]	0,36 [0,29; 0,45] p<0,0001	<0,0001
	VMP	235/356 (66,0 %)	19,91 [18,82; 22,21]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFTTP01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>					

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 142 Ereignisse (40,6 %) und im Kontrollarm 235 Ereignisse (66,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 45,67 Monate im Behandlungsarm und 19,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,29; 0,45]; p<0,0001).

Die zu der Ereigniszeitanalyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* für den 4. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-10: Metaanalyse für *Zeit bis zur Krankheitsprogression* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,085$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-10 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,41 [0,34; 0,48] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen – RCT

Unter diesem Abschnitt werden alle auf dem Ansprechen auf die Therapie basierenden Endpunkte aufgeführt. Diese sind *Gesamtansprechrates*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens*.

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – Ansprechrates – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrates

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Die Gesamtansprechrates ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den IMWG-Kriterien ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $ORR \geq PR = sCR + CR + VGPR + PR$).</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark und ○ normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und ○ Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder ○ Reduktion des M-Proteins um ≥ 90 % im Serum und auf <100 mg/24 h im Urin ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um >90 % erforderlich ○ Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) • PR (partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion des M-Proteins um ≥ 50 % im Serum und um ≥ 90 % im 24-Stunden-Urin oder auf <200 mg/24 h im Urin erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um ≥ 50 % erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark ≥ 50 % erforderlich

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) <p>Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq \text{VGPR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR}$) • ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq \text{CR} = \text{sCR} + \text{CR}$) <p>erreicht haben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	<p>Die Gesamtansprechrates ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $\text{ORR} = \geq \text{PR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR} + \text{PR}$).</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und ○ normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und ○ Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ < 5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder ○ ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin (< 100 mg/24 h) • PR (partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin um ≥ 90 % in 24 h oder auf < 200 mg/24 h erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC um ≥ 50 % erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark ≥ 50 % erforderlich ○ Reduktion der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) <p>Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq \text{VGPR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR}$)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ein komplettes Ansprechen oder besser (\geqCR=sCR+CR) erreicht haben. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 4. Datenschnitt: 24.06.2019
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Ansprechrates 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
MAIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrates* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrates* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrates* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das

Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

Studie MAIA	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (24.09.2018)					
ORR (≥PR)	342/368 (92,9 %)	300/369 (81,3 %)	3,06 [1,89; 4,94] p<0,0001	1,14 [1,08; 1,21] p<0,0001	11,60 % [6,90 %; 16,40 %] p<0,0001
≥VGPR	292/368 (79,3 %)	196/369 (53,1 %)	3,40 [2,45; 4,72] p<0,0001	1,49 [1,34; 1,66] p<0,0001	26,10 % [19,60 %; 32,70 %] p<0,0001
≥CR	175/368 (47,6 %)	92/369 (24,9 %)	2,72 [1,99; 3,71] p<0,0001	1,90 [1,55; 2,34] p<0,0001	22,50 % [15,80 %; 29,30 %] p<0,0001
2. Datenschnitt (10.06.2019)					
ORR (≥PR)	342/368 (92,9 %)	301/369 (81,6 %)	3,00 [1,85; 4,86] p<0,0001	1,14 [1,08; 1,21] p<0,0001	11,40 % [6,60 %; 16,10 %] p<0,0001
≥VGPR	295/368 (80,2 %)	203/369 (55,0 %)	3,35 [2,40; 4,67] p<0,0001	1,46 [1,31; 1,62] p<0,0001	25,10 % [18,60 %; 31,50 %] p<0,0001
≥CR	182/368 (49,5 %)	100/369 (27,1 %)	2,63 [1,93; 3,58] p<0,0001	1,82 [1,50; 2,21] p<0,0001	22,20 % [15,40 %; 29,10 %] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 14 (2); Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Tabelle TEFRESP01_9MO (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates* im Behandlungsarm 342 Ereignisse (92,9 %) und im Kontrollarm 300 Ereignisse (81,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,06 [1,89; 4,94]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,14 [1,08; 1,21]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=11,60 % [6,90 %; 16,40 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrates $\geq VGPR$* im Behandlungsarm 292 Ereignisse (79,3 %) und im Kontrollarm 196 Ereignisse (53,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,40 [2,45; 4,72]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,49 [1,34; 1,66]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=26,10 % [19,60 %; 32,70 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrates $\geq CR$* im Behandlungsarm 175 Ereignisse (47,6 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (24,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,72 [1,99; 3,71]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,90 [1,55; 2,34]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=22,50 % [15,80 %; 29,30 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates* im Behandlungsarm 342 Ereignisse (92,9 %) und im Kontrollarm 301 Ereignisse (81,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,00 [1,85; 4,86]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,14 [1,08; 1,21]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=11,40 % [6,60 %; 16,10 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrates $\geq VGPR$* im Behandlungsarm 295 Ereignisse (80,2 %) und im Kontrollarm 203 Ereignisse (55,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,35 [2,40; 4,67]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,46 [1,31; 1,62]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=25,10 % [18,60 %; 31,50 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrates $\geq CR$* im Behandlungsarm 182 Ereignisse (49,5 %) und im Kontrollarm 100 Ereignisse (27,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,63 [1,93; 3,58]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,82 [1,50; 2,21]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=22,20 % [15,40 %; 29,10 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Datenschnitt (24.06.2019)					
ORR (≥PR)	318/350 (90,9 %)	263/356 (73,9 %)	3,55 [2,30; 5,49] p<0,0001	1,23 [1,15; 1,32] p<0,0001	17,00 % [11,50 %; 22,40 %] p<0,0001
≥VGPR	255/350 (72,9 %)	177/356 (49,7 %)	2,71 [1,98; 3,71] p<0,0001	1,47 [1,30; 1,66] p<0,0001	23,20 % [16,20 %; 30,20 %] p<0,0001
≥CR	160/350 (45,7 %)	90/356 (25,3 %)	2,50 [1,82; 3,45] p<0,0001	1,81 [1,46; 2,23] p<0,0001	20,40 % [13,50 %; 27,30 %] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFRESP01A (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>					

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrate* im Behandlungsarm 318 Ereignisse (90,9 %) und im Kontrollarm 263 Ereignisse (73,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,55 [2,30; 5,49]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,23 [1,15; 1,32]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=17,00 % [11,50 %; 22,40 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

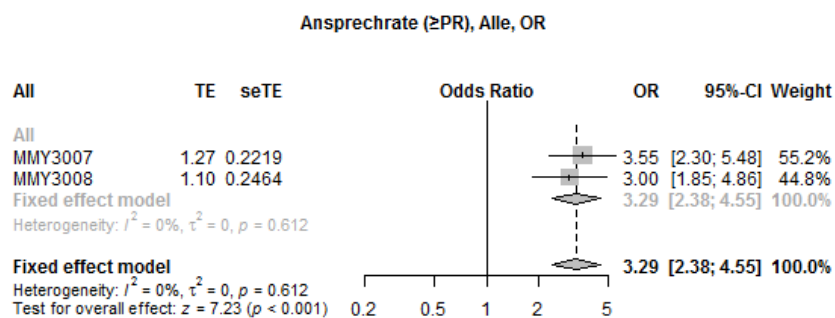
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrate ≥VGPR* im Behandlungsarm 255 Ereignisse (72,9 %) und im Kontrollarm 177 Ereignisse (49,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,71 [1,98; 3,71]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,30; 1,66]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=23,20 % [16,20 %; 30,20 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechrate ≥CR* im Behandlungsarm 160 Ereignisse (45,7 %) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (25,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,50 [1,82; 3,45]; p<0,0001),

das Relative Risiko (RR=1,81 [1,46; 2,23]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=20,40 % [13,50 %; 27,30 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

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

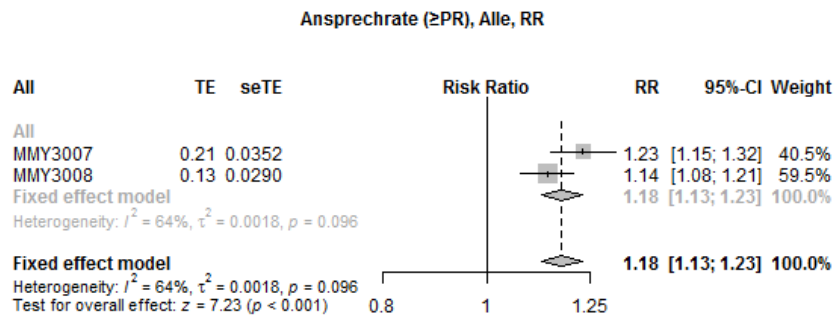
Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-11: Metaanalyse für *Gesamtansprechrate* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio

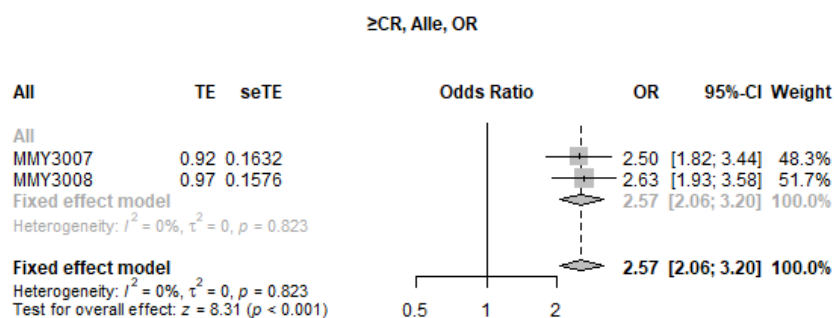
Für den Endpunkt *Gesamtansprechrate* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,612$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-11 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Odds Ratio von 3,29 [2,38; 4,55] ($p < 0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-12: Metaanalyse für *Gesamtansprechrate* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko

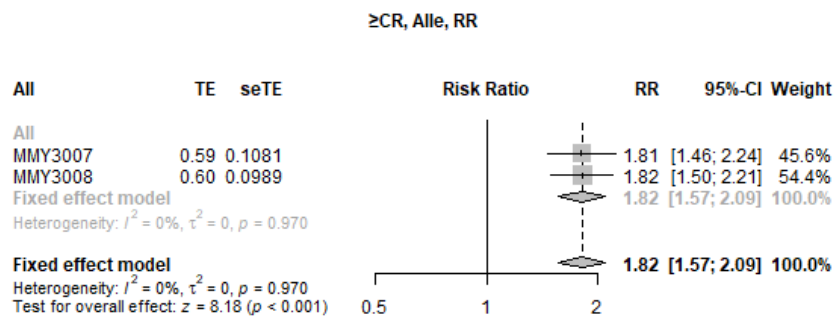
Für den Endpunkt *Gesamtansprechrate* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,096$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-12 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,18 [1,13; 1,23] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-13: Metaanalyse für *Ansprechrate* \geq CR aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio

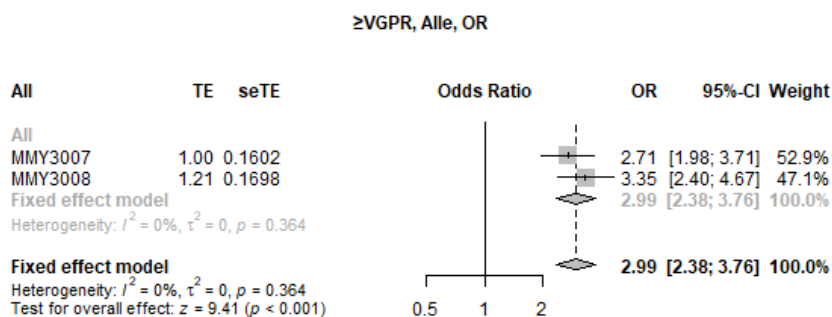
Für den Endpunkt *Ansprechrate* $\geq CR$ liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,823$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-13 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Odds Ratio von 2,57 [2,06; 3,20] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-14: Metaanalyse für *Ansprechrate* $\geq CR$ aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko

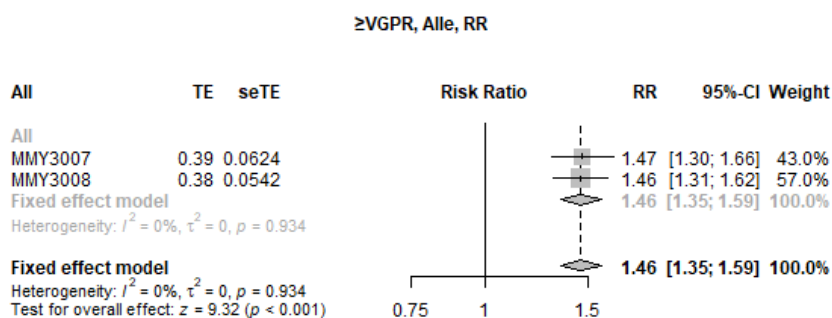
Für den Endpunkt *Ansprechrate* $\geq CR$ liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,970$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-14 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,82 [1,57; 2,09] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-15: Metaanalyse für *Ansprechrate* ≥VGPR aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio

Für den Endpunkt *Ansprechrate* ≥VGPR liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,364$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-15 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Odds Ratio von 2,99 [2,38; 3,76] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-16: Metaanalyse für *Ansprechrate* ≥VGPR aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko

Für den Endpunkt *Ansprechrate* ≥VGPR liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,934$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-16 dargestellt. In der Meta-Analyse mit

einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,46 [1,35; 1,59] ($p < 0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat.</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	<p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat.</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Datenschnitt: 24.06.2019
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group.	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* 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
MAIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie MAIA (2) und der Studie ALCYONE (49) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,7 % ((369-300)/369). In der Studie ALCYONE beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den jeweiligen Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (73) und der Studie ALCYONE (74) zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

Studie MAIA	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
1. Datenschnitt (24.09.2018)					
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-Rd	342/342 (100,0 %)	1,05 [1,02; 1,05]	1,21 [1,03; 1,42] p=0,0212	0,0134
	Rd	300/300 (100,0 %)	1,05 [1,05; 1,12]		
Analyse-Population: ITT-Population					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-Rd	342/368 (92,9 %)	1,05 [1,02; 1,05]	1,55 [1,32; 1,82] p<0,0001	<0,0001
	Rd	300/369 (81,3 %)	1,25 [1,08; 1,87]		
2. Datenschnitt (10.06.2019)					
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-Rd	342/342 (100,0 %)	1,05 [1,02; 1,05]	1,23 [1,04; 1,44] p=0,0132	0,0079
	Rd	301/301 (100,0 %)	1,05 [1,05; 1,15]		
Analyse-Population: ITT-Population					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-Rd	342/368 (92,9 %)	1,05 [1,02; 1,05]	1,55 [1,32; 1,82] p<0,0001	<0,0001
	Rd	301/369 (81,6 %)	1,25 [1,08; 1,87]		
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 17 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR im Behandlungsarm 342 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 300 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,05 Monate im Behandlungsarm und 1,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0212).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der ITT-Population im Behandlungsarm 342 Ereignisse (92,9 %) und im Kontrollarm 300 Ereignisse (81,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,05 Monate im Behandlungsarm und 1,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,55 [1,32; 1,82]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR im Behandlungsarm 342 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 301 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,05 Monate im Behandlungsarm und 1,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,23 [1,04; 1,44]; p=0,0132).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der ITT-Population im Behandlungsarm 342 Ereignisse (92,9 %) und im Kontrollarm 301 Ereignisse (81,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,05 Monate im Behandlungsarm und 1,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,55 [1,32; 1,82]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR und für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie ALCYONE	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
4. Datenschnitt (24.06.2019)					
<i>Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen</i>					
Zeit bis zum ersten	D-VMP	318/337 (94,4 %)	0,82 [0,79; 0,82]		<0,0001

Studie ALCYONE	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
Ansprechen (≥PR)	VMP	263/341 (77,1 %)	1,41 [1,08; 1,48]	1,79 [1,51; 2,12] p<0,0001	
Analyse-Population: ITT-Population					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-VMP	318/350 (90,9 %)	0,82 [0,79; 0,82]	1,79 [1,52; 2,12] p<0,0001	<0,0001
	VMP	263/356 (73,9 %)	1,41 [1,08; 1,48]		
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>					

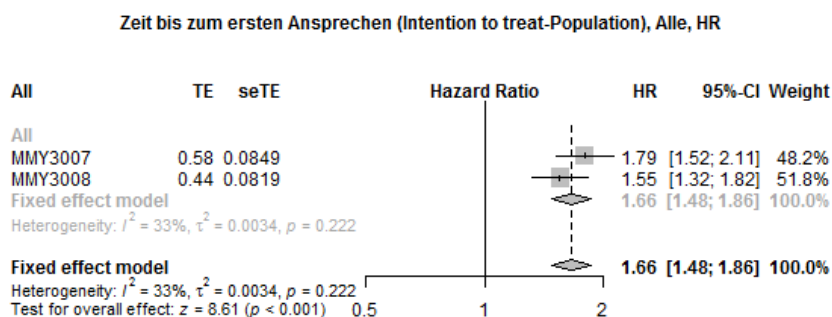
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der Population mit bewertbarem Ansprechen im Behandlungsarm 318 Ereignisse (94,4 %) und im Kontrollarm 263 Ereignisse (77,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,82 Monate im Behandlungsarm und 1,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,79 [1,51; 2,12]; p<0,0001).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der ITT-Population im Behandlungsarm 318 Ereignisse (90,9 %) und im Kontrollarm 263 Ereignisse (73,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,82 Monate im Behandlungsarm und 1,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,79 [1,52; 2,12]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR und für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-17: Metaanalyse für *Zeit bis zum ersten Ansprechen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,222$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-17 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,66 [1,48; 1,86] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.4.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Morbidität – *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Responder ohne Krankheitsprogression werden zum Zeitpunkt der Zensurierung für die Zeit bis zur Krankheitsprogression zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	<p>Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Responder ohne Krankheitsprogression werden zum Zeitpunkt der Zensurierung für die Zeit bis zur Krankheitsprogression zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Datenschnitt: 24.06.2019
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; PR: partielles Ansprechen (Partial Response).	

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 Morbidität – *Dauer des Ansprechens* 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
MAIA	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ALCYONE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,7 % ((369-300)/369). In der Studie ALCYONE beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

Studie MAIA	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)					
MAIA	D-Rd	60/342 (17,5 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,37; 0,71] p<0,0001	<0,0001
	Rd	87/300 (29,0 %)	34,66 [30,82; NA]		
2. Datenschnitt (10.06.2019)					
MAIA	D-Rd	77/342 (22,5 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,39; 0,70] p<0,0001	<0,0001
	Rd	108/301 (35,9 %)	40,67 [35,88; NA]		

Studie MAIA	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 18 (2); Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Tabelle TEFDOR01_9MO (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR im Behandlungsarm 60 Ereignisse (17,5 %) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (29,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 34,66 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,51 [0,37; 0,71]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR im Behandlungsarm 77 Ereignisse (22,5 %) und im Kontrollarm 108 Ereignisse (35,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 40,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,52 [0,39; 0,70]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie ALCYONE	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)					
ALCYONE	D-VMP	134/318 (42,1 %)	45,17 [36,99; NA]	0,40 [0,32; 0,51] p<0,0001	<0,0001
	VMP	179/263 (68,1 %)	21,09 [18,50; 24,15]		

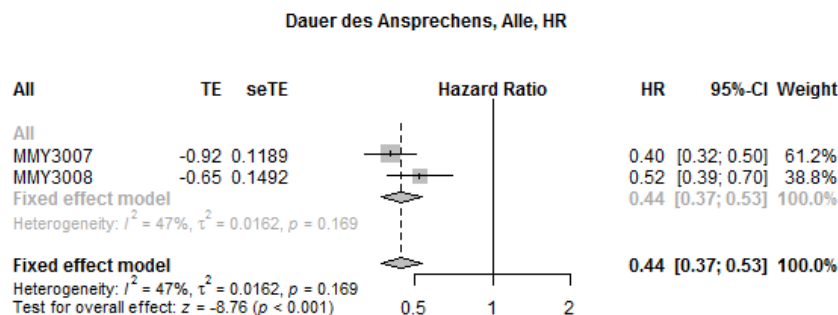
Studie ALCYONE	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFDOR01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>					

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* im Behandlungsarm 134 Ereignisse (42,1 %) und im Kontrollarm 179 Ereignisse (68,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 45,17 Monate im Behandlungsarm und 21,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,40 [0,32; 0,51]; p<0,0001).

Die zu der Ereigniszeitanalyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für den 4. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-18: Metaanalyse für *Dauer des Ansprechens* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,169$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-18 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,44 [0,37; 0,53] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – MRD-Negativitätsrate

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem Datum der Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwerte werden 10^{-4}, 10^{-5} und 10^{-6} Zellen festgelegt.</p> <p>Als MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv, uneindeutig oder fehlend waren (aufgrund von Kalibrierungsfehlern oder fehlenden Werten).</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Randomisierung und vor Eintreten der Krankheitsprogression oder der nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwerte dienen 10^{-4}, 10^{-5} und 10^{-6} Zellen.</p> <p>Als MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv oder mehrdeutig waren. Studienteilnehmer mit fehlendem oder nicht evaluierbarem MRD-Status werden als MRD-positiv eingestuft.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 4. Datenschnitt: 24.06.2019</p>
Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).	

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – MRD-Negativitätsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	A äquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – MRD-Negativitätsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

Studie MAIA	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (24.09.2018)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10 ⁻⁴)	138/368 (37,5 %)	50/369 (13,6 %)	3,88 [2,68; 5,60] p<0,0001	2,76 [2,07; 3,69] p<0,0001	23,90 % [17,90 %; 29,90 %] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10 ⁻⁵)	89/368 (24,2 %)	27/369 (7,3 %)	4,05 [2,55; 6,43] p<0,0001	3,30 [2,20; 4,94] p<0,0001	16,80 % [11,70 %; 21,90 %] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10 ⁻⁶)	22/368 (6,0 %)	5/369 (1,4 %)	4,51 [1,69; 12,00] p=0,0014	4,37 [1,67; 11,43] p=0,0009	4,60 % [1,90 %; 7,30 %] p=0,0009
2. Datenschnitt (10.06.2019)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10 ⁻⁴)	145/368 (39,4 %)	63/369 (17,1 %)	3,21 [2,27; 4,54] p<0,0001	2,30 [1,78; 2,97] p<0,0001	22,30 % [16,00 %; 28,50 %] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10 ⁻⁵)	106/368 (28,8 %)	34/369 (9,2 %)	4,09 [2,67; 6,25] p<0,0001	3,12 [2,18; 4,45] p<0,0001	19,50 % [14,10 %; 25,00 %] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10 ⁻⁶)	34/368 (9,2 %)	12/369 (3,3 %)	2,99 [1,53; 5,86] p=0,0012	2,83 [1,49; 5,37] p=0,0008	6,00 % [2,50 %; 9,40 %] p=0,0008

Studie MAIA	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 13, Tabelle TBMKMRD02 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-4}) im Behandlungsarm 138 Ereignisse (37,5 %) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (13,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,88 [2,68; 5,60]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,76 [2,07; 3,69]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=23,90 % [17,90 %; 29,90 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-5}) im Behandlungsarm 89 Ereignisse (24,2 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (7,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,05 [2,55; 6,43]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,30 [2,20; 4,94]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=16,80 % [11,70 %; 21,90 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-6}) im Behandlungsarm 22 Ereignisse (6,0 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (1,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,51 [1,69; 12,00]; p=0,0014), das Relative Risiko (RR=4,37 [1,67; 11,43]; p=0,0009) und die Risikodifferenz (RD=4,60 % [1,90 %; 7,30 %]; p=0,0009) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-4}) im Behandlungsarm 145 Ereignisse (39,4 %) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (17,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,21 [2,27; 4,54]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,30 [1,78; 2,97]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=22,30 % [16,00 %; 28,50 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-5}) im Behandlungsarm 106 Ereignisse (28,8 %) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (9,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,09 [2,67; 6,25]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,12 [2,18; 4,45]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=19,50 % [14,10 %; 25,00 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-6}) im Behandlungsarm 34 Ereignisse (9,2 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,99 [1,53; 5,86]; $p=0,0012$), das Relative Risiko (RR=2,83 [1,49; 5,37]; $p=0,0008$) und die Risikodifferenz (RD=6,00 % [2,50 %; 9,40 %]; $p=0,0008$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Datenschnitt (24.06.2019)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4})	129/350 (36,9 %)	47/356 (13,2 %)	3,90 [2,67; 5,69] $p<0,0001$	2,80 [2,08; 3,78] $p<0,0001$	23,70 % [17,60 %; 29,90 %] $p<0,0001$
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5})	96/350 (27,4 %)	25/356 (7,0 %)	5,01 [3,13; 8,03] $p<0,0001$	3,92 [2,59; 5,94] $p<0,0001$	20,40 % [15,00 %; 25,80 %] $p<0,0001$
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-6})	27/350 (7,7 %)	2/356 (0,6 %)	16,19 [3,71; 70,61] $p<0,0001$	13,76 [3,31; 57,23] $p<0,0001$	7,10 % [4,30 %; 10,00 %] $p<0,0001$
a: Analyse-Population: ITT-Population.					
b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.					
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.					
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).					

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-4}) im Behandlungsarm 129 Ereignisse (36,9 %) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (13,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio

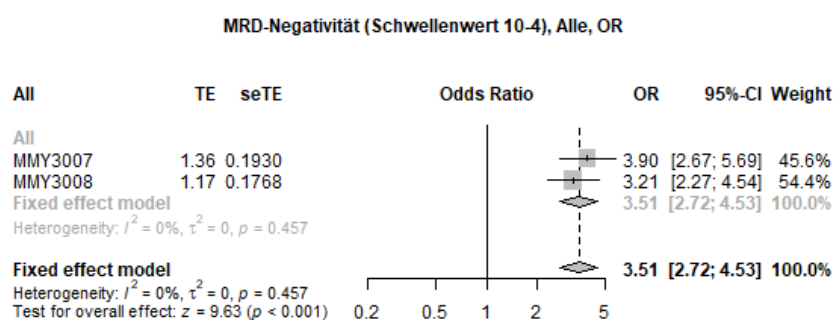
(OR=3,90 [2,67; 5,69]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,80 [2,08; 3,78]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=23,70 % [17,60 %; 29,90 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-5}) im Behandlungsarm 96 Ereignisse (27,4 %) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (7,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,01 [3,13; 8,03]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,92 [2,59; 5,94]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=20,40 % [15,00 %; 25,80 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-6}) im Behandlungsarm 27 Ereignisse (7,7 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=16,19 [3,71; 70,61]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=13,76 [3,31; 57,23]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=7,10 % [4,30 %; 10,00 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

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

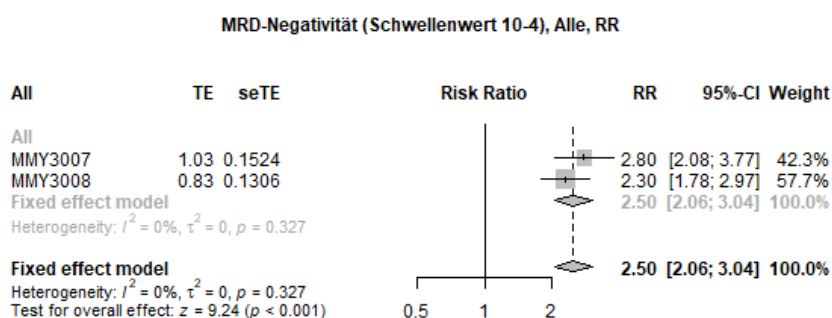
Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-19: Metaanalyse für *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-4}) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio

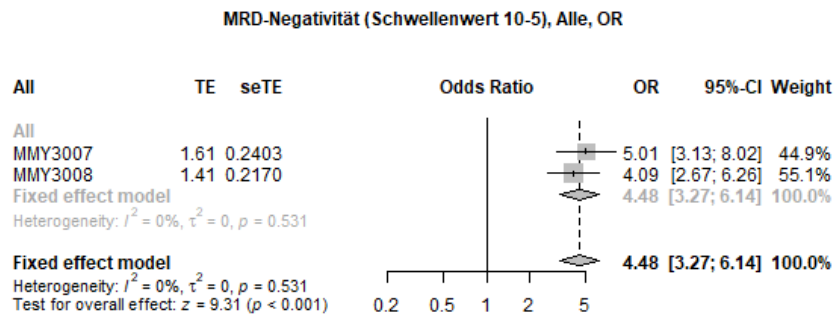
Für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-4}) liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,457$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-19 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Odds Ratio von 3,51 [2,72; 4,53] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-20: Metaanalyse für *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-4}) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko

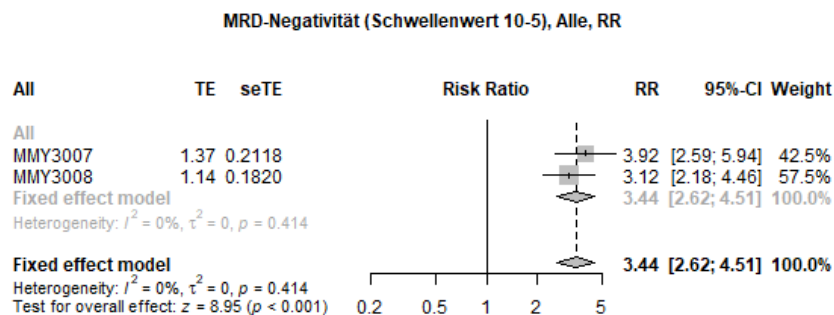
Für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-4}) liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,327$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-20 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 2,50 [2,06; 3,04] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-21: Metaanalyse für *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-5}) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Odds Ratio

Für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-5}) liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,531$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-21 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Odds Ratio von 4,48 [3,27; 6,14] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-22: Metaanalyse für *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-5}) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Relatives Risiko

Für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10^{-5}) liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,414$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-22

dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 3,44 [2,62; 4,51] ($p < 0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-6})* liegt anhand des Heterogenitätstests bedeutsame Heterogenität vor (OR: $p=0,041$; RR: $p=0,047$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Studie	Operationalisierung
MAIA	Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („lost to Follow-Up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („lost to Follow-Up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 4. Datenschnitt: 24.06.2019

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* 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
MAIA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

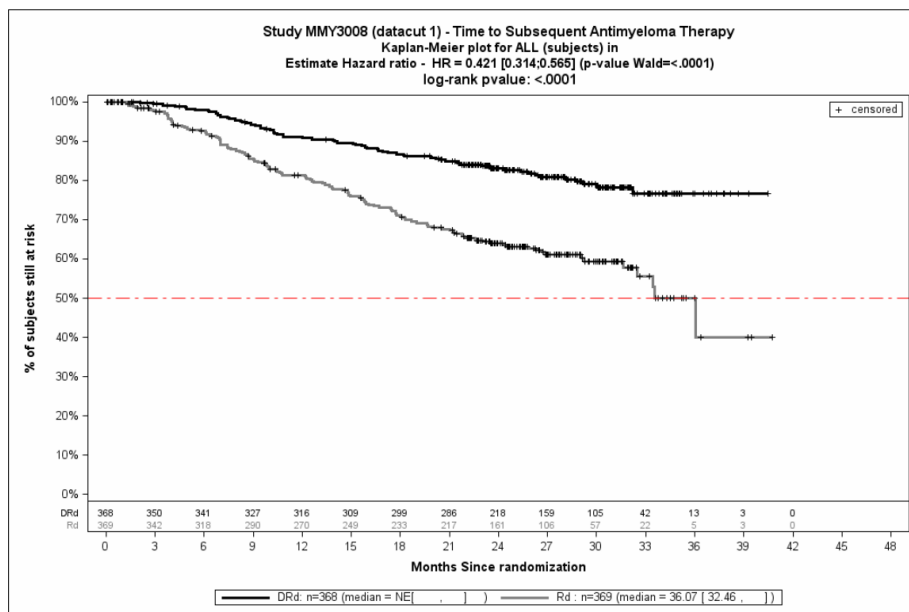
Tabelle 4-57: Ergebnisse für *Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie MAIA

Studie MAIA	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)					
MAIA	D-Rd	68/368 (18,5 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,31; 0,56] p<0,0001	<0,0001
	Rd	133/369 (36,0 %)	36,07 [32,46; NA]		
2. Datenschnitt (10.06.2019)					
MAIA	D-Rd	87/368 (23,6 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,35; 0,59] p<0,0001	<0,0001
	Rd	154/369 (41,7 %)	39,62 [33,45; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 19 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (18,5 %) und im Kontrollarm 133 Ereignisse (36,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 36,07 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,31; 0,56]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (23,6 %) und im Kontrollarm 154 Ereignisse (41,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 39,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,45 [0,35; 0,59]; $p < 0,0001$).

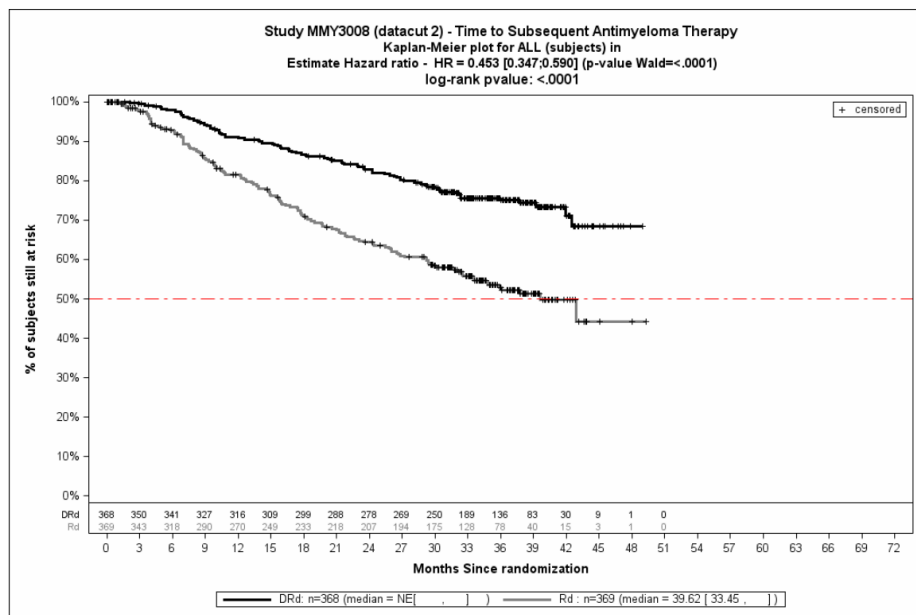
Die Abbildung 4-23 zeigt für die Studie MAIA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt, die Abbildung 4-24 für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie ALCYONE

Studie ALCYONE	Behandlungs- arm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)					
ALCYONE	D-VMP	123/350 (35,1 %)	NA [44,19; NA]	0,41 [0,33; 0,52] p<0,0001	<0,0001
	VMP	212/356 (59,6 %)	25,86 [23,36; 29,37]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

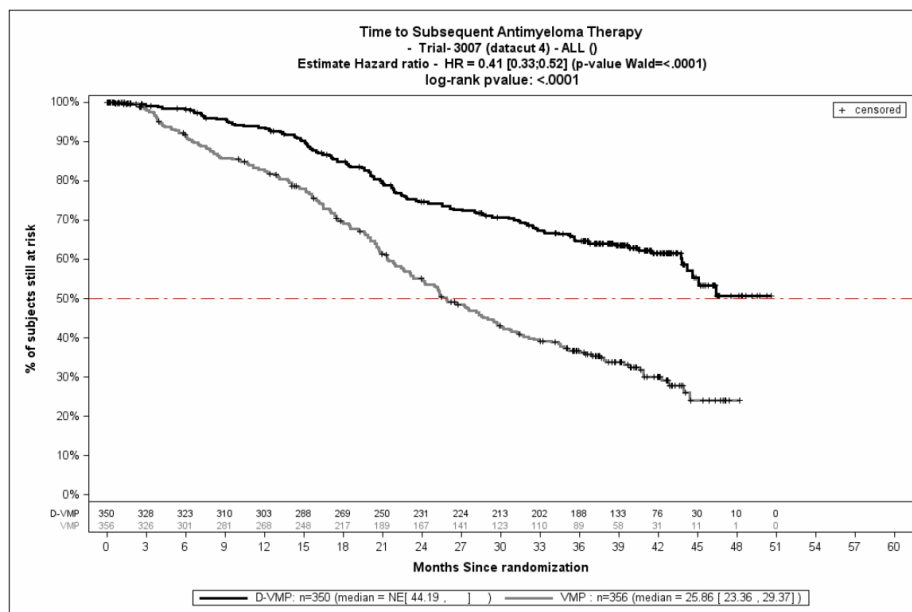
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFTTSAT01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 123 Ereignisse (35,1 %) und im Kontrollarm 212 Ereignisse (59,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 25,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,41 [0,33; 0,52]; $p < 0,0001$).

Die Abbildung 4-25 zeigt für die Studie ALCYONE die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt.



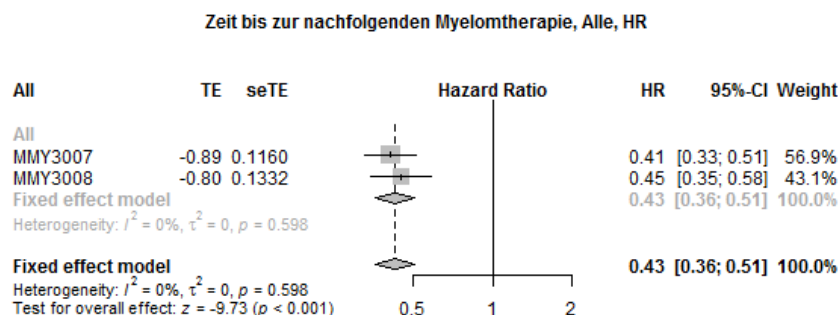
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-26: Metaanalyse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,598$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-26 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,43 [0,36; 0,51] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MAIA	Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester

Studie	Operationalisierung
	<p>vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 7 und um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte in der EQ-5D VAS operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	<p>Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne EQ-5D VAS:</p> <p>Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 7 und um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer</p>

Studie	Operationalisierung
	Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 7 Punkte und um \geq MCID 10 Punkte in der EQ-5D VAS operationalisiert. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 4. Datenschnitt: 24.06.2019
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – 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
MAIA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Die sonstigen verzerrenden Aspekte werden für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE separat betrachtet.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-61 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-61 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt.

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 1. Datenschnitt

MAIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-Rd		Rd		D-Rd		Rd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	368		369		368		369	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					328 (89,1 %)		307 (83,2 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	368	349 (94,8 %)	369	346 (93,8 %)	368	349 (94,8 %)	369	346 (93,8 %)
Zyklus 3 Tag 1	348	302 (86,8 %)	333	275 (82,6 %)	355	302 (85,1 %)	360	275 (76,4 %)
Zyklus 6 Tag 1	337	292 (86,6 %)	306	254 (83,0 %)	349	292 (83,7 %)	357	254 (71,1 %)

MAIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-Rd		Rd		D-Rd		Rd	
Zyklus 9 Tag 1	321	269 (83,8 %)	273	214 (78,4 %)	348	269 (77,3 %)	354	214 (60,5 %)
Zyklus 12 Tag 1	308	256 (83,1 %)	252	215 (85,3 %)	342	256 (74,9 %)	343	215 (62,7 %)
Zyklus 18 Tag 1	289	238 (82,4 %)	199	151 (75,9 %)	335	238 (71,0 %)	328	151 (46,0 %)
Zyklus 24 Tag 1	257	213 (82,9 %)	151	114 (75,5 %)	320	213 (66,6 %)	314	114 (36,3 %)
Zyklus 30 Tag 1	146	110 (75,3 %)	69	51 (73,9 %)	310	110 (35,5 %)	301	51 (16,9 %)
Zyklus 36 Tag 1	39	35 (89,7 %)	13	11 (84,6 %)	306	35 (11,4 %)	293	11 (3,8 %)
Post-PD Woche 8	49	34 (69,4 %)	99	56 (56,6 %)	58	34 (58,6 %)	102	56 (54,9 %)
Post-PD Woche 16	38	26 (68,4 %)	90	51 (56,7 %)	55	26 (47,3 %)	98	51 (52,0 %)

Rücklaufquote Population unter Behandlung:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

Rücklaufquote ITT-Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle TPROEQ01 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 93,8 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des

Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 93,8 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 24 unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 307 Studienteilnehmer (83,2 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 2. Datenschnitt

MAIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-Rd		Rd		D-Rd		Rd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	368		369		368		369	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					328 (89,1 %)		312 (84,6 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	368	349 (94,8 %)	369	347 (94,0 %)	368	349 (94,8 %)	369	347 (94,0 %)
Zyklus 3 Tag 1	348	310 (89,1 %)	333	291 (87,4 %)	355	310 (87,3 %)	360	291 (80,8 %)
Zyklus 6 Tag 1	337	299 (88,7 %)	306	259 (84,6 %)	349	299 (85,7 %)	356	259 (72,8 %)
Zyklus 9 Tag 1	321	270 (84,1 %)	273	222 (81,3 %)	348	270 (77,6 %)	353	222 (62,9 %)
Zyklus 12 Tag 1	308	260 (84,4 %)	252	220 (87,3 %)	342	260 (76,0 %)	342	220 (64,3 %)
Zyklus 18 Tag 1	289	242 (83,7 %)	199	158 (79,4 %)	335	242 (72,2 %)	327	158 (48,3 %)
Zyklus 24 Tag 1	267	223 (83,5 %)	161	129 (80,1 %)	320	223 (69,7 %)	313	129 (41,2 %)

MAIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-Rd		Rd		D-Rd		Rd	
Zyklus 30 Tag 1	246	182 (74,0 %)	127	101 (79,5 %)	309	182 (58,9 %)	297	101 (34,0 %)
Zyklus 36 Tag 1	169	139 (82,2 %)	76	61 (80,3 %)	295	139 (47,1 %)	280	61 (21,8 %)
Zyklus 42 Tag 1	75	55 (73,3 %)	25	17 (68,0 %)	283	55 (19,4 %)	266	17 (6,4 %)
Post-PD Woche 8	70	51 (72,9 %)	123	74 (60,2 %)	74	51 (68,9 %)	122	74 (60,7 %)
Post-PD Woche 16	60	43 (71,7 %)	117	71 (60,7 %)	70	43 (61,4 %)	116	71 (61,2 %)

Rücklaufquote Population unter Behandlung:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

Rücklaufquote ITT-Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 stets oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 42 unterhalb von 70 % zu fallen. Auch nach Krankheitsprogression bleibt die Rücklaufquote im D-Rd-Arm oberhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 24 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 312 Studienteilnehmer (84,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D VAS sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,65 Monate, Rd: 16,85 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 27,75 Monate, Rd: 21,45 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EQ-5D VAS nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensurierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-63 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-63 dargestellt.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	350		356		350		356	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					291 (83,1 %)		279 (78,4 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	350	316 (90,3 %)	356	325 (91,3 %)	350	316 (90,3 %)	356	325 (91,3 %)
Monat 3	317	271 (85,5 %)	324	258 (79,6 %)	337	280 (83,1 %)	341	261 (76,5 %)
Monat 6	308	241 (78,2 %)	286	217 (75,9 %)	335	250 (74,6 %)	335	220 (65,7 %)
Monat 9	291	234 (80,4 %)	258	190 (73,6 %)	330	244 (73,9 %)	332	196 (59,0 %)
Monat 12	279	222 (79,6 %)	243	186 (76,5 %)	326	231 (70,9 %)	324	194 (59,9 %)
Monat 18	244	199 (81,6 %)	0	0 (0,0 %)	310	210 (67,7 %)	309	140 (45,3 %)
Monat 24	201	153 (76,1 %)	0	0 (0,0 %)	298	161 (54,0 %)	290	85 (29,3 %)
Monat 30	181	116 (64,1 %)	0	0 (0,0 %)	286	123 (43,0 %)	267	49 (18,4 %)
Monat 36	159	74 (46,5 %)	0	0 (0,0 %)	275	84 (30,5 %)	248	33 (13,3 %)
Monat 42	84	29 (34,5 %)	0	0 (0,0 %)	269	34 (12,6 %)	236	9 (3,8 %)
Monat 48	12	4 (33,3 %)	0	0 (0,0 %)	267	8 (3,0 %)	230	2 (0,9 %)

ALCYONE				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ITT-Population	
	D-VMP	VMP	D-VMP	VMP
<p>Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>				

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote im VMP-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 291 Studienteilnehmer (83,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 279 Studienteilnehmer (78,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D VAS im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 30,85 Monate, VMP: 17,15 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: $128/200=64,0\%$, VMP: $47/118=39,8\%$) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

EQ-5D VAS	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.06.2018)								
Verbesserung ≥ MCID 7								
MAIA	219/368 (59,5 %)	4,96 [4,70; 7,62]	202/369 (54,7 %)	5,39 [4,70; 7,62]	1,22 [0,91; 1,63] p=0,2174	1,09 [0,96; 1,23] p=0,1911	4,70 % [-2,30 %; 11,80 %] p=0,1897	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6870
Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	200/368 (54,3 %)	7,66 [5,03; 10,19]	186/369 (50,4 %)	7,59 [4,89; 10,15]	1,17 [0,88; 1,57] p=0,3179	1,08 [0,94; 1,24] p=0,2835	3,90 % [-3,20 %; 11,00 %] p=0,2826	0,96 [0,78; 1,17] p=0,6879
Verschlechterung ≥ MCID 7								
MAIA	175/368 (47,6 %)	17,41 [9,89; 26,78]	170/369 (46,1 %)	10,28 [7,52; 17,02]	1,06 [0,79; 1,43] p=0,7541	1,03 [0,89; 1,20] p=0,6977	1,40 % [-5,60 %; 8,40 %] p=0,6962	0,84 [0,68; 1,04] p=0,1155
Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	165/368 (44,8 %)	21,68 [15,64; 32,20]	158/369 (42,8 %)	15,70 [9,27; 22,14]	1,09 [0,81; 1,46] p=0,6454	1,04 [0,89; 1,23] p=0,5924	1,90 % [-5,10 %; 8,90 %] p=0,5900	0,85 [0,68; 1,06] p=0,1484
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
Verbesserung ≥ MCID 7								
MAIA	223/368 (60,6 %)	4,96 [4,70; 7,62]	206/369 (55,8 %)	5,39 [4,73; 7,62]	1,22 [0,91; 1,64] p=0,2128	1,09 [0,96; 1,23] p=0,1867	4,80 % [-2,30 %; 11,80 %] p=0,1856	0,96 [0,80; 1,17] p=0,7099

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

EQ-5D VAS	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	204/368 (55,4 %)	7,69 [5,03; 10,19]	190/369 (51,5 %)	7,59 [4,89; 10,19]	1,18 [0,88; 1,58] p=0,3134	1,08 [0,94; 1,23] p=0,2792	3,90 % [-3,20 %; 11,00 %] p=0,2783	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6938
Verschlechterung ≥ MCID 7								
MAIA	183/368 (49,7 %)	17,41 [10,15; 26,94]	184/369 (49,9 %)	10,28 [7,52; 17,02]	0,99 [0,74; 1,33] p=1,0000	1,00 [0,86; 1,15] p=0,9562	-0,20 % [-7,20 %; 6,80 %] p=0,9560	0,83 [0,67; 1,02] p=0,0762
Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	173/368 (47,0 %)	22,60 [15,70; 33,02]	171/369 (46,3 %)	15,70 [9,27; 24,31]	1,03 [0,76; 1,38] p=0,9289	1,01 [0,87; 1,18] p=0,8695	0,60 % [-6,40 %; 7,60 %] p=0,8688	0,85 [0,68; 1,05] p=0,1260
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *MCID 7* im Behandlungsarm 219 Ereignisse (59,5 %) und im Kontrollarm 202 Ereignisse (54,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,96 Monate im Behandlungsarm und 5,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,79; 1,17]; p=0,6870).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 200 Ereignisse (54,3 %) und im Kontrollarm 186 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,66 Monate im Behandlungsarm und 7,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,78; 1,17]; p=0,6879).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq *MCID 7* im Behandlungsarm 175 Ereignisse (47,6 %) und im Kontrollarm 170 Ereignisse (46,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,41 Monate im Behandlungsarm und 10,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,68; 1,04]; p=0,1155).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 165 Ereignisse (44,8 %) und im Kontrollarm 158 Ereignisse (42,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,68 Monate im Behandlungsarm und 15,70 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,68; 1,06]; p=0,1484).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *MCID 7* im Behandlungsarm 223 Ereignisse (60,6 %) und im Kontrollarm 206 Ereignisse (55,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,96 Monate im Behandlungsarm und 5,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,80; 1,17]; p=0,7099).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 204 Ereignisse (55,4 %) und im Kontrollarm 190 Ereignisse (51,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,69 Monate im Behandlungsarm und 7,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung

des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,79; 1,17]; p=0,6938).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 183 Ereignisse (49,7 %) und im Kontrollarm 184 Ereignisse (49,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,41 Monate im Behandlungsarm und 10,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,67; 1,02]; p=0,0762).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 173 Ereignisse (47,0 %) und im Kontrollarm 171 Ereignisse (46,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,60 Monate im Behandlungsarm und 15,70 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,68; 1,05]; p=0,1260).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq MCID 7 und \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq MCID 7 und \geq MCID 10* in der kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

EQ-5D VAS	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
Verbesserung ≥ MCID 7								
ALCYONE	229/350 (65,4 %)	4,21 [3,12; 5,58]	204/356 (57,3 %)	6,04 [5,62; 7,26]	1,41 [1,04; 1,92] p=0,0325	1,14 [1,01; 1,28] p=0,0269	8,10 % [1,00 %; 15,20 %] p=0,0263	1,14 [0,94; 1,38] p=0,1968
Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	221/350 (63,1 %)	5,55 [3,55; 5,75]	192/356 (53,9 %)	6,50 [5,75; 8,35]	1,47 [1,08; 1,99] p=0,0159	1,17 [1,03; 1,32] p=0,0130	9,20 % [2,00 %; 16,40 %] p=0,0126	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1670
Verschlechterung ≥ MCID 7								
ALCYONE	125/350 (35,7 %)	41,13 [31,84; 47,84]	126/356 (35,4 %)	28,52 [21,88; NA]	1,02 [0,75; 1,40] p=0,9400	1,02 [0,83; 1,24] p=0,8769	0,60 % [-6,40 %; 7,50 %] p=0,8770	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0649
Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	114/350 (32,6 %)	44,65 [39,36; NA]	115/356 (32,3 %)	34,83 [25,10; NA]	1,02 [0,74; 1,41] p=0,9514	1,02 [0,82; 1,25] p=0,8868	0,50 % [-6,40 %; 7,40 %] p=0,8873	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0584

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

EQ-5D VAS	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 229 Ereignisse (65,4 %) und im Kontrollarm 204 Ereignisse (57,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,41 [1,04; 1,92]; p=0,0325), das Relative Risiko (RR=1,14 [1,01; 1,28]; p=0,0269) und die Risikodifferenz (RD=8,10 % [1,00 %; 15,20 %]; p=0,0263) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,21 Monate im Behandlungsarm und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,94; 1,38]; p=0,1968).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 221 Ereignisse (63,1 %) und im Kontrollarm 192 Ereignisse (53,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,47 [1,08; 1,99]; p=0,0159), das Relative Risiko (RR=1,17 [1,03; 1,32]; p=0,0130) und die Risikodifferenz (RD=9,20 % [2,00 %; 16,40 %]; p=0,0126) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,55 Monate im Behandlungsarm und 6,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,94; 1,40]; p=0,1670).

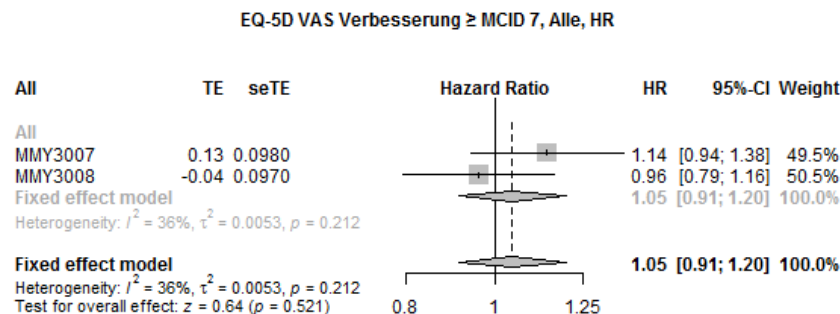
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (35,7 %) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (35,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 41,13 Monate im Behandlungsarm und 28,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,61; 1,01]; p=0,0649).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 114 Ereignisse (32,6 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (32,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,65 Monate im Behandlungsarm und 34,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,59; 1,01]; p=0,0584).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq MCID 7 und \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq MCID 7 und \geq MCID 10* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

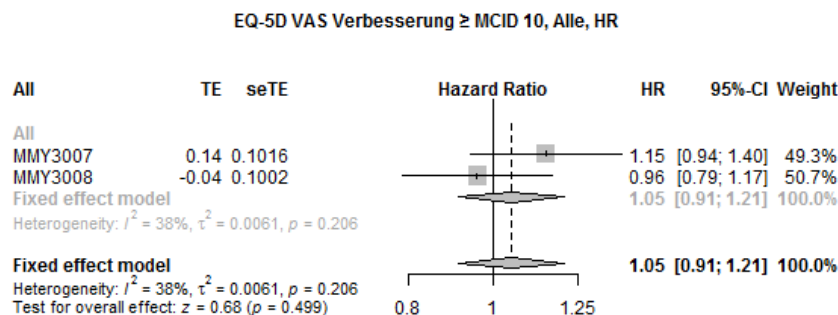
Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-27: Metaanalyse für EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

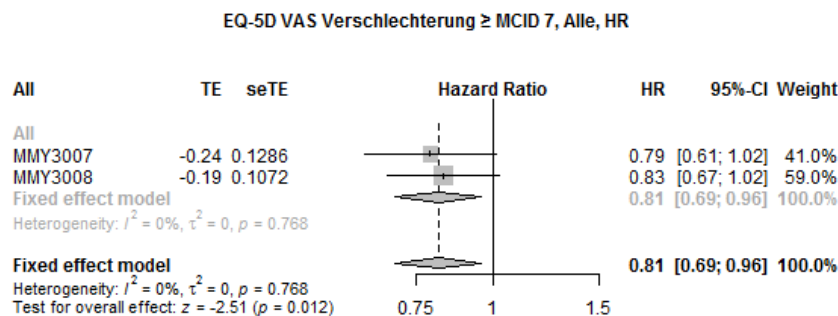
Für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,212$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-27 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,05 [0,91; 1,20] ($p=0,521$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-28: Metaanalyse für *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,206$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-28 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,05 [0,91; 1,21] ($p=0,499$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

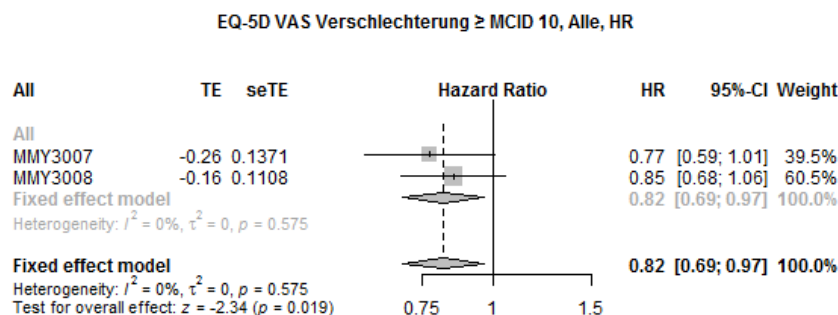


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-29: Metaanalyse für *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,768$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-29 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt

sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,81 [0,69; 0,96] ($p=0,012$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-30: Metaanalyse für *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,575$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-30 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,82 [0,69; 0,97] ($p=0,019$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
MAIA	Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item

Studie	Operationalisierung
	<p>Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (50) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	<p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (50) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 4. Datenschnitt: 24.06.2019</p>
	<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).</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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 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
MAIA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die sonstigen verzerrenden Aspekte werden für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE separat betrachtet.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das

Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 1. Datenschnitt

MAIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-Rd		Rd		D-Rd		Rd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	368		369		368		369	
	Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert							
	332 (90,2 %)				310 (84,0 %)			
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	368	354 (96,2 %)	369	348 (94,3 %)	368	354 (96,2 %)	369	348 (94,3 %)
Zyklus 3 Tag 1	348	311 (89,4 %)	333	285 (85,6 %)	355	311 (87,6 %)	360	285 (79,2 %)
Zyklus 6 Tag 1	337	305 (90,5 %)	306	269 (87,9 %)	349	305 (87,4 %)	357	269 (75,4 %)
Zyklus 9 Tag 1	321	278 (86,6 %)	273	224 (82,1 %)	348	278 (79,9 %)	354	224 (63,3 %)
Zyklus 12 Tag 1	308	267 (86,7 %)	252	219 (86,9 %)	342	267 (78,1 %)	343	219 (63,8 %)
Zyklus 18 Tag 1	289	246 (85,1 %)	199	155 (77,9 %)	335	246 (73,4 %)	328	155 (47,3 %)
Zyklus 24 Tag 1	257	225 (87,5 %)	151	120 (79,5 %)	320	225 (70,3 %)	314	120 (38,2 %)
Zyklus 30 Tag 1	146	115 (78,8 %)	69	53 (76,8 %)	310	115 (37,1 %)	301	53 (17,6 %)
Zyklus 36 Tag 1	39	35 (89,7 %)	13	11 (84,6 %)	306	35 (11,4 %)	293	11 (3,8 %)
Post-PD Woche 8	49	34 (69,4 %)	99	60 (60,6 %)	58	34 (58,6 %)	102	60 (58,8 %)

MAIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-Rd		Rd		D-Rd		Rd	
Post-PD Woche 16	38	26 (68,4 %)	90	51 (56,7 %)	55	26 (47,3 %)	98	51 (52,0 %)
<p>Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle TPROQLQ01 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 310 Studienteilnehmer (84,0 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Tabelle 4-69: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAIA, 2. Datenschnitt

MAIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-Rd		Rd		D-Rd		Rd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	368		369		368		369	
	Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert							
	332 (90,2 %)				315 (85,4 %)			
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	368	354 (96,2 %)	369	349 (94,6 %)	368	354 (96,2 %)	369	349 (94,6 %)
Zyklus 3 Tag 1	348	320 (92,0 %)	333	300 (90,1 %)	355	320 (90,1 %)	360	300 (83,3 %)
Zyklus 6 Tag 1	337	312 (92,6 %)	306	275 (89,9 %)	349	312 (89,4 %)	356	275 (77,2 %)
Zyklus 9 Tag 1	321	279 (86,9 %)	273	232 (85,0 %)	348	279 (80,2 %)	353	232 (65,7 %)
Zyklus 12 Tag 1	308	271 (88,0 %)	252	225 (89,3 %)	342	271 (79,2 %)	342	225 (65,8 %)
Zyklus 18 Tag 1	289	250 (86,5 %)	199	162 (81,4 %)	335	250 (74,6 %)	327	162 (49,5 %)
Zyklus 24 Tag 1	267	235 (88,0 %)	161	136 (84,5 %)	320	235 (73,4 %)	313	136 (43,5 %)
Zyklus 30 Tag 1	246	194 (78,9 %)	127	105 (82,7 %)	309	194 (62,8 %)	297	105 (35,4 %)
Zyklus 36 Tag 1	169	144 (85,2 %)	76	63 (82,9 %)	295	144 (48,8 %)	280	63 (22,5 %)
Zyklus 42 Tag 1	75	56 (74,7 %)	25	17 (68,0 %)	283	56 (19,8 %)	266	17 (6,4 %)
Post-PD Woche 8	70	52 (74,3 %)	123	78 (63,4 %)	74	52 (70,3 %)	122	78 (63,9 %)
Post-PD Woche 16	60	43 (71,7 %)	117	72 (61,5 %)	70	43 (61,4 %)	116	72 (62,1 %)

MAIA				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ITT-Population	
	D-Rd	Rd	D-Rd	Rd
<p>Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>				

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote oberhalb von 70 %, im Rd-Arm sinkt die Rücklaufquote zu diesem Zeitpunkt unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate,) und auch die

medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,68 Monate, Rd: 17,25 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 28,16 Monate, Rd: 21,85 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EORTC QLQ-C30 nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensurierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	350		356		350		356	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					292 (83,4 %)		280 (78,7 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	350	317 (90,6 %)	356	327 (91,9 %)	350	317 (90,6 %)	356	327 (91,9 %)
Monat 3	317	273 (86,1 %)	324	260 (80,2 %)	337	282 (83,7 %)	341	263 (77,1 %)
Monat 6	308	244 (79,2 %)	286	221 (77,3 %)	335	253 (75,5 %)	335	224 (66,9 %)
Monat 9	291	234 (80,4 %)	258	192 (74,4 %)	330	244 (73,9 %)	332	198 (59,6 %)
Monat 12	279	224 (80,3 %)	243	186 (76,5 %)	326	233 (71,5 %)	324	194 (59,9 %)
Monat 18	244	199 (81,6 %)	0	0 (0,0 %)	310	210 (67,7 %)	309	142 (46,0 %)
Monat 24	201	155 (77,1 %)	0	0 (0,0 %)	298	163 (54,7 %)	290	86 (29,7 %)
Monat 30	181	117 (64,6 %)	0	0 (0,0 %)	286	124 (43,4 %)	267	49 (18,4 %)
Monat 36	159	74 (46,5 %)	0	0 (0,0 %)	275	84 (30,5 %)	248	33 (13,3 %)
Monat 42	84	31 (36,9 %)	0	0 (0,0 %)	269	36 (13,4 %)	236	9 (3,8 %)
Monat 48	12	4 (33,3 %)	0	0 (0,0 %)	267	8 (3,0 %)	230	2 (0,9 %)

ALCYONE				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ITT-Population	
	D-VMP	VMP	D-VMP	VMP
<p>Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>				

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 292 Studienteilnehmer (83,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 280 Studienteilnehmer (78,7 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum

Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 31,03 Monate, VMP: 17,25 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 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 4-71: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	240/368 (65,2 %)	2,46 [2,07; 4,67]	220/369 (59,6 %)	4,60 [2,33; 4,70]	1,27 [0,94; 1,72] p=0,1375	1,09 [0,98; 1,22] p=0,1186	5,50 % [-1,40 %; 12,40 %] p=0,1172	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8407
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	229/368 (62,2 %)	5,42 [4,73; 8,05]	192/369 (52,0 %)	5,58 [4,73; 7,72]	1,51 [1,13; 2,03] p=0,0067	1,20 [1,05; 1,36] p=0,0054	10,20 % [3,10 %; 17,30 %] p=0,0050	1,04 [0,86; 1,27] p=0,6674
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	69/368 (18,8 %)	NA [NA; NA]	67/369 (18,2 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,72; 1,51] p=0,9072	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8328	0,60 % [-5,00 %; 6,20 %] p=0,8328	0,90 [0,65; 1,27] p=0,5566
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	146/368 (39,7 %)	NA [16,69; NA]	109/369 (29,5 %)	NA [NA; NA]	1,58 [1,16; 2,15] p=0,0051	1,34 [1,10; 1,63] p=0,0040	10,00 % [3,20 %; 16,70 %] p=0,0037	1,22 [0,95; 1,56] p=0,1246
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	158/368 (42,9 %)	26,74 [11,17; NA]	138/369 (37,4 %)	26,71 [10,22; NA]	1,26 [0,94; 1,69] p=0,1483	1,15 [0,96; 1,37] p=0,1286	5,50 % [-1,60 %; 12,60 %] p=0,1274	0,99 [0,79; 1,24] p=0,9193

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	145/368 (39,4 %)	NA [21,49; NA]	125/369 (33,9 %)	NA [21,36; NA]	1,27 [0,94; 1,71] p=0,1403	1,16 [0,96; 1,41] p=0,1213	5,50 % [-1,40 %; 12,50 %] p=0,1203	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9811
<i>Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	150/368 (40,8 %)	28,29 [17,77; NA]	111/369 (30,1 %)	NA [NA; NA]	1,59 [1,17; 2,16] p=0,0033	1,35 [1,11; 1,65] p=0,0026	10,60 % [3,80 %; 17,50 %] p=0,0025	1,21 [0,95; 1,55] p=0,1285
<i>Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	57/368 (15,5 %)	NA [NA; NA]	43/369 (11,7 %)	NA [NA; NA]	1,39 [0,91; 2,12] p=0,1597	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1306	3,80 % [-1,10 %; 8,80 %] p=0,1291	1,17 [0,79; 1,74] p=0,4364
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	53/368 (14,4 %)	NA [NA; NA]	48/369 (13,0 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,74; 1,73] p=0,6546	1,11 [0,77; 1,58] p=0,5786	1,40 % [-3,50 %; 6,30 %] p=0,5778	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9528
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	241/368 (65,5 %)	2,46 [2,07; 4,70]	221/369 (59,9 %)	4,57 [2,30; 4,70]	1,27 [0,94; 1,73] p=0,1353	1,09 [0,98; 1,22] p=0,1166	5,50 % [-1,40 %; 12,40 %] p=0,1151	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9446
<i>Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	234/368 (63,6 %)	7,39 [4,73; 8,05]	194/369 (52,6 %)	5,58 [4,73; 7,72]	1,57 [1,17; 2,11] p=0,0032	1,21 [1,07; 1,37] p=0,0026	11,00 % [3,90 %; 18,10 %] p=0,0024	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5644

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	69/368 (18,8 %)	NA [NA; NA]	68/369 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,48] p=0,9817	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9067	0,30 % [-5,30 %; 6,00 %] p=0,9068	0,89 [0,64; 1,25] p=0,5153
<i>Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	147/368 (39,9 %)	NA [21,19; NA]	112/369 (30,4 %)	NA [33,12; NA]	1,53 [1,13; 2,09] p=0,0083	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0067	9,50 % [2,70 %; 16,20 %] p=0,0062	1,19 [0,93; 1,52] p=0,1706
<i>Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	164/368 (44,6 %)	27,01 [11,17; NA]	139/369 (37,7 %)	NA [10,25; NA]	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0687	1,18 [0,99; 1,41] p=0,0583	6,90 % [-0,20 %; 14,00 %] p=0,0574	1,01 [0,81; 1,27] p=0,9203
<i>Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	150/368 (40,8 %)	39,95 [21,68; NA]	125/369 (33,9 %)	NA [21,62; NA]	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0641	1,20 [1,00; 1,45] p=0,0541	6,90 % [-0,10 %; 13,90 %] p=0,0534	1,03 [0,81; 1,31] p=0,7950
<i>Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	156/368 (42,4 %)	38,27 [18,50; NA]	114/369 (30,9 %)	NA [NA; NA]	1,64 [1,21; 2,21] p=0,0016	1,37 [1,13; 1,66] p=0,0013	11,50 % [4,50 %; 18,40 %] p=0,0012	1,21 [0,95; 1,55] p=0,1198
<i>Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	58/368 (15,8 %)	NA [NA; NA]	43/369 (11,7 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,93; 2,17] p=0,1312	1,35 [0,94; 1,95] p=0,1065	4,10 % [-0,90 %; 9,10 %] p=0,1052	1,19 [0,80; 1,76] p=0,4014

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	54/368 (14,7 %)	NA [NA; NA]	48/369 (13,0 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,76; 1,76] p=0,5803	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5089	1,70 % [-3,30 %; 6,60 %] p=0,5079	1,03 [0,70; 1,53] p=0,8637
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 240 Ereignisse (65,2 %) und im Kontrollarm 220 Ereignisse (59,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,46 Monate im Behandlungsarm und 4,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,85; 1,23]; p=0,8407).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 229 Ereignisse (62,2 %) und im Kontrollarm 192 Ereignisse (52,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,51 [1,13; 2,03]; p=0,0067), das Relative Risiko (RR=1,20 [1,05; 1,36]; p=0,0054) und die Risikodifferenz (RD=10,20 % [3,10 %; 17,30 %]; p=0,0050) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,42 Monate im Behandlungsarm und 5,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,86; 1,27]; p=0,6674).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (18,8 %) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (18,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,65; 1,27]; p=0,5566).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 146 Ereignisse (39,7 %) und im Kontrollarm 109 Ereignisse (29,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,58 [1,16; 2,15]; p=0,0051), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,10; 1,63]; p=0,0040) und die Risikodifferenz (RD=10,00 % [3,20 %; 16,70 %]; p=0,0037) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,95; 1,56]; p=0,1246).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 158 Ereignisse (42,9 %) und im Kontrollarm 138 Ereignisse (37,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,74 Monate im Behandlungsarm und 26,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,79; 1,24]; p=0,9193).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 145 Ereignisse (39,4 %) und im Kontrollarm 125 Ereignisse (33,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,78; 1,27]; p=0,9811).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 150 Ereignisse (40,8 %) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (30,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,59 [1,17; 2,16]; p=0,0033), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,11; 1,65]; p=0,0026) und die Risikodifferenz (RD=10,60 % [3,80 %; 17,50 %]; p=0,0025) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 28,29 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,95; 1,55]; p=0,1285).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 57 Ereignisse (15,5 %) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (11,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,79; 1,74]; p=0,4364).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 53 Ereignisse (14,4 %) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (13,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,68; 1,50]; p=0,9528).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 241 Ereignisse (65,5 %) und im Kontrollarm 221 Ereignisse (59,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,46 Monate im Behandlungsarm und 4,57 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,84; 1,21]; p=0,9446).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 234 Ereignisse (63,6 %) und im Kontrollarm 194 Ereignisse (52,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,57 [1,17; 2,11]; p=0,0032), das Relative Risiko (RR=1,21 [1,07; 1,37]; p=0,0026) und die Risikodifferenz (RD=11,00 % [3,90 %; 18,10 %]; p=0,0024) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,39 Monate im Behandlungsarm und 5,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,87; 1,28]; p=0,5644).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (18,8 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (18,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,64; 1,25]; p=0,5153).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 147 Ereignisse (39,9 %) und im Kontrollarm 112 Ereignisse (30,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,53 [1,13; 2,09]; p=0,0083), das Relative Risiko (RR=1,31 [1,08; 1,59]; p=0,0067) und die Risikodifferenz (RD=9,50 % [2,70 %; 16,20 %]; p=0,0062) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,93; 1,52]; p=0,1706).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 164 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 139 Ereignisse (37,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,01 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,81; 1,27]; p=0,9203).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 150 Ereignisse (40,8 %) und im Kontrollarm 125 Ereignisse (33,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 39,95 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,81; 1,31]; p=0,7950).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 156 Ereignisse (42,4 %) und im Kontrollarm 114 Ereignisse (30,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,64 [1,21; 2,21]; p=0,0016), das Relative Risiko (RR=1,37 [1,13; 1,66]; p=0,0013) und die Risikodifferenz (RD=11,50 % [4,50 %; 18,40 %]; p=0,0012) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,27 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,95; 1,55]; p=0,1198).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (15,8 %) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (11,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,80; 1,76]; p=0,4014).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (14,7 %) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (13,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,70; 1,53]; p=0,8637).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	139/368 (37,8 %)	32,20 [24,11; NA]	150/369 (40,7 %)	17,97 [10,74; 24,31]	0,89 [0,66; 1,19] p=0,4654	0,93 [0,78; 1,11] p=0,4209	-2,90 % [-9,90 %; 4,10 %] p=0,4197	0,69 [0,55; 0,87] p=0,0020
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	222/368 (60,3 %)	4,86 [4,70; 7,52]	211/369 (57,2 %)	4,80 [4,63; 7,49]	1,14 [0,85; 1,53] p=0,4383	1,05 [0,93; 1,19] p=0,3955	3,10 % [-4,00 %; 10,10 %] p=0,3931	0,86 [0,71; 1,04] p=0,1229
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	142/368 (38,6 %)	32,76 [22,08; NA]	127/369 (34,4 %)	27,89 [21,29; NA]	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2834	1,12 [0,92; 1,35] p=0,2508	4,10 % [-2,90 %; 11,00 %] p=0,2499	0,94 [0,74; 1,20] p=0,6095
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	158/368 (42,9 %)	26,68 [18,17; NA]	160/369 (43,4 %)	15,74 [10,25; 21,52]	0,98 [0,73; 1,32] p=0,9680	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9089	-0,40 % [-7,60 %; 6,70 %] p=0,9086	0,80 [0,64; 0,99] p=0,0436
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	177/368 (48,1 %)	16,92 [10,15; 27,04]	153/369 (41,5 %)	16,00 [10,19; 27,76]	1,31 [0,98; 1,75] p=0,0843	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0720	6,60 % [-0,50 %; 13,70 %] p=0,0701	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9208

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	140/368 (38,0 %)	32,20 [26,81; NA]	145/369 (39,3 %)	24,25 [11,53; 28,16]	0,94 [0,70; 1,27] p=0,7678	0,97 [0,81; 1,16] p=0,7109	-1,30 % [-8,30 %; 5,70 %] p=0,7092	0,81 [0,64; 1,02] p=0,0788
<i>Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	168/368 (45,7 %)	21,45 [10,48; 32,20]	158/369 (42,8 %)	16,13 [7,72; 24,25]	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4696	1,07 [0,91; 1,26] p=0,4255	2,90 % [-4,20 %; 10,10 %] p=0,4227	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2129
<i>Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	211/368 (57,3 %)	15,70 [10,25; 16,30]	183/369 (49,6 %)	10,45 [8,61; 15,87]	1,37 [1,02; 1,83] p=0,0414	1,16 [1,01; 1,32] p=0,0347	7,70 % [0,60 %; 14,90 %] p=0,0341	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5223
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	73/368 (19,8 %)	NA [NA; NA]	86/369 (23,3 %)	NA [31,80; NA]	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2890	0,85 [0,65; 1,12] p=0,2503	-3,50 % [-9,40 %; 2,40 %] p=0,2481	0,69 [0,50; 0,94] p=0,0197
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	147/368 (39,9 %)	35,02 [27,20; NA]	162/369 (43,9 %)	17,97 [10,78; 27,27]	0,85 [0,63; 1,14] p=0,3086	0,91 [0,77; 1,08] p=0,2747	-4,00 % [-11,10 %; 3,10 %] p=0,2740	0,68 [0,54; 0,84] p=0,0006
<i>Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	226/368 (61,4 %)	4,86 [4,70; 7,52]	218/369 (59,1 %)	4,80 [4,63; 7,49]	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5787	1,04 [0,92; 1,17] p=0,5282	2,30 % [-4,70 %; 9,20 %] p=0,5261	0,86 [0,71; 1,04] p=0,1269

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	148/368 (40,2 %)	38,01 [26,68; NA]	140/369 (37,9 %)	30,09 [21,32; NA]	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5924	1,06 [0,88; 1,27] p=0,5414	2,20 % [-4,80 %; 9,20 %] p=0,5410	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4642
<i>Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	168/368 (45,7 %)	27,20 [21,22; 36,24]	170/369 (46,1 %)	15,74 [10,25; 21,98]	0,98 [0,74; 1,32] p=0,9696	0,99 [0,85; 1,16] p=0,9109	-0,40 % [-7,60 %; 6,80 %] p=0,9105	0,79 [0,64; 0,98] p=0,0364
<i>Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	184/368 (50,0 %)	16,92 [10,15; 28,45]	166/369 (45,0 %)	16,46 [10,19; 27,76]	1,22 [0,91; 1,63] p=0,2033	1,11 [0,95; 1,29] p=0,1786	5,00 % [-2,20 %; 12,10 %] p=0,1763	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5501
<i>Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	149/368 (40,5 %)	34,43 [27,66; NA]	155/369 (42,0 %)	26,02 [11,53; 32,23]	0,93 [0,70; 1,26] p=0,7114	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6566	-1,60 % [-8,70 %; 5,50 %] p=0,6547	0,80 [0,64; 1,01] p=0,0593
<i>Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	174/368 (47,3 %)	21,68 [10,48; 32,46]	167/369 (45,3 %)	16,13 [7,72; 26,02]	1,09 [0,81; 1,46] p=0,6158	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5650	2,10 % [-5,00 %; 9,30 %] p=0,5624	0,86 [0,70; 1,07] p=0,1814
<i>Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	227/368 (61,7 %)	15,70 [10,25; 16,33]	196/369 (53,1 %)	10,64 [9,96; 15,97]	1,43 [1,06; 1,92] p=0,0222	1,16 [1,03; 1,31] p=0,0183	8,50 % [1,50 %; 15,60 %] p=0,0176	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8454

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	80/368 (21,7 %)	NA [NA; NA]	95/369 (25,7 %)	39,62 [39,23; NA]	0,80 [0,57; 1,12] p=0,2298	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1982	-4,00 % [-10,10 %; 2,10 %] p=0,1958	0,70 [0,52; 0,95] p=0,0213
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 139 Ereignisse (37,8 %) und im Kontrollarm 150 Ereignisse (40,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,20 Monate im Behandlungsarm und 17,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,69 [0,55; 0,87]; p=0,0020).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 222 Ereignisse (60,3 %) und im Kontrollarm 211 Ereignisse (57,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,86 Monate im Behandlungsarm und 4,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,71; 1,04]; p=0,1229).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 142 Ereignisse (38,6 %) und im Kontrollarm 127 Ereignisse (34,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,76 Monate im Behandlungsarm und 27,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,74; 1,20]; p=0,6095).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 158 Ereignisse (42,9 %) und im Kontrollarm 160 Ereignisse (43,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,68 Monate im Behandlungsarm und 15,74 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0436).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 177 Ereignisse (48,1 %) und im Kontrollarm 153 Ereignisse (41,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,92 Monate im Behandlungsarm und 16,00 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,80; 1,23]; p=0,9208).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 140 Ereignisse (38,0 %) und im Kontrollarm 145 Ereignisse (39,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,20 Monate im Behandlungsarm und 24,25 Monate im

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,64; 1,02]; p=0,0788).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 168 Ereignisse (45,7 %) und im Kontrollarm 158 Ereignisse (42,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,45 Monate im Behandlungsarm und 16,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,70; 1,08]; p=0,2129).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 211 Ereignisse (57,3 %) und im Kontrollarm 183 Ereignisse (49,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,37 [1,02; 1,83]; p=0,0414), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,01; 1,32]; p=0,0347) und die Risikodifferenz (RD=7,70 % [0,60 %; 14,90 %]; p=0,0341) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 15,70 Monate im Behandlungsarm und 10,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,77; 1,15]; p=0,5223).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 73 Ereignisse (19,8 %) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (23,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,69 [0,50; 0,94]; p=0,0197).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 147 Ereignisse (39,9 %) und im Kontrollarm 162 Ereignisse (43,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,02 Monate im Behandlungsarm und 17,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,68 [0,54; 0,84]; p=0,0006).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 226 Ereignisse (61,4 %) und im Kontrollarm 218 Ereignisse (59,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,86 Monate im Behandlungsarm und 4,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,71; 1,04]; p=0,1269).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 148 Ereignisse (40,2 %) und im Kontrollarm 140 Ereignisse (37,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,01 Monate im Behandlungsarm und 30,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,73; 1,16]; p=0,4642).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 168 Ereignisse (45,7 %) und im Kontrollarm 170 Ereignisse (46,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,20 Monate im Behandlungsarm und 15,74 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,79 [0,64; 0,98]; p=0,0364).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 184 Ereignisse (50,0 %) und im Kontrollarm 166 Ereignisse (45,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,92 Monate im Behandlungsarm und 16,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,76; 1,16]; p=0,5501).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 149 Ereignisse (40,5 %) und im Kontrollarm 155 Ereignisse (42,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 34,43 Monate im Behandlungsarm und 26,02 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,64; 1,01]; p=0,0593).

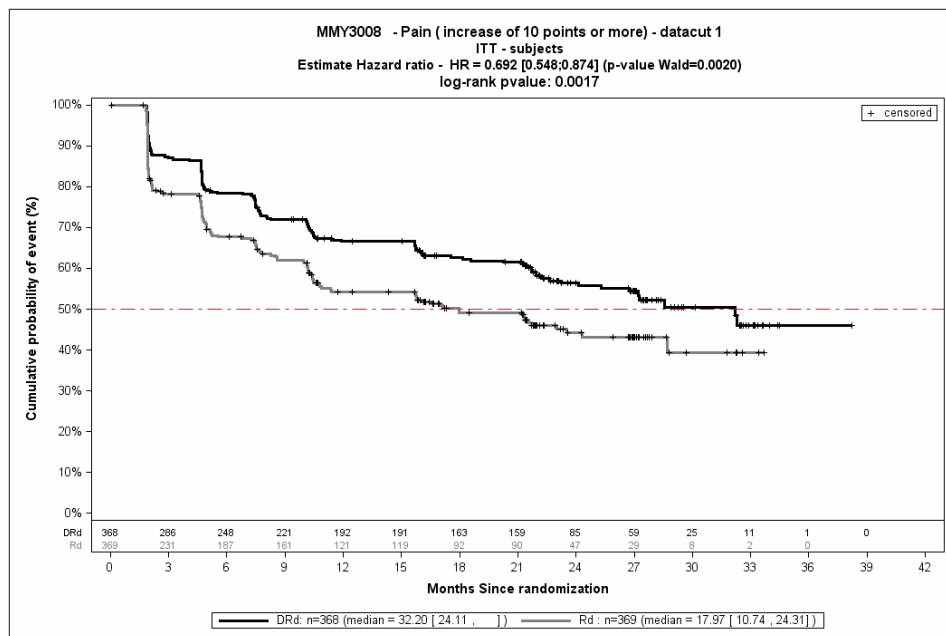
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 174 Ereignisse (47,3 %) und im Kontrollarm 167 Ereignisse (45,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,68 Monate im Behandlungsarm und 16,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,70; 1,07]; p=0,1814).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 227 Ereignisse (61,7 %) und im Kontrollarm 196 Ereignisse (53,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,43 [1,06; 1,92]; p=0,0222), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,03; 1,31]; p=0,0183) und die Risikodifferenz (RD=8,50 % [1,50 %; 15,60 %]; p=0,0176) signifikante Unterschiede.

Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 15,70 Monate im Behandlungsarm und 10,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,81; 1,19]; p=0,8454).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 80 Ereignisse (21,7 %) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (25,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 39,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,70 [0,52; 0,95]; p=0,0213).

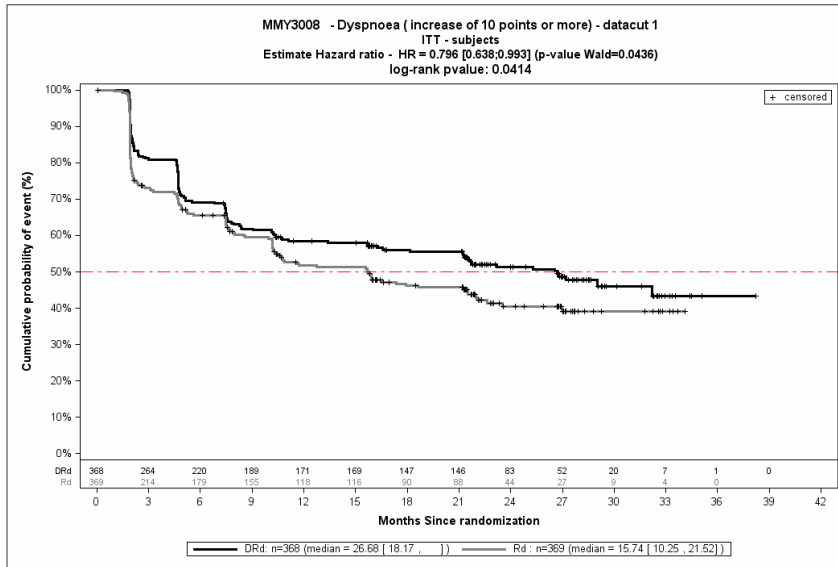
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-31 und Abbildung 4-34, für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10 für den 1. und 2. Datenschnitt in Abbildung 4-32 und Abbildung 4-35 und für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 für den 1. und 2. Datenschnitt in Abbildung 4-33 und Abbildung 4-36. Alle anderen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

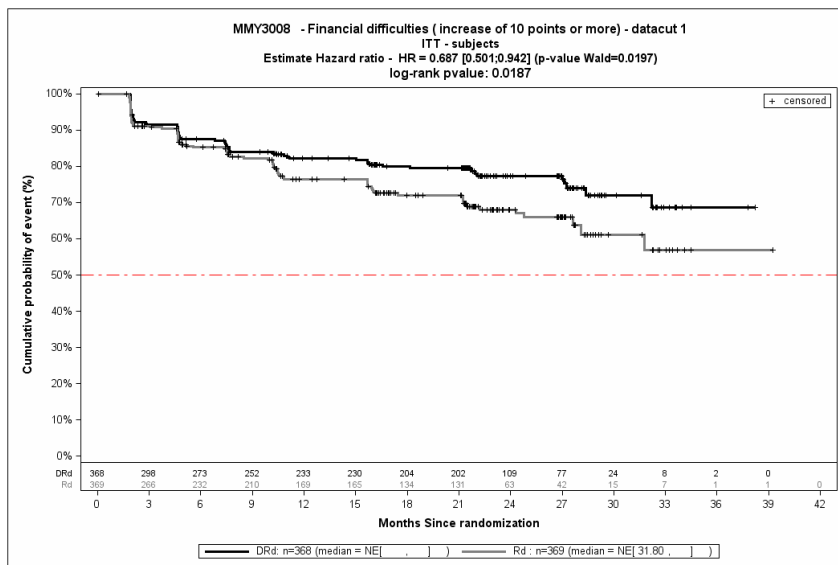
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

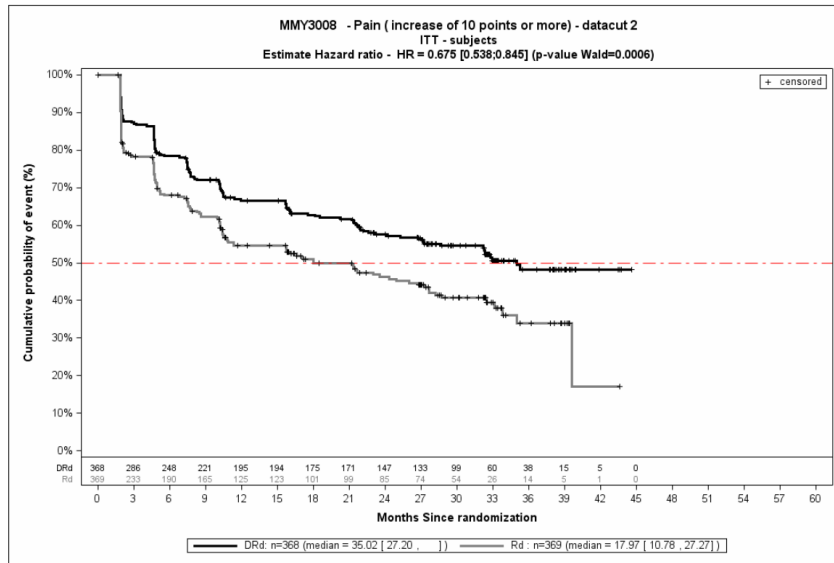
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

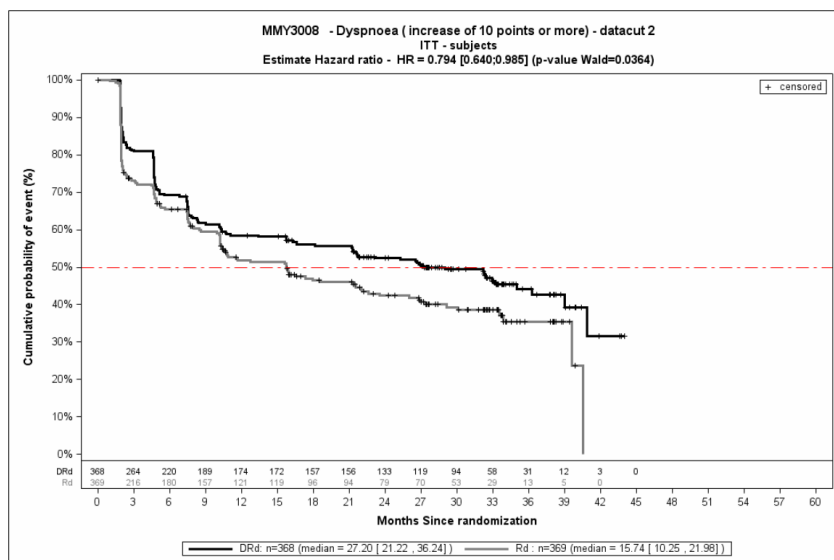
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

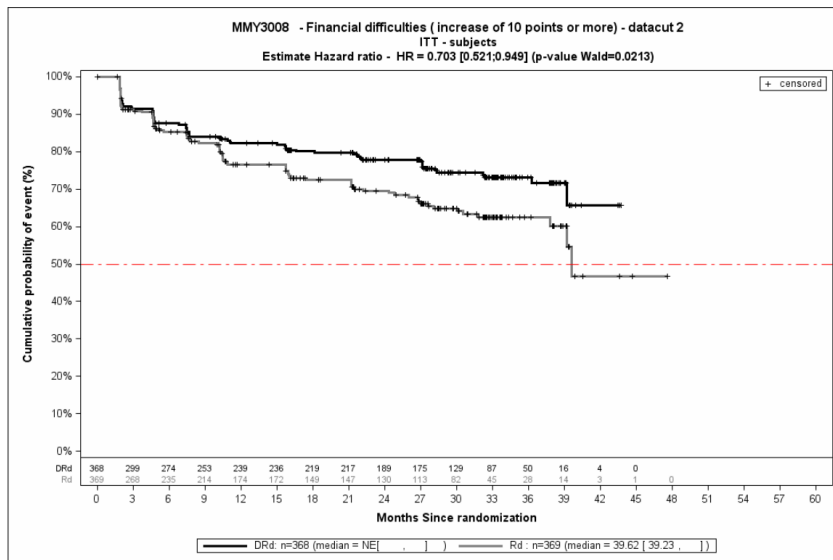
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	214/350 (61,1 %)	3,75 [3,06; 5,58]	210/356 (59,0 %)	4,47 [3,12; 5,72]	1,09 [0,81; 1,48] p=0,6256	1,04 [0,92; 1,17] p=0,5723	2,10 % [-5,10 %; 9,30 %] p=0,5722	0,94 [0,77; 1,14] p=0,4992
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	230/350 (65,7 %)	5,58 [4,14; 5,78]	213/356 (59,8 %)	5,78 [4,43; 6,28]	1,29 [0,95; 1,75] p=0,1269	1,10 [0,98; 1,23] p=0,1089	5,80 % [-1,30 %; 12,90 %] p=0,1071	1,02 [0,85; 1,24] p=0,8128
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	52/350 (14,9 %)	NA [NA; NA]	58/356 (16,3 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,60; 1,34] p=0,6544	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5815	-1,50 % [-6,90 %; 3,90 %] p=0,5824	0,82 [0,56; 1,19] p=0,2912
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	109/350 (31,1 %)	NA [NA; NA]	105/356 (29,5 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,78; 1,48] p=0,7155	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6557	1,50 % [-5,30 %; 8,30 %] p=0,6559	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4724
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	150/350 (42,9 %)	17,12 [8,54; 39,20]	135/356 (37,9 %)	19,68 [9,17; NA]	1,22 [0,90; 1,64] p=0,2188	1,13 [0,94; 1,35] p=0,1917	4,80 % [-2,50 %; 12,10 %] p=0,1952	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8233

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	126/350 (36,0 %)	NA [22,11; NA]	123/356 (34,6 %)	NA [11,14; NA]	1,06 [0,78; 1,45] p=0,7498	1,04 [0,85; 1,27] p=0,6911	1,40 % [-5,60 %; 8,50 %] p=0,6911	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2920
<i>Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	113/350 (32,3 %)	NA [NA; NA]	98/356 (27,5 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1988	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1719	4,70 % [-2,00 %; 11,50 %] p=0,1696	1,14 [0,86; 1,49] p=0,3617
<i>Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	39/350 (11,1 %)	NA [NA; NA]	40/356 (11,2 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,62; 1,57] p=1,0000	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9429	-0,20 % [-4,80 %; 4,50 %] p=0,9428	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5284
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	92/350 (26,3 %)	NA [NA; NA]	85/356 (23,9 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,81; 1,60] p=0,5067	1,10 [0,85; 1,43] p=0,4529	2,40 % [-4,00 %; 8,90 %] p=0,4562	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8253

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 214 Ereignisse (61,1 %) und im Kontrollarm 210 Ereignisse (59,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,75 Monate im Behandlungsarm und 4,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,77; 1,14]; p=0,4992).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 230 Ereignisse (65,7 %) und im Kontrollarm 213 Ereignisse (59,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,58 Monate im Behandlungsarm und 5,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,85; 1,24]; p=0,8128).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 52 Ereignisse (14,9 %) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (16,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,56; 1,19]; p=0,2912).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 109 Ereignisse (31,1 %) und im Kontrollarm 105 Ereignisse (29,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,69; 1,19]; p=0,4724).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 150 Ereignisse (42,9 %) und im Kontrollarm 135 Ereignisse (37,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,12 Monate im Behandlungsarm und 19,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,81; 1,30]; p=0,8233).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 126 Ereignisse (36,0 %) und im Kontrollarm 123 Ereignisse (34,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,68; 1,12]; p=0,2920).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 113 Ereignisse (32,3 %) und im Kontrollarm 98 Ereignisse (27,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,86; 1,49]; p=0,3617).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (11,1 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (11,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,56; 1,35]; p=0,5284).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (26,3 %) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (23,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,72; 1,30]; p=0,8253).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	127/350 (36,3 %)	39,72 [28,16; NA]	129/356 (36,2 %)	28,52 [18,00; 38,14]	1,01 [0,74; 1,37] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9693	0,10 % [-7,00 %; 7,20 %] p=0,9693	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0795
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	139/350 (39,7 %)	33,22 [22,57; 45,93]	151/356 (42,4 %)	17,05 [10,81; 22,60]	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5555	0,94 [0,79; 1,12] p=0,5053	-2,50 % [-9,70 %; 4,80 %] p=0,5063	0,75 [0,59; 0,95] p=0,0188
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	115/350 (32,9 %)	NA [39,72; NA]	112/356 (31,5 %)	34,83 [27,66; NA]	1,07 [0,78; 1,46] p=0,7515	1,04 [0,84; 1,29] p=0,6912	1,40 % [-5,50 %; 8,30 %] p=0,6911	0,85 [0,66; 1,11] p=0,2427
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	127/350 (36,3 %)	39,72 [31,31; 50,27]	112/356 (31,5 %)	34,83 [27,30; NA]	1,25 [0,91; 1,70] p=0,1933	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1678	4,90 % [-2,10 %; 11,90 %] p=0,1672	0,97 [0,75; 1,25] p=0,7945
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	138/350 (39,4 %)	32,72 [22,80; NA]	126/356 (35,4 %)	28,52 [17,74; NA]	1,19 [0,87; 1,61] p=0,3089	1,11 [0,92; 1,35] p=0,2738	4,00 % [-3,10 %; 11,10 %] p=0,2712	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3523

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	124/350 (35,4 %)	NA [28,12; NA]	109/356 (30,6 %)	34,59 [27,53; NA]	1,25 [0,91; 1,71] p=0,1845	1,16 [0,94; 1,44] p=0,1597	5,00 % [-2,00 %; 11,90 %] p=0,1602	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9533
<i>Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	116/350 (33,1 %)	NA [35,65; NA]	109/356 (30,6 %)	37,68 [28,22; NA]	1,13 [0,82; 1,54] p=0,5022	1,09 [0,87; 1,35] p=0,4526	2,60 % [-4,30 %; 9,60 %] p=0,4558	0,88 [0,67; 1,14] p=0,3295
<i>Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	110/350 (31,4 %)	44,68 [38,47; NA]	97/356 (27,2 %)	NA [28,09; NA]	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2565	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2238	4,20 % [-2,50 %; 10,90 %] p=0,2227	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5988
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	121/350 (34,6 %)	43,99 [31,57; NA]	115/356 (32,3 %)	32,85 [23,75; NA]	1,10 [0,81; 1,51] p=0,5924	1,07 [0,87; 1,31] p=0,5388	2,20 % [-4,70 %; 9,10 %] p=0,5365	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2519

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 127 Ereignisse (36,3 %) und im Kontrollarm 129 Ereignisse (36,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 39,72 Monate im Behandlungsarm und 28,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,62; 1,03]; p=0,0795).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 139 Ereignisse (39,7 %) und im Kontrollarm 151 Ereignisse (42,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 33,22 Monate im Behandlungsarm und 17,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,75 [0,59; 0,95]; p=0,0188).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 115 Ereignisse (32,9 %) und im Kontrollarm 112 Ereignisse (31,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 34,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,66; 1,11]; p=0,2427).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 127 Ereignisse (36,3 %) und im Kontrollarm 112 Ereignisse (31,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 39,72 Monate im Behandlungsarm und 34,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,75; 1,25]; p=0,7945).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 138 Ereignisse (39,4 %) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (35,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,72 Monate im Behandlungsarm und 28,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,69; 1,14]; p=0,3523).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 124 Ereignisse (35,4 %) und im Kontrollarm 109 Ereignisse (30,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt

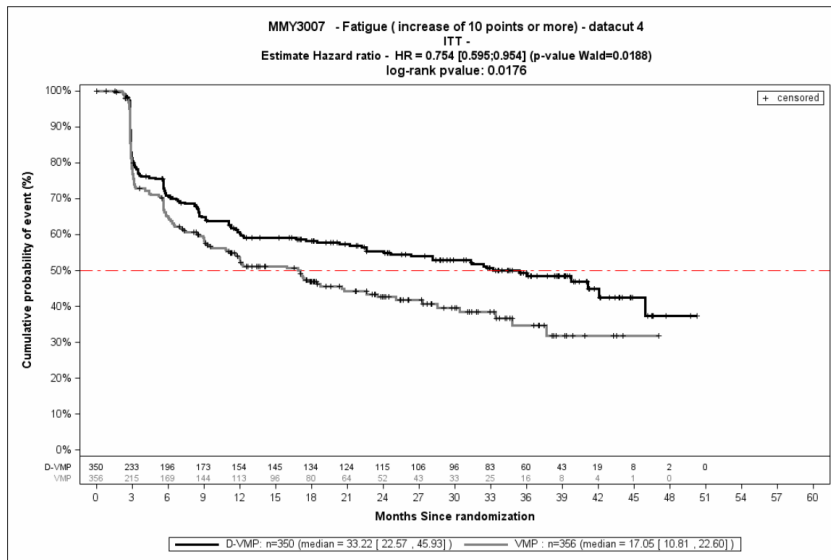
34,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,76; 1,29]; p=0,9533).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 116 Ereignisse (33,1 %) und im Kontrollarm 109 Ereignisse (30,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 37,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,67; 1,14]; p=0,3295).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 110 Ereignisse (31,4 %) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (27,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,68 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,70; 1,23]; p=0,5988).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 121 Ereignisse (34,6 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (32,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 43,99 Monate im Behandlungsarm und 32,85 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,66; 1,11]; p=0,2519).

Die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Fatigue Verschlechterung* \geq MCID 10 für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt ist in Abbildung 4-31 dargestellt. Alle anderen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 für den 4. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.



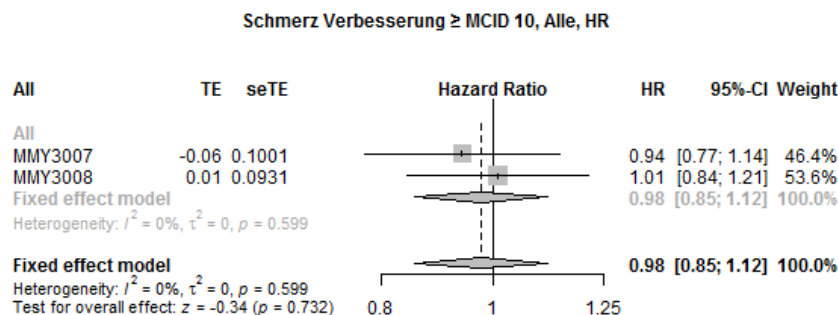
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

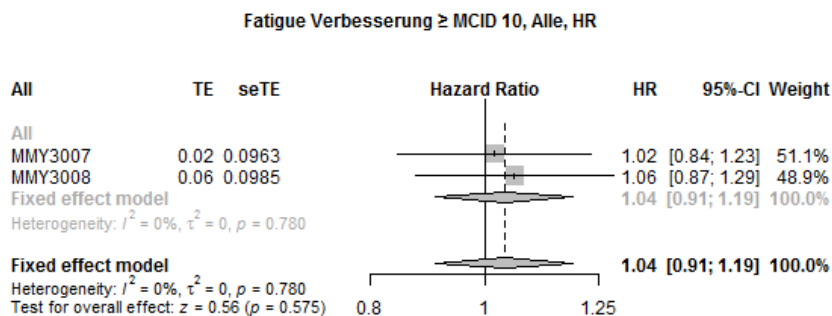
Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-38: Metaanalyse für *Schmerz Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,599$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-38 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,98 [0,85; 1,12] ($p=0,732$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

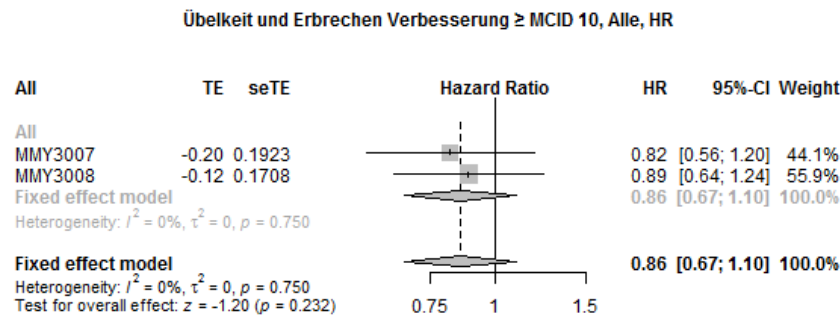


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-39: Metaanalyse für *Fatigue Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,780$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-39 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein

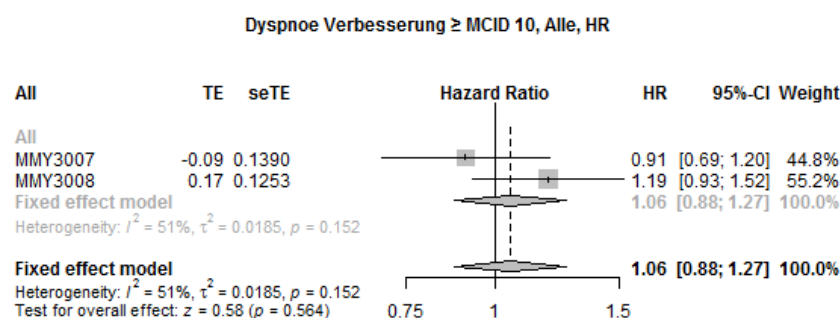
Hazard Ratio von 1,04 [0,91; 1,19] ($p=0,575$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-40: Metaanalyse für *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

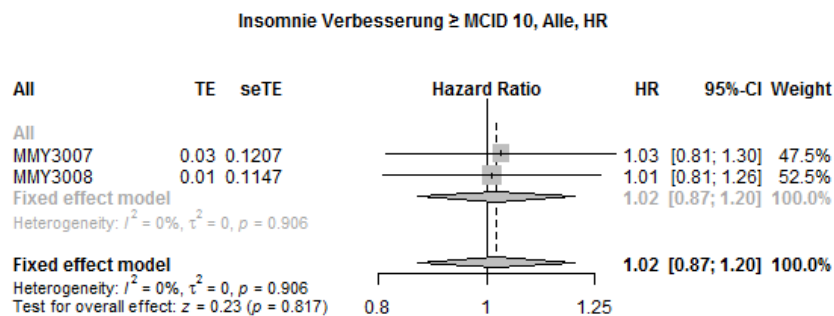
Für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,750$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-40 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,86 [0,67; 1,10] ($p=0,232$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-41: Metaanalyse für *Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

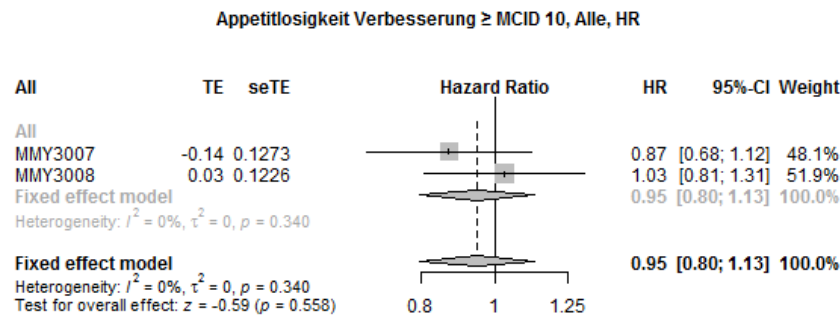
Für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung* \geq MCID 10 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,152$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-41 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,06 [0,88; 1,27] ($p=0,564$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-42: Metaanalyse für *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

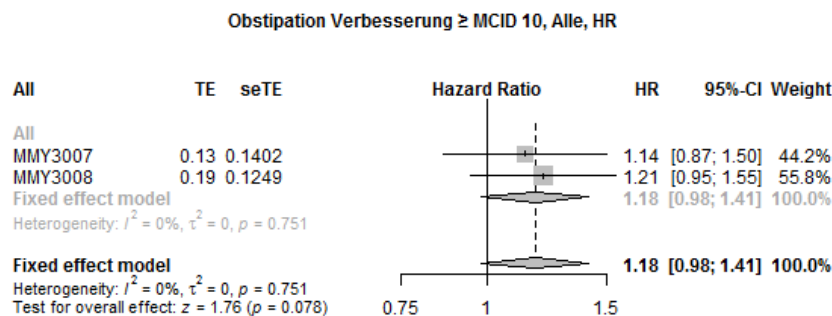
Für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,906$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-42 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,02 [0,87; 1,20] ($p=0,817$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-43: Metaanalyse für *Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,340$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-43 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,95 [0,80; 1,13] ($p=0,558$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

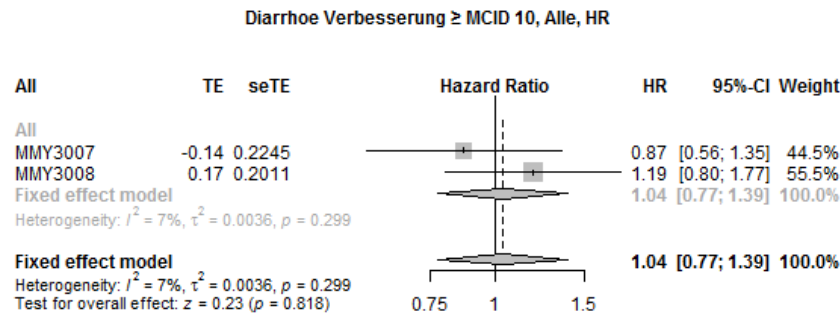


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-44: Metaanalyse für *Obstipation Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,751$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-44 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein

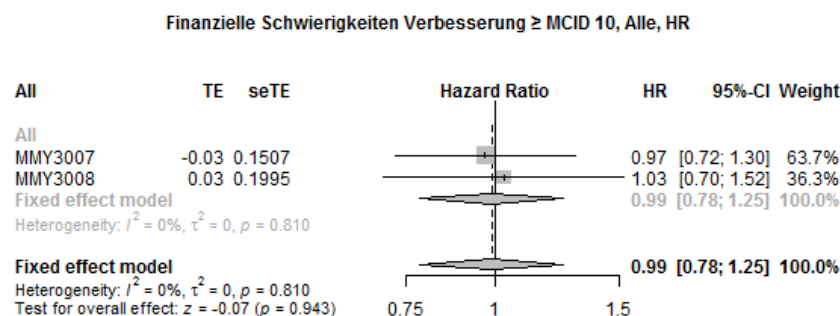
Hazard Ratio von 1,18 [0,98; 1,41] ($p=0,078$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-45: Metaanalyse für *Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

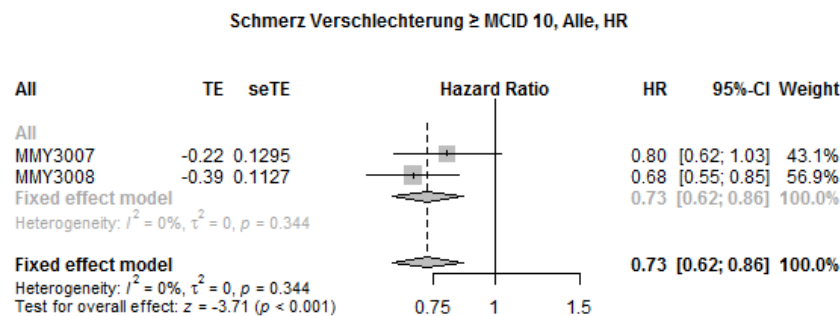
Für den Endpunkt Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,299$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-45 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,04 [0,77; 1,39] ($p=0,818$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-46: Metaanalyse für *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

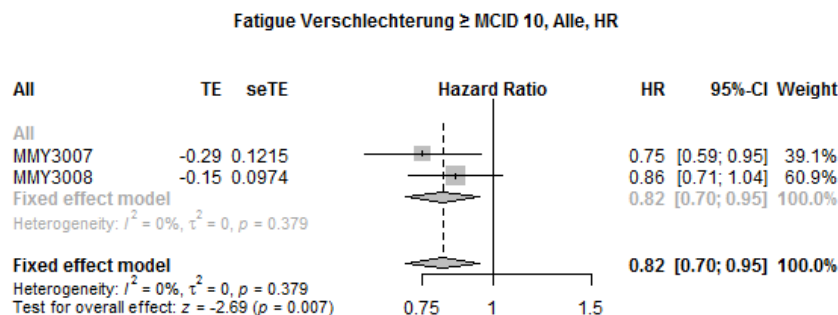
Für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,810$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-46 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,99 [0,78; 1,25] ($p=0,943$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-47: Metaanalyse für *Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

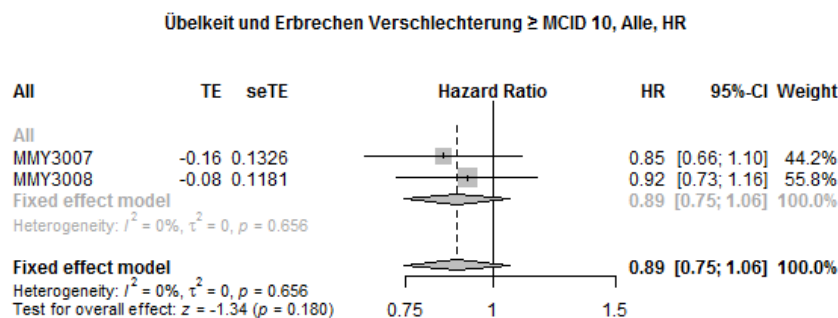
Für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,344$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-47 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,73 [0,62; 0,86] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-48: Metaanalyse für *Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,379$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-48 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,82 [0,70; 0,95] ($p=0,007$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

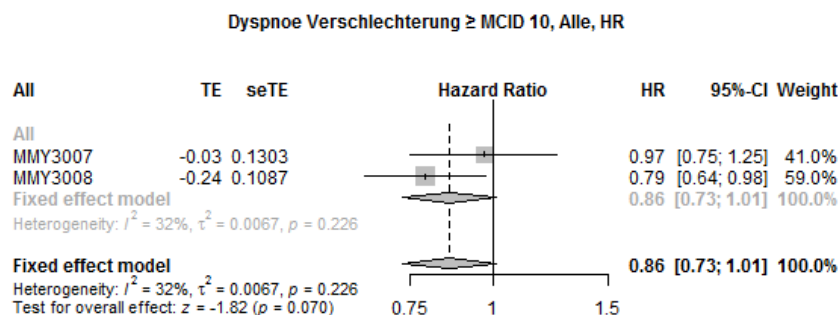


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-49: Metaanalyse für *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,656$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-49 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen

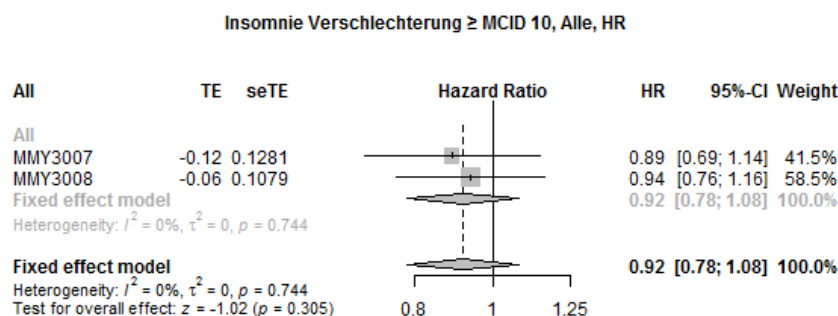
Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,89 [0,75; 1,06] ($p=0,180$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-50: Metaanalyse für *Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

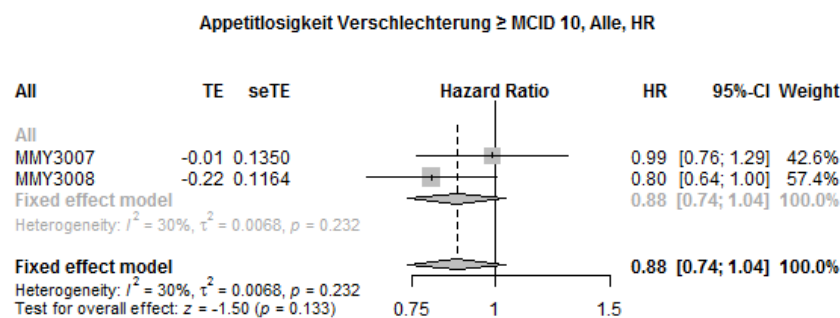
Für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,226$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-50 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,86 [0,73; 1,01] ($p=0,070$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-51: Metaanalyse für *Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

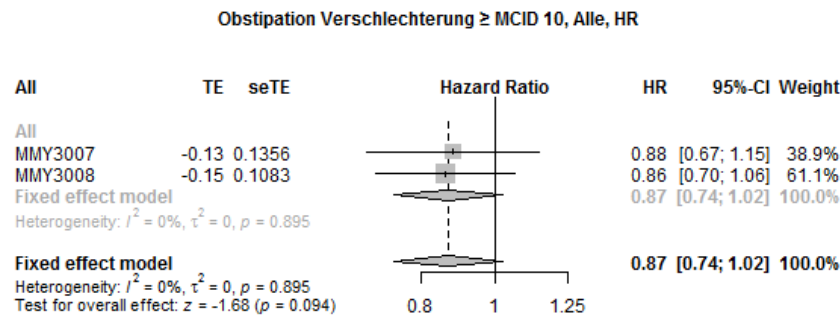
Für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung* \geq MCID 10 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,744$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-51 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,92 [0,78; 1,08] ($p=0,305$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-52: Metaanalyse für *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

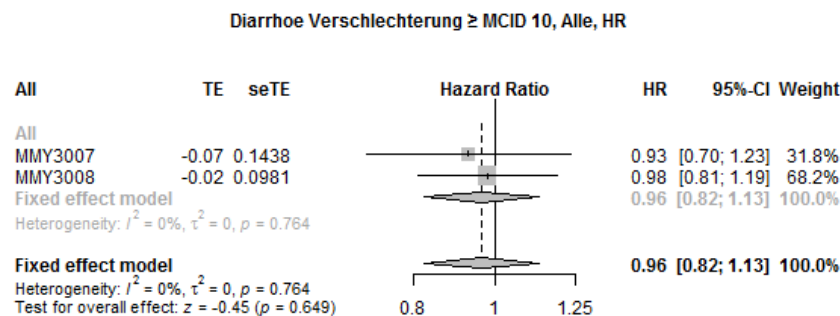
Für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,232$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-52 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,88 [0,74; 1,04] ($p=0,133$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-53: Metaanalyse für *Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,895$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-53 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,87 [0,74; 1,02] ($p=0,094$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

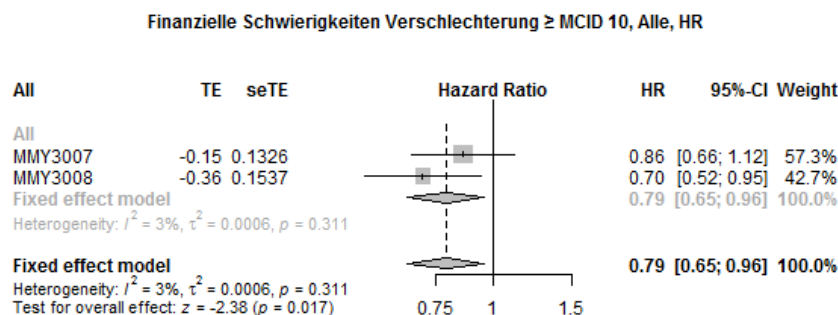


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-54: Metaanalyse für *Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,764$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-54 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein

Hazard Ratio von 0,96 [0,82; 1,13] ($p=0,649$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-55: Metaanalyse für *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,311$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-55 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,79 [0,65; 0,96] ($p=0,017$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
MAIA	Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der

Studie	Operationalisierung
	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (50) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen: Eine höhere Punktzahl im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019
ALCYONE	<p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>„Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (50) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen: Eine höhere Punktezahl im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 4. Datenschnitt: 24.06.2019</p>
	<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).</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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 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
MAIA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die sonstigen verzerrenden Aspekte werden für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE separat betrachtet.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der

Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 310 Studienteilnehmer (84,0 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote oberhalb von 70 %, im Rd-Arm sinkt die Rücklaufquote zu diesem Zeitpunkt unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern

unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate,) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,68 Monate, Rd: 17,25 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 28,16 Monate, Rd: 21,85 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EORTC QLQ-C30 nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 bei der Ableitung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 bei der Ableitung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ALCYONE dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 292 Studienteilnehmer (83,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 280 Studienteilnehmer (78,7 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 31,03 Monate, VMP: 17,25 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: $128/200=64,0\%$, VMP: $47/118=39,8\%$) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen 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 4-77: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10								
MAIA	194/368 (52,7 %)	8,05 [5,13; 10,64]	179/369 (48,5 %)	7,46 [4,89; 10,15]	1,18 [0,89; 1,58] p=0,2859	1,09 [0,94; 1,25] p=0,2541	4,20 % [-3,00 %; 11,40 %] p=0,2527	0,94 [0,77; 1,16] p=0,5668
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
MAIA	183/368 (49,7 %)	10,41 [5,45; 21,62]	151/369 (40,9 %)	15,61 [7,59; NA]	1,43 [1,07; 1,92] p=0,0204	1,21 [1,04; 1,42] p=0,0169	8,80 % [1,60 %; 15,90 %] p=0,0159	1,10 [0,88; 1,36] p=0,4014
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10								
MAIA	194/368 (52,7 %)	10,15 [5,13; 12,48]	168/369 (45,5 %)	7,92 [5,03; 15,87]	1,34 [1,00; 1,80] p=0,0573	1,16 [1,00; 1,34] p=0,0485	7,20 % [0,10 %; 14,40 %] p=0,0471	1,00 [0,81; 1,23] p=0,9734
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
MAIA	173/368 (47,0 %)	16,16 [10,15; 26,74]	157/369 (42,5 %)	10,61 [7,39; 28,39]	1,20 [0,90; 1,61] p=0,2462	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2177	4,50 % [-2,60 %; 11,70 %] p=0,2148	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3438
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
MAIA	133/368 (36,1 %)	NA [NA; NA]	127/369 (34,4 %)	NA [23,75; NA]	1,08 [0,80; 1,45] p=0,6815	1,05 [0,86; 1,28] p=0,6263	1,70 % [-5,30 %; 8,70 %] p=0,6287	0,90 [0,70; 1,14] p=0,3784

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	167/368 (45,4 %)	16,85 [8,44; NA]	142/369 (38,5 %)	28,16 [7,92; NA]	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0675	1,18 [0,99; 1,40] p=0,0573	7,00 % [-0,20 %; 14,10 %] p=0,0562	1,05 [0,83; 1,31] p=0,6964
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	203/368 (55,2 %)	8,15 [5,13; 10,64]	186/369 (50,4 %)	7,46 [4,89; 10,15]	1,21 [0,91; 1,62] p=0,2232	1,09 [0,95; 1,25] p=0,1966	4,70 % [-2,40 %; 11,90 %] p=0,1947	0,95 [0,78; 1,16] p=0,5950
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	184/368 (50,0 %)	10,41 [5,45; 21,62]	153/369 (41,5 %)	15,61 [7,59; NA]	1,41 [1,06; 1,89] p=0,0251	1,20 [1,03; 1,41] p=0,0208	8,50 % [1,40 %; 15,60 %] p=0,0197	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3761
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	199/368 (54,1 %)	10,15 [5,22; 12,98]	174/369 (47,2 %)	7,92 [5,03; 15,87]	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0669	1,15 [1,00; 1,32] p=0,0568	7,00 % [-0,20 %; 14,10 %] p=0,0553	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9425
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	175/368 (47,6 %)	16,39 [10,19; 28,45]	160/369 (43,4 %)	10,61 [7,39; 32,46]	1,19 [0,89; 1,59] p=0,2764	1,10 [0,94; 1,29] p=0,2453	4,30 % [-2,90 %; 11,40 %] p=0,2427	0,89 [0,72; 1,11] p=0,2989
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
MAIA	136/368 (37,0 %)	NA [37,81; NA]	129/369 (35,0 %)	NA [24,25; NA]	1,09 [0,81; 1,47] p=0,6261	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5732	2,00 % [-5,00 %; 9,00 %] p=0,5754	0,90 [0,70; 1,14] p=0,3837

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	168/368 (45,7 %)	16,85 [8,44; NA]	144/369 (39,0 %)	28,98 [8,08; NA]	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0799	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0682	6,70 % [-0,50 %; 13,80 %] p=0,0671	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7179
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 194 Ereignisse (52,7 %) und im Kontrollarm 179 Ereignisse (48,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,05 Monate im Behandlungsarm und 7,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,77; 1,16]; p=0,5668).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 183 Ereignisse (49,7 %) und im Kontrollarm 151 Ereignisse (40,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,43 [1,07; 1,92]; p=0,0204), das Relative Risiko (RR=1,21 [1,04; 1,42]; p=0,0169) und die Risikodifferenz (RD=8,80 % [1,60 %; 15,90 %]; p=0,0159) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,41 Monate im Behandlungsarm und 15,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,88; 1,36]; p=0,4014).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 194 Ereignisse (52,7 %) und im Kontrollarm 168 Ereignisse (45,5 %). Für das Relative Risiko (RR=1,16 [1,00; 1,34]; p=0,0485) und die Risikodifferenz (RD=7,20 % [0,10 %; 14,40 %]; p=0,0471) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,15 Monate im Behandlungsarm und 7,92 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,81; 1,23]; p=0,9734).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 173 Ereignisse (47,0 %) und im Kontrollarm 157 Ereignisse (42,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,16 Monate im Behandlungsarm und 10,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,72; 1,12]; p=0,3438).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 133 Ereignisse (36,1 %) und im Kontrollarm 127 Ereignisse (34,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,70; 1,14]; p=0,3784).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 167 Ereignisse (45,4 %) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (38,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz

ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,85 Monate im Behandlungsarm und 28,16 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,83; 1,31]; p=0,6964).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 203 Ereignisse (55,2 %) und im Kontrollarm 186 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,15 Monate im Behandlungsarm und 7,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,78; 1,16]; p=0,5950).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 184 Ereignisse (50,0 %) und im Kontrollarm 153 Ereignisse (41,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,41 [1,06; 1,89]; p=0,0251), das Relative Risiko (RR=1,20 [1,03; 1,41]; p=0,0208) und die Risikodifferenz (RD=8,50 % [1,40 %; 15,60 %]; p=0,0197) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,41 Monate im Behandlungsarm und 15,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,89; 1,37]; p=0,3761).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 199 Ereignisse (54,1 %) und im Kontrollarm 174 Ereignisse (47,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,15 Monate im Behandlungsarm und 7,92 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,81; 1,22]; p=0,9425).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 175 Ereignisse (47,6 %) und im Kontrollarm 160 Ereignisse (43,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,39 Monate im Behandlungsarm und 10,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,72; 1,11]; p=0,2989).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 136 Ereignisse (37,0 %) und im Kontrollarm 129 Ereignisse (35,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,70; 1,14]; p=0,3837).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 168 Ereignisse (45,7 %) und im Kontrollarm 144 Ereignisse (39,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,85 Monate im Behandlungsarm und 28,98 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,83; 1,30]; p=0,7179).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität –EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI (Monate)^b	OR [95 %-KI p-Wert^c	RR [95 %-KI p-Wert^c	RD [95 %-KI p-Wert^c	HR [95 %-KI p-Wert^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10								
MAIA	161/368 (43,8 %)	22,47 [17,41; 32,20]	151/369 (40,9 %)	21,22 [10,88; 24,31]	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4798	1,07 [0,91; 1,26] p=0,4346	2,80 % [-4,20 %; 9,90 %] p=0,4323	0,88 [0,70; 1,10] p=0,2574
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10								
MAIA	142/368 (38,6 %)	NA [26,74; NA]	146/369 (39,6 %)	21,29 [12,75; NA]	0,95 [0,71; 1,29] p=0,8163	0,97 [0,81; 1,16] p=0,7580	-1,10 % [-8,10 %; 5,90 %] p=0,7574	0,80 [0,63; 1,01] p=0,0568
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10								
MAIA	192/368 (52,2 %)	10,22 [7,33; 16,39]	181/369 (49,1 %)	10,19 [6,80; 15,70]	1,13 [0,85; 1,52] p=0,4403	1,06 [0,92; 1,22] p=0,3978	3,10 % [-4,10 %; 10,20 %] p=0,3978	0,91 [0,74; 1,12] p=0,3869
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10								
MAIA	133/368 (36,1 %)	32,76 [32,20; NA]	131/369 (35,5 %)	22,96 [16,20; NA]	1,03 [0,76; 1,39] p=0,9299	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8687	0,60 % [-6,30 %; 7,50 %] p=0,8688	0,82 [0,65; 1,05] p=0,1167
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10								
MAIA	211/368 (57,3 %)	7,98 [7,42; 15,70]	183/369 (49,6 %)	10,15 [7,52; 11,56]	1,37 [1,02; 1,84] p=0,0415	1,16 [1,01; 1,32] p=0,0348	7,70 % [0,60 %; 14,80 %] p=0,0339	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7321

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	188/368 (51,1 %)	10,68 [7,49; 18,50]	187/369 (50,7 %)	7,52 [4,83; 10,41]	1,02 [0,76; 1,36] p=0,9768	1,01 [0,88; 1,16] p=0,9179	0,40 % [-6,80 %; 7,50 %] p=0,9176	0,84 [0,69; 1,03] p=0,0994
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	167/368 (45,4 %)	26,74 [17,51; NA]	160/369 (43,4 %)	21,26 [11,37; 27,66]	1,09 [0,81; 1,46] p=0,6301	1,05 [0,89; 1,23] p=0,5780	2,00 % [-5,00 %; 9,10 %] p=0,5759	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2006
<i>Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	147/368 (39,9 %)	NA [27,76; NA]	158/369 (42,8 %)	21,52 [12,75; 33,51]	0,88 [0,66; 1,19] p=0,4508	0,93 [0,78; 1,10] p=0,4072	-3,00 % [-10,10 %; 4,10 %] p=0,4058	0,76 [0,61; 0,95] p=0,0181
<i>Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	197/368 (53,5 %)	10,22 [7,33; 18,17]	189/369 (51,2 %)	10,19 [6,80; 15,70]	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5855	1,04 [0,91; 1,20] p=0,5356	2,30 % [-4,90 %; 9,40 %] p=0,5355	0,90 [0,73; 1,10] p=0,3012
<i>Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	140/368 (38,0 %)	NA [32,46; NA]	138/369 (37,4 %)	28,58 [16,53; 40,51]	1,03 [0,76; 1,39] p=0,9234	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8628	0,60 % [-6,30 %; 7,60 %] p=0,8631	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1397
<i>Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
MAIA	221/368 (60,1 %)	7,98 [7,42; 15,70]	193/369 (52,3 %)	10,15 [7,52; 11,56]	1,38 [1,03; 1,85] p=0,0392	1,15 [1,01; 1,30] p=0,0328	7,70 % [0,70 %; 14,80 %] p=0,0321	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6887

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
MAIA	196/368 (53,3 %)	10,68 [7,49; 21,19]	197/369 (53,4 %)	7,52 [4,83; 10,41]	0,99 [0,74; 1,33] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,14] p=0,9652	-0,20 % [-7,30 %; 7,00 %] p=0,9650	0,81 [0,66; 0,99] p=0,0380
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 161 Ereignisse (43,8 %) und im Kontrollarm 151 Ereignisse (40,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,47 Monate im Behandlungsarm und 21,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,70; 1,10]; p=0,2574).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 142 Ereignisse (38,6 %) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (39,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 21,29 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,63; 1,01]; p=0,0568).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 192 Ereignisse (52,2 %) und im Kontrollarm 181 Ereignisse (49,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,22 Monate im Behandlungsarm und 10,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,74; 1,12]; p=0,3869).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 133 Ereignisse (36,1 %) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (35,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,76 Monate im Behandlungsarm und 22,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,65; 1,05]; p=0,1167).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 211 Ereignisse (57,3 %) und im Kontrollarm 183 Ereignisse (49,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,37 [1,02; 1,84]; p=0,0415), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,01; 1,32]; p=0,0348) und die Risikodifferenz (RD=7,70 % [0,60 %; 14,80 %]; p=0,0339) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,98 Monate im Behandlungsarm und 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,79; 1,18]; p=0,7321).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 188 Ereignisse (51,1 %) und im Kontrollarm 187 Ereignisse (50,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die

mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,68 Monate im Behandlungsarm und 7,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,69; 1,03]; p=0,0994).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 167 Ereignisse (45,4 %) und im Kontrollarm 160 Ereignisse (43,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,74 Monate im Behandlungsarm und 21,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,70; 1,08]; p=0,2006).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 147 Ereignisse (39,9 %) und im Kontrollarm 158 Ereignisse (42,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 21,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,76 [0,61; 0,95]; p=0,0181).

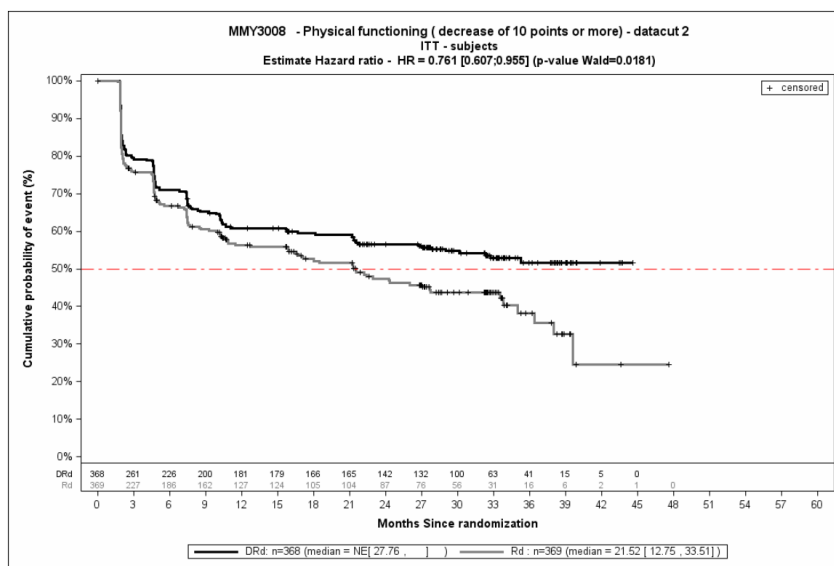
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 197 Ereignisse (53,5 %) und im Kontrollarm 189 Ereignisse (51,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,22 Monate im Behandlungsarm und 10,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,73; 1,10]; p=0,3012).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 140 Ereignisse (38,0 %) und im Kontrollarm 138 Ereignisse (37,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 28,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,66; 1,06]; p=0,1397).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 221 Ereignisse (60,1 %) und im Kontrollarm 193 Ereignisse (52,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,38 [1,03; 1,85]; p=0,0392), das Relative Risiko (RR=1,15 [1,01; 1,30]; p=0,0328) und die Risikodifferenz (RD=7,70 % [0,70 %; 14,80 %]; p=0,0321) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,98 Monate im Behandlungsarm und 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,79; 1,17]; p=0,6887).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 196 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 197 Ereignisse (53,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,68 Monate im Behandlungsarm und 7,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,81 [0,66; 0,99]; p=0,0380).

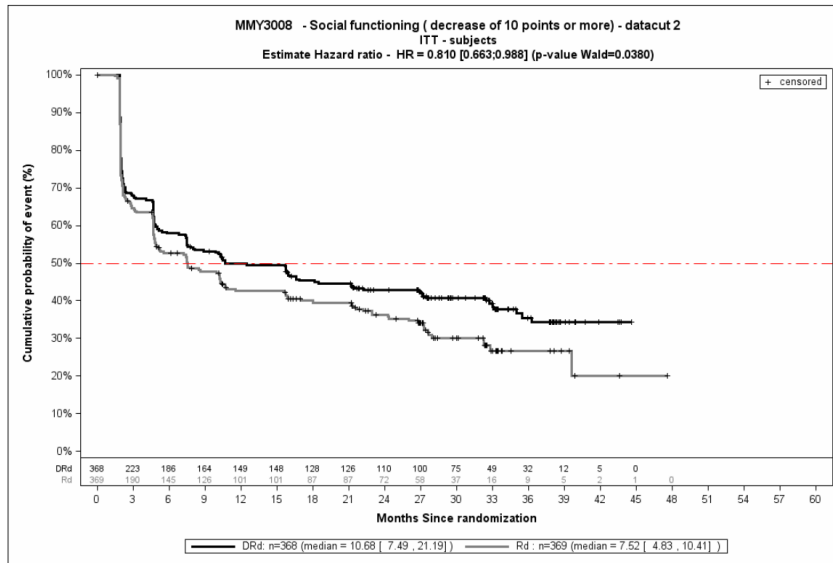
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-56 und für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt in Abbildung 4-57. Alle anderen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10* befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Not evaluable; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, 2. Datenschnitt



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung* $\geq MCID 10$, ITT-Population, 2. Datenschnitt

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität –EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10								
ALCYONE	226/350 (64,6 %)	5,68 [5,55; 6,57]	199/356 (55,9 %)	5,91 [5,65; 7,52]	1,44 [1,06; 1,94] p=0,0225	1,15 [1,02; 1,30] p=0,0184	8,60 % [1,40 %; 15,80 %] p=0,0188	1,08 [0,89; 1,32] p=0,4183
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
ALCYONE	204/350 (58,3 %)	5,65 [4,86; 6,14]	176/356 (49,4 %)	6,90 [5,82; 9,04]	1,42 [1,05; 1,91] p=0,0248	1,17 [1,02; 1,35] p=0,0205	8,70 % [1,40 %; 16,00 %] p=0,0202	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1805
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10								
ALCYONE	199/350 (56,9 %)	5,58 [3,55; 6,96]	178/356 (50,0 %)	6,93 [5,72; 10,35]	1,31 [0,97; 1,77] p=0,0867	1,13 [0,99; 1,30] p=0,0740	6,70 % [-0,60 %; 14,10 %] p=0,0722	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4807
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
ALCYONE	175/350 (50,0 %)	7,13 [5,72; 11,11]	177/356 (49,7 %)	7,26 [6,14; 9,27]	1,01 [0,75; 1,36] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9495	0,20 % [-7,10 %; 7,60 %] p=0,9496	0,90 [0,73; 1,12] p=0,3498
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
ALCYONE	143/350 (40,9 %)	30,06 [11,34; NA]	120/356 (33,7 %)	33,68 [12,98; NA]	1,36 [1,00; 1,85] p=0,0553	1,22 [1,00; 1,48] p=0,0463	7,30 % [0,10 %; 14,40 %] p=0,0461	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3700

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	180/350 (51,4 %)	6,96 [5,75; 9,13]	161/356 (45,2 %)	8,64 [6,24; 12,88]	1,28 [0,95; 1,72] p=0,1120	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0962	6,20 % [-1,10 %; 13,60 %] p=0,0973	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7387
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 226 Ereignisse (64,6 %) und im Kontrollarm 199 Ereignisse (55,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,44 [1,06; 1,94]; p=0,0225), das Relative Risiko (RR=1,15 [1,02; 1,30]; p=0,0184) und die Risikodifferenz (RD=8,60 % [1,40 %; 15,80 %]; p=0,0188) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,68 Monate im Behandlungsarm und 5,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,89; 1,32]; p=0,4183).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 204 Ereignisse (58,3 %) und im Kontrollarm 176 Ereignisse (49,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,42 [1,05; 1,91]; p=0,0248), das Relative Risiko (RR=1,17 [1,02; 1,35]; p=0,0205) und die Risikodifferenz (RD=8,70 % [1,40 %; 16,00 %]; p=0,0202) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,65 Monate im Behandlungsarm und 6,90 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,94; 1,41]; p=0,1805).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 199 Ereignisse (56,9 %) und im Kontrollarm 178 Ereignisse (50,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,58 Monate im Behandlungsarm und 6,93 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,88; 1,32]; p=0,4807).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 175 Ereignisse (50,0 %) und im Kontrollarm 177 Ereignisse (49,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,13 Monate im Behandlungsarm und 7,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,73; 1,12]; p=0,3498).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 143 Ereignisse (40,9 %) und im Kontrollarm 120 Ereignisse (33,7 %). Für das Relative Risiko (RR=1,22 [1,00; 1,48]; p=0,0463) und die Risikodifferenz (RD=7,30 % [0,10 %; 14,40 %]; p=0,0461) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 30,06 Monate im Behandlungsarm und 33,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,88; 1,43]; p=0,3700).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 180 Ereignisse (51,4 %) und im Kontrollarm 161 Ereignisse (45,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,96 Monate im Behandlungsarm und 8,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,84; 1,29]; p=0,7387).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI (Monate)^b	OR [95 %-KI p-Wert^c	RR [95 %-KI p-Wert^c	RD [95 %-KI p-Wert^c	HR [95 %-KI p-Wert^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10</i>								
ALCYONE	109/350 (31,1 %)	NA [39,29; NA]	115/356 (32,3 %)	35,52 [28,52; NA]	0,95 [0,69; 1,31] p=0,8245	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7613	-1,00 % [-7,80 %; 5,70 %] p=0,7603	0,79 [0,60; 1,03] p=0,0795
<i>Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i>								
ALCYONE	108/350 (30,9 %)	NA [39,72; NA]	113/356 (31,7 %)	34,83 [23,29; NA]	0,97 [0,70; 1,33] p=0,9073	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8428	-0,70 % [-7,50 %; 6,10 %] p=0,8435	0,79 [0,60; 1,03] p=0,0848
<i>Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10</i>								
ALCYONE	140/350 (40,0 %)	32,10 [24,64; NA]	139/356 (39,0 %)	24,61 [12,19; 34,83]	1,05 [0,77; 1,42] p=0,8299	1,03 [0,86; 1,23] p=0,7700	1,10 % [-6,10 %; 8,20 %] p=0,7697	0,87 [0,68; 1,10] p=0,2459
<i>Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i>								
ALCYONE	100/350 (28,6 %)	NA [NA; NA]	92/356 (25,8 %)	NA [34,83; NA]	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4629	1,11 [0,87; 1,41] p=0,4132	2,70 % [-3,80 %; 9,30 %] p=0,4130	0,90 [0,67; 1,20] p=0,4612
<i>Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i>								
ALCYONE	168/350 (48,0 %)	17,84 [10,94; 27,27]	155/356 (43,5 %)	16,62 [11,34; 23,59]	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2450	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2158	4,60 % [-2,70 %; 11,90 %] p=0,2156	0,97 [0,77; 1,22] p=0,8028

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<i>Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	132/350 (37,7 %)	39,72 [21,95; NA]	128/356 (36,0 %)	31,64 [17,05; 34,83]	1,08 [0,79; 1,46] p=0,6875	1,05 [0,86; 1,27] p=0,6312	1,70 % [-5,40 %; 8,90 %] p=0,6327	0,90 [0,71; 1,16] p=0,4170
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (31,1 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (32,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 35,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,60; 1,03]; p=0,0795).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (30,9 %) und im Kontrollarm 113 Ereignisse (31,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 34,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,60; 1,03]; p=0,0848).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 140 Ereignisse (40,0 %) und im Kontrollarm 139 Ereignisse (39,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,10 Monate im Behandlungsarm und 24,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,68; 1,10]; p=0,2459).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 100 Ereignisse (28,6 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (25,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,67; 1,20]; p=0,4612).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 168 Ereignisse (48,0 %) und im Kontrollarm 155 Ereignisse (43,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,84 Monate im Behandlungsarm und 16,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,77; 1,22]; p=0,8028).

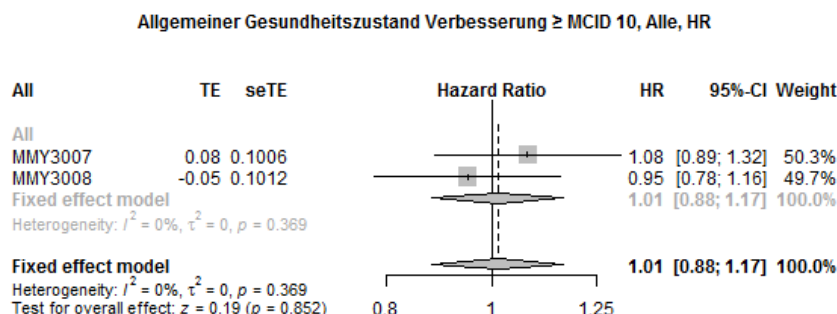
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 132 Ereignisse (37,7 %) und im Kontrollarm 128 Ereignisse (36,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 39,72 Monate im Behandlungsarm und 31,64 Monate im

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,71; 1,16]; p=0,4170).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.

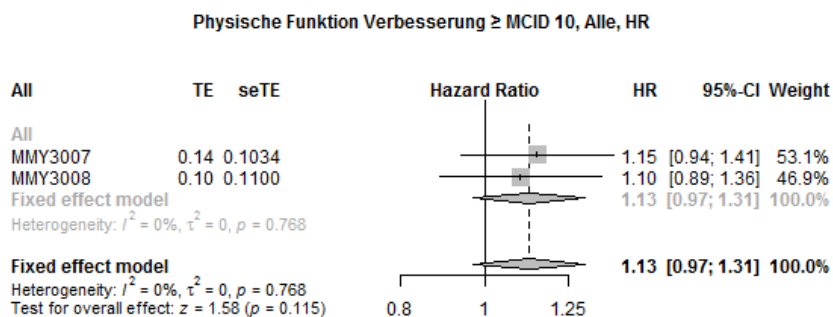


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-58: Metaanalyse für *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,369$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-58 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,01 [0,88; 1,17] ($p=0,852$). Die Übertragbarkeit auf den

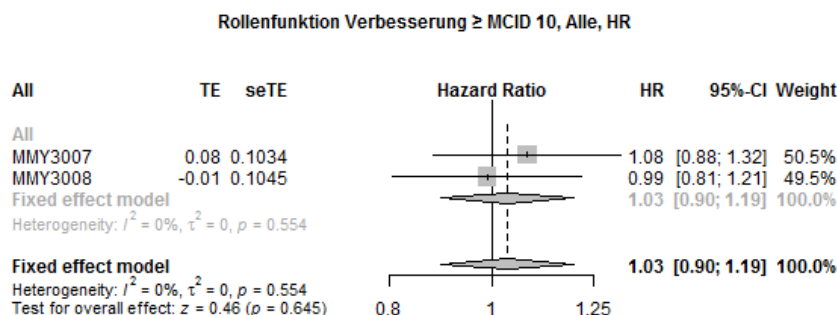
deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-59: Metaanalyse für *Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

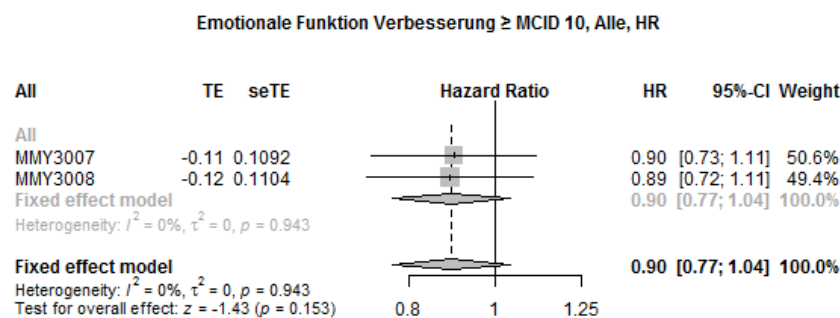
Für den Endpunkt *Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,768$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-59 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,13 [0,97; 1,31] ($p=0,115$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-60: Metaanalyse für *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

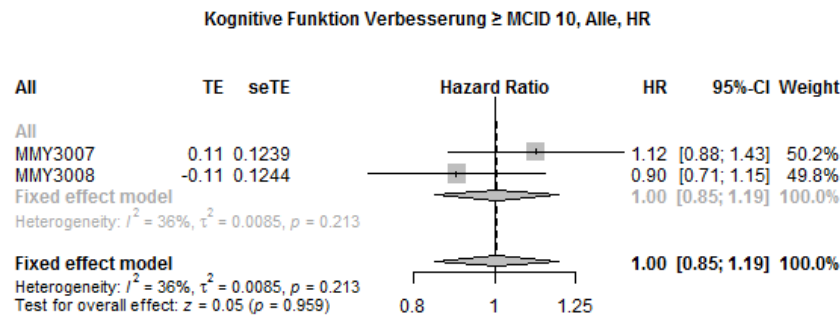
Für den Endpunkt *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,554$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-60 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,03 [0,90; 1,19] ($p=0,645$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-61: Metaanalyse für *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

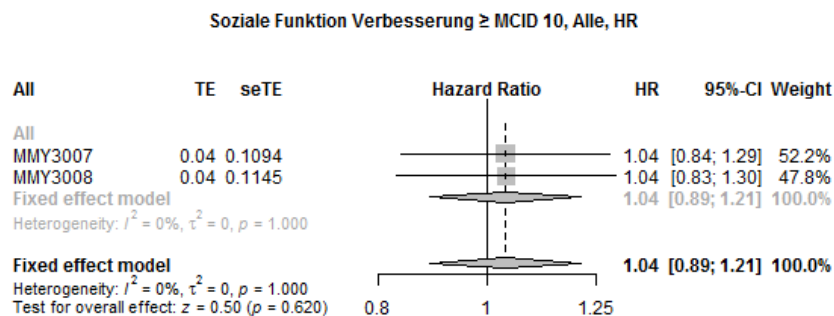
Für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,943$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-61 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,90 [0,77; 1,04] ($p=0,153$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-62: Metaanalyse für *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,213$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-62 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,00 [0,85; 1,19] ($p=0,959$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

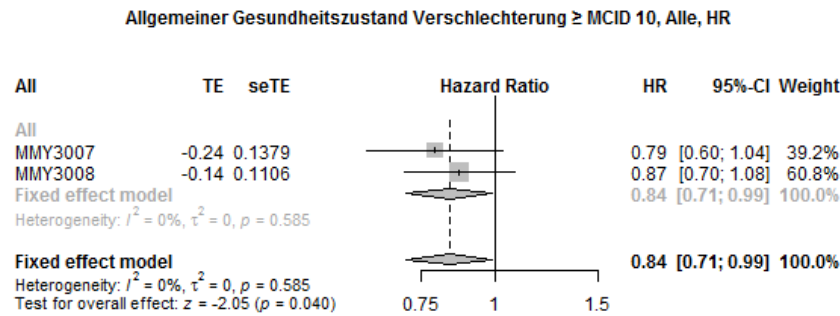


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-63: Metaanalyse für *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=1,000$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-63 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen

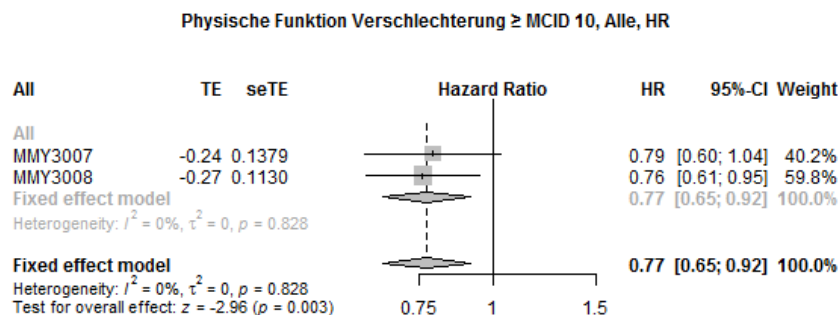
Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,04 [0,89; 1,21] ($p=0,620$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-64: Metaanalyse für *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

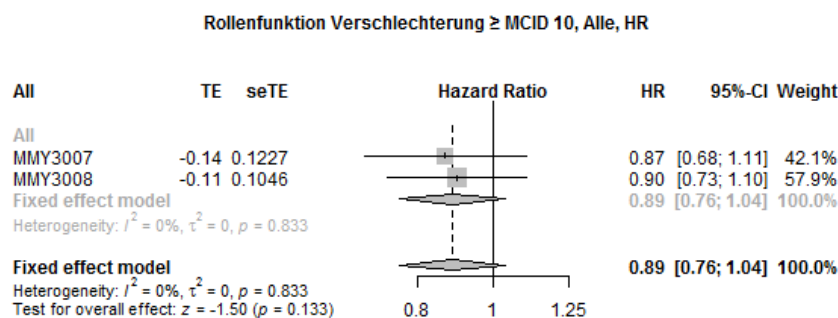
Für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,585$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-64 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,84 [0,71; 0,99] ($p=0,040$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-65: Metaanalyse für *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,828$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-65 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,77 [0,65; 0,92] ($p=0,003$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

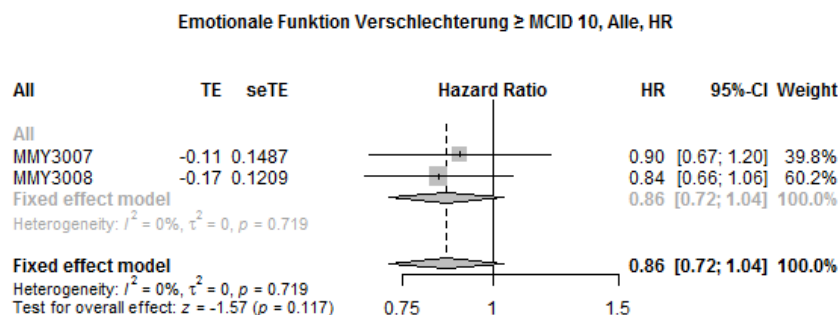


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-66: Metaanalyse für *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,833$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-66 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen

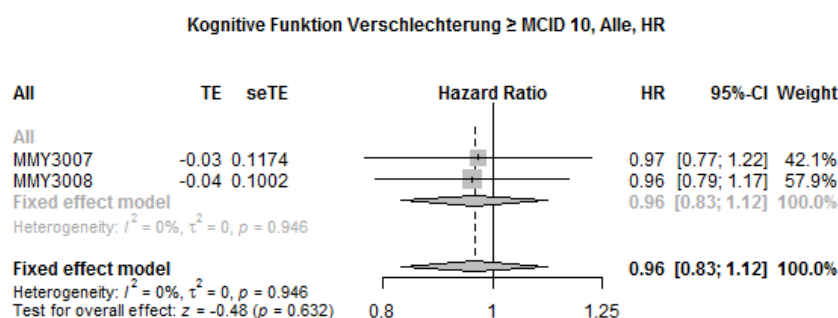
Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,89 [0,76; 1,04] ($p=0,133$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-67: Metaanalyse für *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

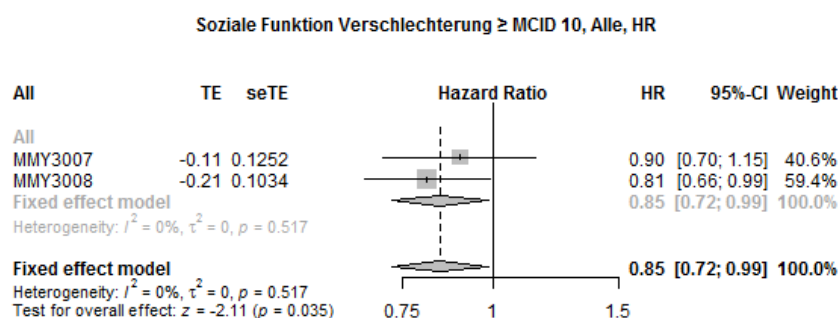
Für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,719$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-67 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,86 [0,72; 1,04] ($p=0,117$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-68: Metaanalyse für *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,946$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-68 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,96 [0,83; 1,12] ($p=0,632$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-69: Metaanalyse für *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,517$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-69 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,85 [0,72; 0,99] ($p=0,035$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
MAIA	<p>Alle schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert.</p> <p>Bei Studienteilnehmern, die eine nachfolgende Myelomtherapie mit therapeutischer Absicht für das Multiple Myelom während des Erfassungszeitraums für unerwünschte Ereignisse erhalten, werden nur unerwünschte Ereignisse berichtet, die möglicherweise, wahrscheinlich, oder definitiv im Zusammenhang mit Daratumumab stehen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei handelt es sich um</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignisse, oder • jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder • ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird <p>Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT).</p> <p>Auf der Ebene der SOC und / oder der PT im Bericht wird die Häufigkeit der AE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch des gesamten Therapieregimes) <p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm • UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (im folgenden Infusionsreaktionen genannt) (nur für den D-Rd-Arm) (im eCRF als infusionsbezogen gekennzeichnet) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen durch opportunistische Erreger (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) ○ Virusinfektionen (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Blutungen (als SMQ mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) • Interferenz mit Blutkompatibilitätstest (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Tumorlysesyndrom (als SMQ) • Intravaskuläre Hämolyse (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Zytopenie (PT-Aggregation) <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutropenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) ○ Thrombozytopenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) ○ Anämie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) ○ Lymphopenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) <p>Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind gemäß Statistischem Analyseplan in einem Datenspezifizierungsdokument definiert (101). Die entsprechenden Angaben befinden sich in Anhang 4-H.</p> <p>Die Darstellung erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019

ALCYONE	<p>Alle schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert.</p> <p>Bei Studienteilnehmern, die eine nachfolgende Myelomtherapie mit therapeutischer Absicht für das Multiple Myelom während des Erfassungszeitraums für unerwünschte Ereignisse erhalten, werden nur unerwünschte Ereignisse berichtet, die möglicherweise, wahrscheinlich, oder definitiv im Zusammenhang mit Daratumumab stehen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei handelt es sich um</p> <ul style="list-style-type: none">• nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignisse, oder• jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder• ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird <p>Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT).</p> <p>Auf der Ebene der SOC und / oder der PT im Bericht wird die Häufigkeit der AE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)• Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)• Schwerwiegende UE• UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch des gesamten Therapieregimes) <p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm• Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm• Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm• UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none">• Infusionsreaktionen (nur für den D-Rd-Arm) (im eCRF als infusionsbezogen gekennzeichnet)
----------------	---

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) • Periphere Neuropathie NEC (als HLT) • Blutungen (als SMQ) • Tumorlysesyndrom (als SMQ) • Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) <p>Die Darstellung erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 4. Datenschnitt: 24.06.2019</p>
	<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen (electronic Case report Form); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse.</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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAIA						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ALCYONE						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von besonderem Interesse. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAIA und der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie MAIA für den D-Rd-Arm 1,09 % ((368-364)/368), für den Rd-Arm 1,08 % ((369-365)/369). Für die Studie ALCYONE beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population für den D-VMP-Arm 1,14 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,56 % ((356-354)/359). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in

Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie MAIA unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,48 Monate, Rd: 21,82 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,69 Monate, Rd: 23,52 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Auftreten der Unerwünschten Ereignisse nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Sowohl im D-Rd-Arm als auch im Rd-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (1. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm:

99,2 %; 2. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,2 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-Rd-Arm 90,4 % und im Rd-Arm 83,0 % der Studienteilnehmer auf, zum 2. Datenschnitt im D-Rd-Arm 92,3 % und im Rd-Arm 86,3 % der Studienteilnehmer. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 10 % bzw. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (1. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 62,9 %, Rd-Arm: 62,7 %; 2. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 68,1 %, Rd-Arm: 67,7 %), dennoch ist auch hier weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden. Somit liegen keine sonstigen verzerrenden Effekte für die Studie MAIA vor.

Für die Studie ALCYONE unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte sind im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 34,02 Monate, VMP: 12,95 Monate). Dieses ist damit begründet, dass im D-VMP-Arm die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt ist, wohingegen die Behandlungsdauer im VMP-Arm maximal 9 Zyklen beträgt. Zum 4. Datenschnitt haben 67 % (236/354) der Studienteilnehmer im VMP-Arm die Therapie abgeschlossen. Dieses kann an der kürzeren Behandlungsdauer liegen. Die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können aber auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %). Zwar treten diese im VMP-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Auftreten der Unerwünschten Ereignisse nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Sowohl im D-VMP-Arm als auch im VMP-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche*

unerwünschten Ereignisse erfahren (4. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 97,4 %, VMP-Arm: 96,6 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 4. Datenschnitt im D-VMP-Arm 81,2 % und im VMP-Arm 78,0 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (4. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 48,0 %, VMP-Arm: 32,5 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* vor.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie MAIA für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie ALCYONE für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* infolge informierter Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

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

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der *Unerwünschten Ereignisse* für den 1. und 2. Datenschnitt der Studie MAIA und für den 4. Datenschnitt der Studie ALCYONE dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.10.1). Darauffolgend werden die *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt gezeigt (Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2). Anschließend werden die *UE von besonderem Interesse* präsentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.10.3).

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

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Meta-Analyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5).

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden für die einzelnen Endpunkte der *Unerwünschten Ereignisse* unter den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt.

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

4.3.1.3.1.10.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCT**Studie MAIA**Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
Jegliche UE								
MAIA	364/364 (100,0 %)	0,03 [NA; NA]	362/365 (99,2 %)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] p=0,2525	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0843	0,80 % [-0,10 %; 1,70 %] p=0,0823	1,56 [1,34; 1,82] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	329/364 (90,4 %)	0,72 [0,69; 1,08]	303/365 (83,0 %)	1,91 [1,64; 2,86]	1,95 [1,25; 3,05] p=0,0041	1,09 [1,03; 1,15] p=0,0030	7,40 % [2,50 %; 12,30 %] p=0,0028	1,35 [1,15; 1,59] p=0,0002
Schwerwiegende UE								
MAIA	229/364 (62,9 %)	12,85 [7,56; 16,89]	229/365 (62,7 %)	9,82 [7,62; 12,71]	1,01 [0,74; 1,37] p=1,0000	1,00 [0,90; 1,12] p=0,9576	0,20 % [-6,80 %; 7,10 %] p=0,9576	0,95 [0,79; 1,14] p=0,5555
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	58/365 (15,9 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,24; 0,65] p=0,0003	0,45 [0,29; 0,69] p=0,0002	-8,80 % [-13,30 %; -4,20 %] p=0,0002	0,39 [0,25; 0,62] p<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
Jegliche UE								
MAIA	364/364 (100,0 %)	0,03 [NA; NA]	362/365 (99,2 %)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0843	0,80 % [-0,10 %; 1,70 %] p=0,0823	1,57 [1,34; 1,83] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	336/364 (92,3 %)	0,72 [0,69; 1,08]	315/365 (86,3 %)	1,91 [1,64; 2,86]	1,93 [1,18; 3,16] p=0,0110	1,07 [1,02; 1,12] p=0,0081	6,00 % [1,60 %; 10,40 %] p=0,0077	1,35 [1,15; 1,57] p=0,0002
Schwerwiegende UE								
MAIA	248/364 (68,1 %)	12,85 [7,56; 16,89]	247/365 (67,7 %)	9,82 [7,62; 12,71]	1,02 [0,75; 1,40] p=0,9472	1,01 [0,91; 1,11] p=0,8837	0,50 % [-6,30 %; 7,30 %] p=0,8844	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3335
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	63/365 (17,3 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,27; 0,67] p=0,0003	0,48 [0,32; 0,72] p=0,0002	-9,00 % [-13,80 %; -4,30 %] p=0,0002	0,41 [0,26; 0,63] p<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 20 (2); Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Tabelle TSFAE01_9MO_EMA (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 364 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 362 Ereignisse (99,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,03 Monate im Behandlungsarm und 0,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,56 [1,34; 1,82]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* im Behandlungsarm 329 Ereignisse (90,4 %) und im Kontrollarm 303 Ereignisse (83,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,95 [1,25; 3,05]; p=0,0041), das Relative Risiko (RR=1,09 [1,03; 1,15]; p=0,0030) und die Risikodifferenz (RD=7,40 % [2,50 %; 12,30 %]; p=0,0028) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,72 Monate im Behandlungsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,35 [1,15; 1,59]; p=0,0002).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 229 Ereignisse (62,9 %) und im Kontrollarm 229 Ereignisse (62,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,85 Monate im Behandlungsarm und 9,82 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,79; 1,14]; p=0,5555).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (7,1 %) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (15,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,40 [0,24; 0,65]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=0,45 [0,29; 0,69]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=-8,80 % [-13,30 %; -4,20 %]; p=0,0002) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,25; 0,62]; p<0,0001).

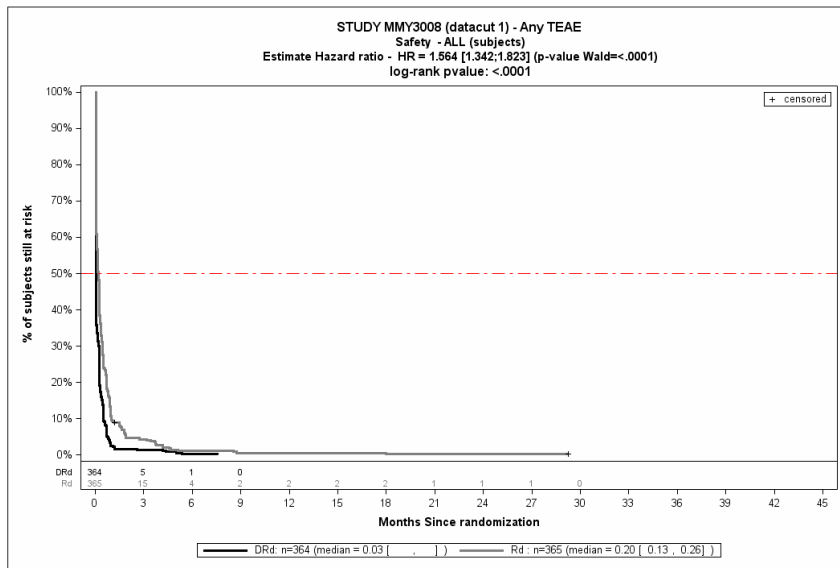
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 364 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 362 Ereignisse (99,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,03 Monate im Behandlungsarm und 0,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,57 [1,34; 1,83]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 336 Ereignisse (92,3 %) und im Kontrollarm 315 Ereignisse (86,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,93 [1,18; 3,16]; $p=0,0110$), das Relative Risiko (RR=1,07 [1,02; 1,12]; $p=0,0081$) und die Risikodifferenz (RD=6,00 % [1,60 %; 10,40 %]; $p=0,0077$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,72 Monate im Behandlungsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,35 [1,15; 1,57]; $p=0,0002$).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 248 Ereignisse (68,1 %) und im Kontrollarm 247 Ereignisse (67,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,85 Monate im Behandlungsarm und 9,82 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,77; 1,09]; $p=0,3335$).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (8,2 %) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (17,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,42 [0,27; 0,67]; $p=0,0003$), das Relative Risiko (RR=0,48 [0,32; 0,72]; $p=0,0002$) und die Risikodifferenz (RD=-9,00 % [-13,80 %; -4,30 %]; $p=0,0002$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,41 [0,26; 0,63]; $p<0,0001$).

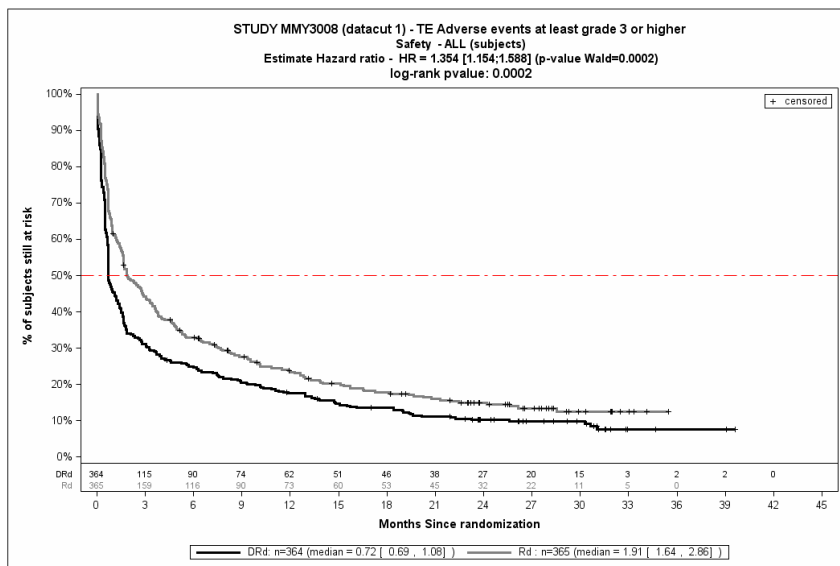
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt in Abbildung 4-70, für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in Abbildung 4-71, für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in Abbildung 4-72 und für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* in Abbildung 4-73. Die Abbildung 4-74, Abbildung 4-75, Abbildung 4-76 und Abbildung 4-77 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

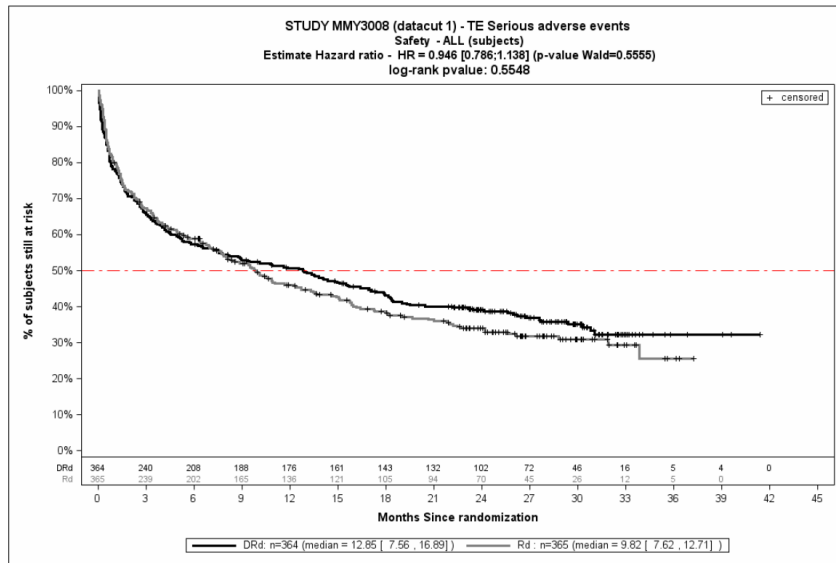
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TE: Treatment-Emergent.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

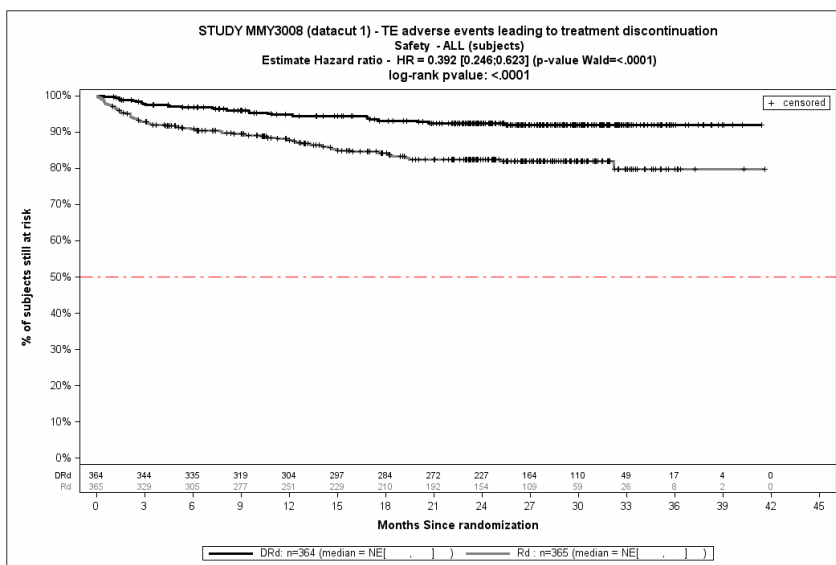
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TE: Treatment-Emergent.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

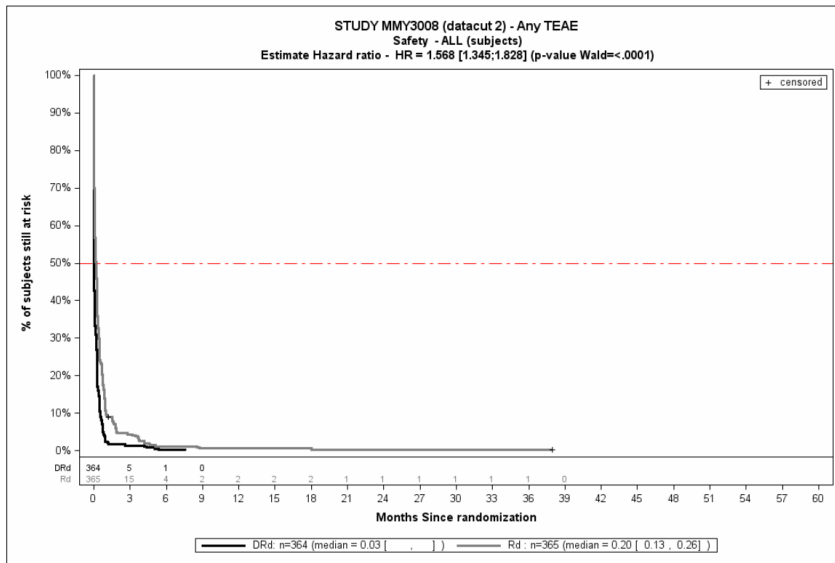
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; TE: Treatment-Emergent.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

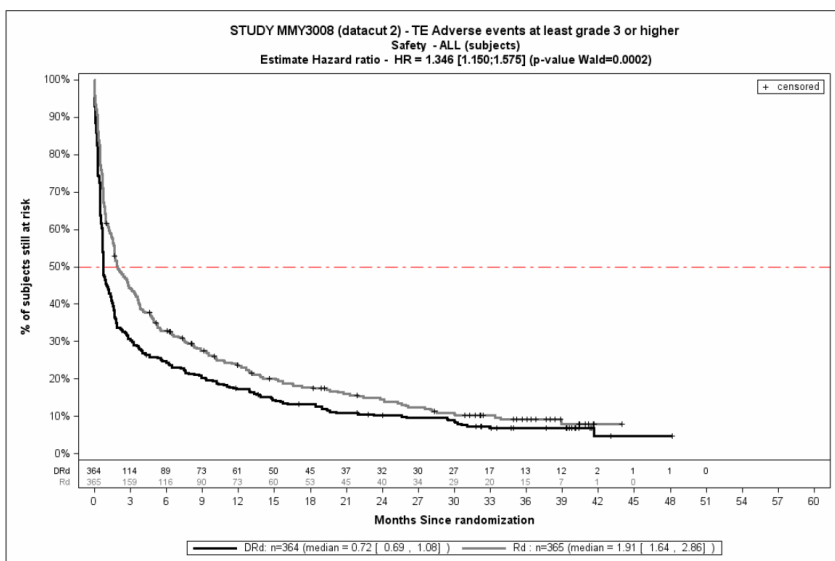
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

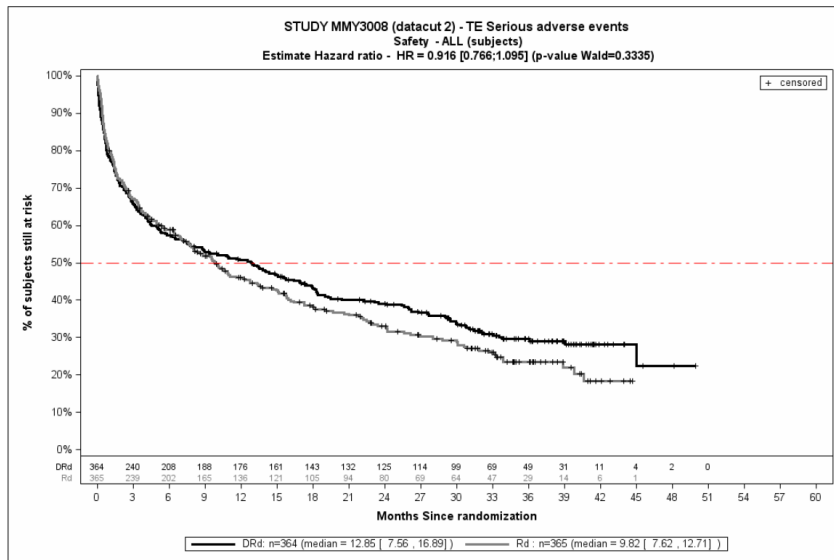
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

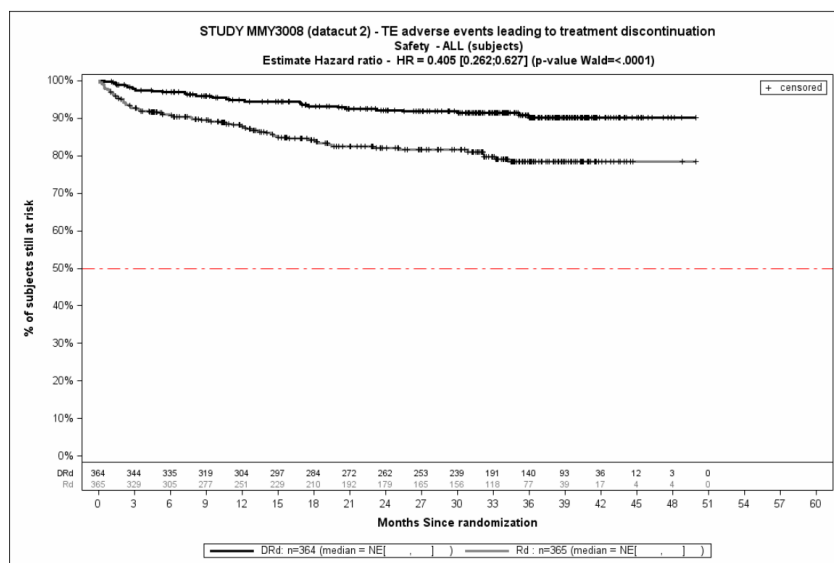
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONETabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
Jegliche UE								
ALCYONE	337/346 (97,4 %)	0,20 [0,13; 0,26]	342/354 (96,6 %)	0,26 [0,26; 0,33]	1,32 [0,55; 3,16] p=0,6911	1,01 [0,98; 1,03] p=0,5345	0,80 % [-1,70 %; 3,30 %] p=0,5359	1,25 [1,06; 1,46] p=0,0059
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ALCYONE	281/346 (81,2 %)	0,61 [0,49; 0,95]	276/354 (78,0 %)	0,95 [0,72; 1,08]	1,23 [0,85; 1,79] p=0,3195	1,04 [0,97; 1,12] p=0,2760	3,30 % [-2,60 %; 9,20 %] p=0,2734	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4315
Schwerwiegende UE								
ALCYONE	166/346 (48,0 %)	35,91 [23,46; NA]	115/354 (32,5 %)	NA [NA; NA]	1,98 [1,44; 2,72] p<0,0001	1,47 [1,23; 1,77] p<0,0001	15,40 % [8,40 %; 22,40 %] p<0,0001	1,20 [0,93; 1,54] p=0,1540
UE, die zum Therapieabbruch führen								
ALCYONE	24/346 (6,9 %)	NA [NA; NA]	33/354 (9,3 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,41; 1,26] p=0,3088	0,75 [0,45; 1,23] p=0,2469	-2,30 % [-6,30 %; 1,60 %] p=0,2458	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0134

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] Monate ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE01A (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

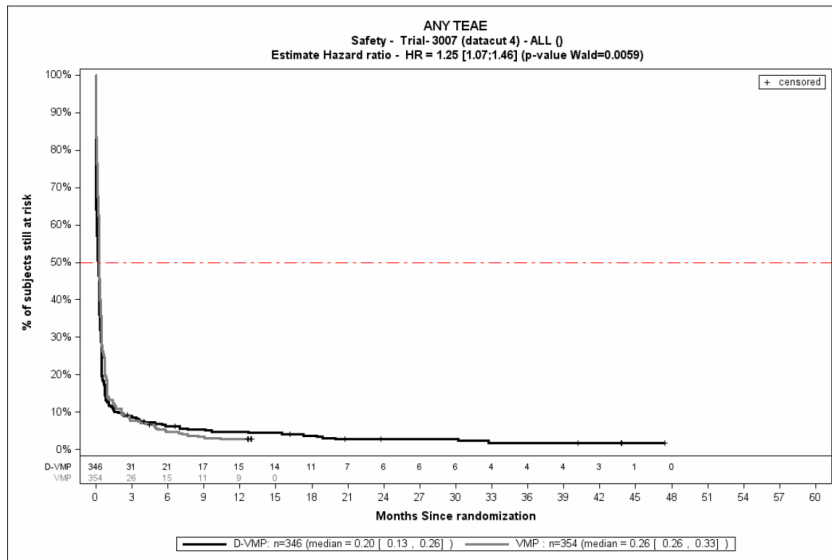
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 337 Ereignisse (97,4 %) und im Kontrollarm 342 Ereignisse (96,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,20 Monate im Behandlungsarm und 0,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,25 [1,06; 1,46]; p=0,0059).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 281 Ereignisse (81,2 %) und im Kontrollarm 276 Ereignisse (78,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,61 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,90; 1,27]; p=0,4315).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 166 Ereignisse (48,0 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (32,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,98 [1,44; 2,72]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,23; 1,77]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,40 % [8,40 %; 22,40 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,91 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,93; 1,54]; p=0,1540).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (6,9 %) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (9,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,26; 0,86]; p=0,0134).

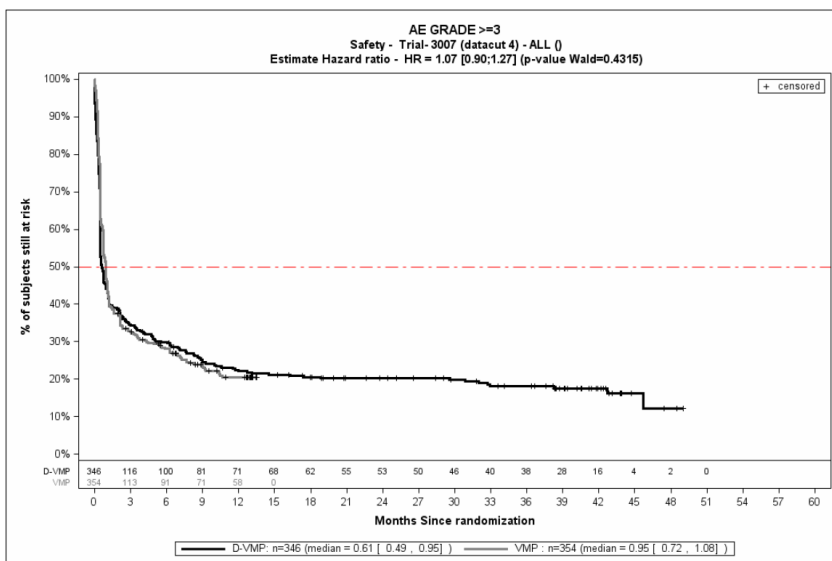
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Jegliche UE* für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-78, für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in Abbildung 4-79, für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in Abbildung 4-80 und für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* in Abbildung 4-81.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

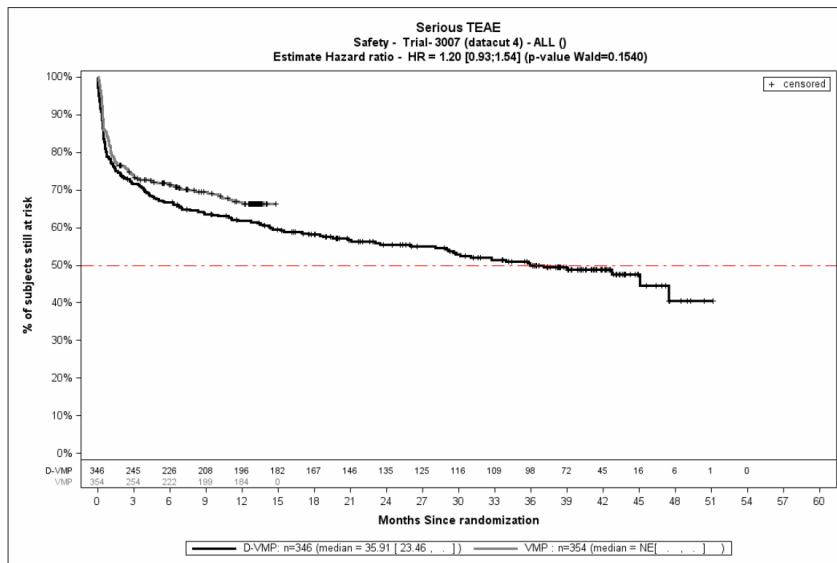
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

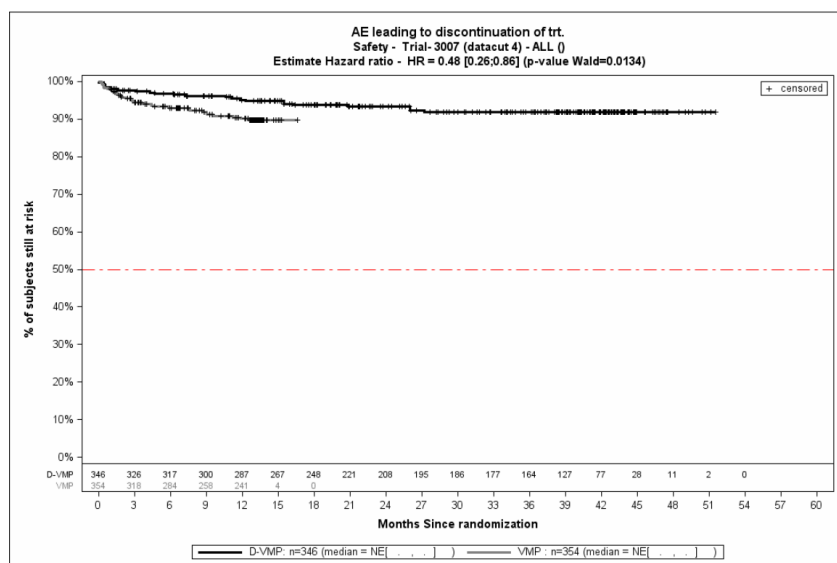
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

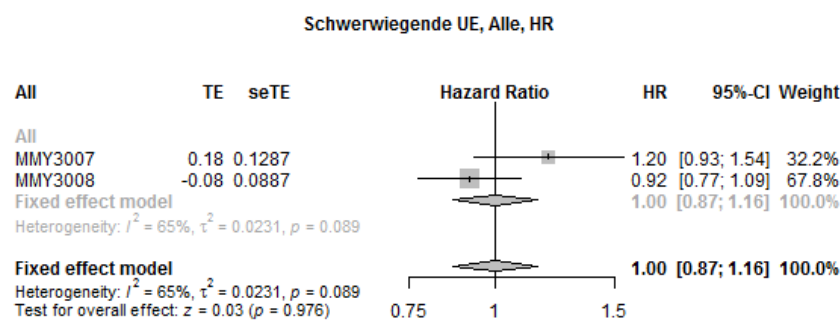
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse

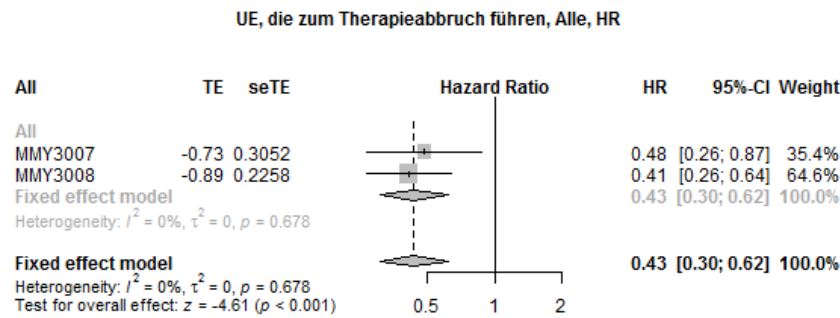
Für die Endpunkte *Jegliche UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* liegt anhand des Heterogenitätstests bedeutsame Heterogenität vor (Heterogenitätstest *Jegliche UE*: $p=0,0455$, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*: $p=0,0497$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-82: Metaanalyse für *Schwerwiegende UE* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,089$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-82 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,00 [0,87; 1,16] ($p=0,976$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-83: Metaanalyse für *UE, die zum Therapieabbruch führen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,678$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-83 dargestellt. In der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 0,43 [0,30; 0,62] ($p<0,001$). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

4.3.1.3.1.10.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT**Jegliche unerwünschten Ereignisse****Studie MAIA**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt

<i>Jegliche UE</i> 1. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	364/364 (100,0 %)	0,03 [NA; NA]	362/365 (99,2 %)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] p=0,2525	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0843	0,80 % [-0,10 %; 1,70 %] p=0,0823	1,56 [1,34; 1,82] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	314/364 (86,3 %)	4,21 [3,32; 5,09]	268/365 (73,4 %)	5,39 [4,67; 6,90]	2,26 [1,55; 3,29] p<0,0001	1,17 [1,09; 1,26] p<0,0001	12,80 % [7,00 %; 18,60 %] p<0,0001	1,17 [0,99; 1,38] p=0,0601
Bronchitis	106/364 (29,1 %)	NA [NA; NA]	74/365 (20,3 %)	NA [NA; NA]	1,66 [1,17; 2,35] p=0,0059	1,44 [1,12; 1,85] p=0,0046	8,90 % [2,80 %; 15,00 %] p=0,0042	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1560
Infektion der oberen Atemwege	83/364 (22,8 %)	NA [NA; NA]	52/365 (14,2 %)	NA [NA; NA]	1,79 [1,22; 2,64] p=0,0038	1,59 [1,17; 2,17] p=0,0029	8,50 % [2,90 %; 14,00 %] p=0,0027	1,37 [0,97; 1,95] p=0,0740
Pneumonie	82/364 (22,5 %)	NA [NA; NA]	46/365 (12,6 %)	NA [NA; NA]	2,03 [1,36; 3,01] p=0,0006	1,78 [1,28; 2,47] p=0,0004	9,90 % [4,40 %; 15,30 %] p=0,0004	1,62 [1,13; 2,33] p=0,0091
Harnwegsinfektion	64/364 (17,6 %)	NA [NA; NA]	38/365 (10,4 %)	NA [NA; NA]	1,84 [1,20; 2,83] p=0,0070	1,69 [1,16; 2,46] p=0,0052	7,20 % [2,20 %; 12,20 %] p=0,0049	1,54 [1,03; 2,31] p=0,0349

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Virale Infektion der oberen Atemwege	56/364 (15,4 %)	NA [NA; NA]	46/365 (12,6 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,82; 1,91] p=0,3430	1,21 [0,85; 1,74] p=0,2917	2,70 % [-2,30 %; 7,70 %] p=0,2896	1,05 [0,71; 1,56] p=0,7938
Grippe	34/364 (9,3 %)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8 %)	NA [NA; NA]	1,69 [0,96; 2,96] p=0,0903	1,62 [0,96; 2,74] p=0,0674	3,60 % [-0,20 %; 7,40 %] p=0,0665	1,36 [0,79; 2,35] p=0,2702
Rhinitis	29/364 (8,0 %)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8 %)	NA [NA; NA]	1,44 [0,80; 2,59] p=0,2900	1,39 [0,81; 2,37] p=0,2281	2,20 % [-1,40 %; 5,90 %] p=0,2268	1,11 [0,63; 1,96] p=0,7086
Nasopharyngitis	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	2,54 [1,23; 5,25] p=0,0151	2,37 [1,20; 4,69] p=0,0100	4,10 % [1,00 %; 7,30 %] p=0,0098	2,06 [1,02; 4,17] p=0,0450
Sinusitis	20/364 (5,5 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,72; 2,96] p=0,3752	1,43 [0,74; 2,77] p=0,2877	1,70 % [-1,40 %; 4,70 %] p=0,2865	1,17 [0,59; 2,32] p=0,6608
Gastroenteritis	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,29 [0,64; 2,58] p=0,5881	1,27 [0,66; 2,46] p=0,4727	1,10 % [-1,90 %; 4,20 %] p=0,4731	1,11 [0,56; 2,20] p=0,7534
Infektion der unteren Atemwege	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	23/365 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,44; 1,53] p=0,6424	0,83 [0,46; 1,50] p=0,5326	-1,10 % [-4,40 %; 2,30 %] p=0,5313	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3301
Orale Candidose	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,39; 1,55] p=0,5898	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4746	-1,10 % [-4,20 %; 1,90 %] p=0,4727	0,71 [0,36; 1,40] p=0,3242
Zystitis	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,05 [0,82; 5,13] p=0,1774	2,01 [0,82; 4,91] p=0,1174	1,90 % [-0,50 %; 4,40 %] p=0,1178	1,63 [0,65; 4,09] p=0,2983
Pharyngitis	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,79 [0,74; 4,32] p=0,2776	1,75 [0,75; 4,10] p=0,1931	1,60 % [-0,80 %; 4,10 %] p=0,1923	1,52 [0,64; 3,63] p=0,3474

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Zellulitis	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,44; 2,25] p=1,0000	0,99 [0,46; 2,17] p=0,9886	0,00 % [-2,60 %; 2,60 %] p=0,9887	0,86 [0,39; 1,93] p=0,7174
Lungeninfektion	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,77 [1,04; 13,58] p=0,0541	3,67 [1,04; 12,97] p=0,0304	2,20 % [0,20 %; 4,20 %] p=0,0298	3,08 [0,86; 11,10] p=0,0847
Sepsis	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,50; 2,97] p=0,8367	1,21 [0,51; 2,88] p=0,6644	0,50 % [-1,80 %; 2,90 %] p=0,6645	1,05 [0,43; 2,54] p=0,9216
Zahnabszess	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,42; 2,44] p=1,0000	1,01 [0,42; 2,39] p=0,9890	0,00 % [-2,40 %; 2,40 %] p=0,9891	0,84 [0,35; 2,04] p=0,7056
Konjunktivitis	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,01] p=0,8343	0,82 [0,35; 1,96] p=0,6621	-0,50 % [-2,90 %; 1,80 %] p=0,6614	0,69 [0,29; 1,67] p=0,4134
Oraler Herpes	8/364 (2,2 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,29; 1,81] p=0,6381	0,72 [0,29; 1,78] p=0,4818	-0,80 % [-3,10 %; 1,50 %] p=0,4801	0,67 [0,27; 1,66] p=0,3851
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	7/364 (1,9 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,87] p=0,6417	0,71 [0,27; 1,83] p=0,4754	-0,80 % [-3,00 %; 1,40 %] p=0,4731	0,57 [0,22; 1,52] p=0,2626
Herpes zoster	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,07] p=0,0929	0,39 [0,14; 1,07] p=0,0569	-2,20 % [-4,40 %; 0,10 %] p=0,0564	0,32 [0,11; 0,90] p=0,0306
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	311/364 (85,4 %)	1,25 [0,95; 1,64]	290/365 (79,5 %)	1,54 [1,12; 2,04]	1,51 [1,03; 2,22] p=0,0411	1,08 [1,01; 1,15] p=0,0328	6,00 % [0,50 %; 11,60 %] p=0,0332	1,11 [0,95; 1,31] p=0,1974

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Diarrhö	207/364 (56,9 %)	16,36 [13,73; 19,68]	168/365 (46,0 %)	17,68 [15,38; 26,25]	1,55 [1,16; 2,08] p=0,0042	1,24 [1,07; 1,43] p=0,0034	10,90 % [3,70 %; 18,10 %] p=0,0031	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3698
Obstipation	149/364 (40,9 %)	NA [28,68; NA]	130/365 (35,6 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,93; 1,68] p=0,1653	1,15 [0,95; 1,38] p=0,1437	5,30 % [-1,80 %; 12,40 %] p=0,1425	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4266
Übelkeit	115/364 (31,6 %)	NA [NA; NA]	84/365 (23,0 %)	37,65 [37,65; NA]	1,54 [1,11; 2,15] p=0,0114	1,37 [1,08; 1,75] p=0,0091	8,60 % [2,10 %; 15,00 %] p=0,0090	1,46 [1,10; 1,93] p=0,0094
Erbrechen	61/364 (16,8 %)	NA [NA; NA]	45/365 (12,3 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,94; 2,18] p=0,1130	1,36 [0,95; 1,93] p=0,0915	4,40 % [-0,70 %; 9,50 %] p=0,0897	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2277
Abdominalschmerz	43/364 (11,8 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,84; 2,19] p=0,2628	1,31 [0,85; 2,00] p=0,2148	2,80 % [-1,60 %; 7,20 %] p=0,2147	1,19 [0,76; 1,89] p=0,4459
Schmerzen Oberbauch	34/364 (9,3 %)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4954	1,22 [0,75; 1,97] p=0,4157	1,70 % [-2,40 %; 5,80 %] p=0,4167	1,05 [0,63; 1,73] p=0,8590
Dyspepsie	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,53; 1,60] p=0,8770	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7671	-0,60 % [-4,40 %; 3,20 %] p=0,7663	0,83 [0,49; 1,43] p=0,5067
Stomatitis	22/364 (6,0 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,86; 3,49] p=0,1669	1,69 [0,86; 3,31] p=0,1207	2,50 % [-0,60 %; 5,60 %] p=0,1202	1,58 [0,80; 3,15] p=0,1910
Gastroösophageale Refluxerkrankung	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,50; 1,99] p=1,0000	1,00 [0,52; 1,92] p=0,9980	0,00 % [-3,10 %; 3,10 %] p=0,9980	0,90 [0,46; 1,77] p=0,7648
Bauch aufgetrieben	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,53; 2,56] p=0,8519	1,16 [0,54; 2,48] p=0,6993	0,50 % [-2,20 %; 3,20 %] p=0,6984	1,09 [0,51; 2,37] p=0,8209

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hämorrhoiden	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,53; 2,69] p=0,8186	1,19 [0,54; 2,64] p=0,6626	0,60 % [-2,00 %; 3,20 %] p=0,6637	1,07 [0,48; 2,40] p=0,8643
Zahnschmerzen	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,37; 1,59] p=0,5832	0,77 [0,38; 1,57] p=0,4617	-1,10 % [-4,00 %; 1,80 %] p=0,4645	0,62 [0,30; 1,28] p=0,1949
Mundtrockenheit	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,29] p=0,2679	0,63 [0,31; 1,28] p=0,1972	-1,90 % [-4,90 %; 1,00 %] p=0,1964	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1444
Gastritis	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,41; 2,43] p=1,0000	0,99 [0,42; 2,35] p=0,9902	0,00 % [-2,40 %; 2,30 %] p=0,9902	0,89 [0,37; 2,15] p=0,7978
Mundulzeration	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,21; 1,66] p=0,4558	0,60 [0,22; 1,65] p=0,3175	-1,10 % [-3,20 %; 1,00 %] p=0,3157	0,54 [0,20; 1,48] p=0,2294
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	311/364 (85,4 %)	1,25 [0,95; 1,74]	269/365 (73,7 %)	2,56 [1,64; 3,71]	2,11 [1,45; 3,08] p=0,0001	1,16 [1,08; 1,25] p<0,0001	11,70 % [6,00 %; 17,50 %] p<0,0001	1,44 [1,22; 1,70] p<0,0001
Ermüdung	147/364 (40,4 %)	NA [30,69; NA]	104/365 (28,5 %)	NA [NA; NA]	1,82 [1,31; 2,53] p=0,0004	1,41 [1,17; 1,72] p=0,0003	11,80 % [5,40 %; 18,20 %] p=0,0003	1,46 [1,14; 1,88] p=0,0032
Ödem peripher	140/364 (38,5 %)	NA [30,98; NA]	107/365 (29,3 %)	NA [NA; NA]	1,52 [1,11; 2,07] p=0,0105	1,31 [1,07; 1,61] p=0,0084	9,20 % [2,40 %; 16,00 %] p=0,0080	1,21 [0,94; 1,56] p=0,1346
Asthenie	117/364 (32,1 %)	NA [NA; NA]	90/365 (24,7 %)	NA [NA; NA]	1,46 [1,05; 2,02] p=0,0294	1,31 [1,04; 1,65] p=0,0240	7,50 % [1,00 %; 14,00 %] p=0,0229	1,22 [0,92; 1,60] p=0,1618

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Fieber	84/364 (23,1 %)	NA [NA; NA]	65/365 (17,8 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,96; 1,98] p=0,0947	1,29 [0,97; 1,73] p=0,0782	5,30 % [-0,60 %; 11,10 %] p=0,0787	1,26 [0,91; 1,74] p=0,1674
Schüttelfrost	46/364 (12,6 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	8,97 [3,74; 21,49] p<0,0001	7,69 [3,33; 17,74] p<0,0001	11,00 % [7,30 %; 14,60 %] p<0,0001	7,82 [3,34; 18,31] p<0,0001
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	20/364 (5,5 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,65; 2,48] p=0,5988	1,26 [0,66; 2,39] p=0,4860	1,10 % [-2,00 %; 4,30 %] p=0,4866	1,13 [0,58; 2,18] p=0,7220
Grippeähnliche Erkrankung	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,48; 2,09] p=1,0000	1,00 [0,50; 2,03] p=0,9904	0,00 % [-2,90 %; 2,90 %] p=0,9904	0,92 [0,45; 1,88] p=0,8128
Schmerz	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,60 [1,00; 6,76] p=0,0697	2,51 [0,99; 6,37] p=0,0433	2,50 % [0,10 %; 4,90 %] p=0,0439	2,39 [0,93; 6,18] p=0,0713
Unwohlsein	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,74 [0,67; 4,49] p=0,3597	1,71 [0,68; 4,29] p=0,2507	1,40 % [-0,90 %; 3,70 %] p=0,2473	1,50 [0,59; 3,83] p=0,3930
Brustkorbbeschwerden	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,78 [1,03; 13,88] p=0,0557	3,63 [1,03; 12,78] p=0,0314	2,20 % [0,20 %; 4,20 %] p=0,0304	3,62 [1,01; 12,97] p=0,0484
Periphere Schwellung	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	0,55 [0,26; 1,19] p=0,1826	0,57 [0,28; 1,18] p=0,1292	-2,20 % [-5,10 %; 0,60 %] p=0,1266	0,47 [0,22; 1,00] p=0,0488
Brustkorbschmerz	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,31; 1,79] p=0,6564	0,75 [0,32; 1,76] p=0,5048	-0,80 % [-3,30 %; 1,60 %] p=0,5027	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4302
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,14; 1,18] p=0,1390	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0862	-1,90 % [-4,10 %; 0,30 %] p=0,0864	0,35 [0,12; 1,00] p=0,0506

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	286/364 (78,6 %)	4,17 [3,19; 5,19]	256/365 (70,1 %)	4,96 [3,48; 6,47]	1,56 [1,11; 2,18] p=0,0121	1,12 [1,03; 1,22] p=0,0097	8,40 % [2,10 %; 14,70 %] p=0,0092	1,07 [0,91; 1,27] p=0,4131
Rückenschmerzen	123/364 (33,8 %)	NA [NA; NA]	96/365 (26,3 %)	NA [34,86; NA]	1,43 [1,04; 1,96] p=0,0358	1,28 [1,02; 1,60] p=0,0295	7,40 % [0,80 %; 14,10 %] p=0,0284	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3105
Muskelspasmen	107/364 (29,4 %)	NA [NA; NA]	79/365 (21,6 %)	NA [NA; NA]	1,51 [1,08; 2,11] p=0,0211	1,36 [1,05; 1,75] p=0,0170	7,70 % [1,40 %; 14,00 %] p=0,0162	1,28 [0,95; 1,71] p=0,1010
Arthralgie	70/364 (19,2 %)	NA [NA; NA]	64/365 (17,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,77; 1,64] p=0,6108	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5453	1,70 % [-3,80 %; 7,30 %] p=0,5437	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7090
Schmerz in einer Extremität	60/364 (16,5 %)	NA [NA; NA]	50/365 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,82; 1,87] p=0,3523	1,20 [0,85; 1,69] p=0,3017	2,70 % [-2,40 %; 7,90 %] p=0,2994	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9257
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	51/364 (14,0 %)	NA [NA; NA]	40/365 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,85; 2,06] p=0,2565	1,28 [0,87; 1,88] p=0,2128	3,00 % [-1,80 %; 7,80 %] p=0,2137	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5860
Knochenschmerzen	37/364 (10,2 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,64; 1,68] p=0,9816	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8833	0,30 % [-4,00 %; 4,70 %] p=0,8840	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6923
Muskuläre Schwäche	33/364 (9,1 %)	NA [NA; NA]	23/365 (6,3 %)	NA [NA; NA]	1,49 [0,84; 2,64] p=0,2162	1,42 [0,86; 2,32] p=0,1682	2,60 % [-1,10 %; 6,40 %] p=0,1667	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3645
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	43/365 (11,8 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,36; 0,99] p=0,0593	0,63 [0,40; 0,99] p=0,0449	-4,40 % [-8,60 %; -0,10 %] p=0,0439	0,53 [0,33; 0,86] p=0,0103

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Myalgie	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	25/365 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,55; 1,77] p=1,0000	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9767	-0,10 % [-3,70 %; 3,60 %] p=0,9767	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5707
Nackenschmerzen	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	26/365 (7,1 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,44; 1,44] p=0,5449	0,81 [0,46; 1,41] p=0,4497	-1,40 % [-5,00 %; 2,20 %] p=0,4499	0,65 [0,36; 1,15] p=0,1402
Kieferschmerzen	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,58; 2,70] p=0,7138	1,24 [0,59; 2,62] p=0,5735	0,80 % [-2,00 %; 3,50 %] p=0,5718	1,06 [0,49; 2,26] p=0,8870
Gelenkschwellung	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,49 [0,93; 6,63] p=0,0990	2,40 [0,93; 6,24] p=0,0619	2,20 % [-0,10 %; 4,60 %] p=0,0606	1,77 [0,66; 4,76] p=0,2602
Osteoarthritis	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,41; 1,86] p=0,8752	0,88 [0,42; 1,82] p=0,7259	-0,50 % [-3,30 %; 2,30 %] p=0,7256	0,73 [0,35; 1,54] p=0,4142
Wirbelsäulenschmerz	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,31; 1,31] p=0,2959	0,66 [0,33; 1,29] p=0,2211	-1,90 % [-4,90 %; 1,10 %] p=0,2196	0,57 [0,28; 1,14] p=0,1110
Arthritis	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,03 [0,69; 6,00] p=0,2962	2,00 [0,69; 5,81] p=0,1920	1,40 % [-0,70 %; 3,40 %] p=0,1913	1,74 [0,59; 5,09] p=0,3165
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	275/364 (75,5 %)	1,38 [0,72; 1,81]	234/365 (64,1 %)	5,42 [3,75; 8,57]	1,76 [1,27; 2,44] p=0,0008	1,18 [1,07; 1,30] p=0,0006	11,60 % [5,00 %; 18,10 %] p=0,0005	1,44 [1,21; 1,72] p<0,0001
Neutropenie	207/364 (56,9 %)	10,15 [3,71; 19,32]	154/365 (42,2 %)	28,35 [20,86; NA]	1,85 [1,37; 2,49] p<0,0001	1,35 [1,17; 1,57] p<0,0001	14,80 % [7,70 %; 21,90 %] p<0,0001	1,56 [1,27; 1,93] p<0,0001

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Anämie	126/364 (34,6 %)	NA [NA; NA]	138/365 (37,8 %)	NA [31,51; NA]	0,87 [0,64; 1,18] p=0,4131	0,92 [0,76; 1,11] p=0,3706	-3,20 % [-10,10 %; 3,80 %] p=0,3697	0,81 [0,63; 1,03] p=0,0841
Leukopenie	68/364 (18,7 %)	NA [NA; NA]	34/365 (9,3 %)	NA [NA; NA]	2,26 [1,45; 3,51] p=0,0003	2,01 [1,37; 2,96] p=0,0002	9,40 % [4,50 %; 14,40 %] p=0,0002	2,09 [1,38; 3,16] p=0,0005
Thrombozytopenie	68/364 (18,7 %)	NA [NA; NA]	69/365 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	1,00 [0,74; 1,34] p=0,9864	0,00 % [-5,60 %; 5,50 %] p=0,9864	0,95 [0,68; 1,33] p=0,7581
Lymphopenie	66/364 (18,1 %)	NA [NA; NA]	45/365 (12,3 %)	NA [NA; NA]	1,59 [1,05; 2,42] p=0,0348	1,47 [1,04; 2,08] p=0,0272	5,80 % [0,70 %; 11,00 %] p=0,0261	1,47 [1,00; 2,14] p=0,0489
Febrile Neutropenie	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	38,18 [38,18; NA]	1,01 [0,43; 2,36] p=1,0000	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9859	0,00 % [-2,50 %; 2,50 %] p=0,9858	1,03 [0,44; 2,44] p=0,9427
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	260/364 (71,4 %)	5,58 [3,84; 7,56]	234/365 (64,1 %)	7,88 [5,09; 9,40]	1,40 [1,02; 1,91] p=0,0430	1,11 [1,01; 1,23] p=0,0357	7,30 % [0,50 %; 14,00 %] p=0,0350	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3391
Periphere sensorische Neuropathie	87/364 (23,9 %)	NA [NA; NA]	54/365 (14,8 %)	NA [NA; NA]	1,81 [1,24; 2,64] p=0,0026	1,61 [1,19; 2,19] p=0,0020	9,00 % [3,40 %; 14,70 %] p=0,0018	1,45 [1,03; 2,05] p=0,0317
Schwindelgefühl	69/364 (19,0 %)	NA [NA; NA]	58/365 (15,9 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,84; 1,85] p=0,3205	1,19 [0,87; 1,62] p=0,2745	3,00 % [-2,30 %; 8,30 %] p=0,2718	1,07 [0,75; 1,51] p=0,7232
Kopfschmerz	69/364 (19,0 %)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,99 [1,29; 3,05] p=0,0020	1,78 [1,24; 2,55] p=0,0015	8,30 % [3,20 %; 13,40 %] p=0,0014	1,66 [1,12; 2,46] p=0,0114

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Parästhesie	58/364 (15,9 %)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2 %)	NA [NA; NA]	2,12 [1,33; 3,40] p=0,0019	1,94 [1,28; 2,94] p=0,0014	7,70 % [3,00 %; 12,40 %] p=0,0013	1,78 [1,14; 2,77] p=0,0105
Tremor	57/364 (15,7 %)	NA [NA; NA]	51/365 (14,0 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,76; 1,72] p=0,5777	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5088	1,70 % [-3,50 %; 6,90 %] p=0,5116	1,09 [0,74; 1,59] p=0,6653
Geschmacksstörung	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,72; 1,87] p=0,6156	1,15 [0,75; 1,76] p=0,5323	1,40 % [-3,00 %; 5,80 %] p=0,5353	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7693
Hypästhesie	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,61; 2,38] p=0,7240	1,19 [0,62; 2,28] p=0,5980	0,80 % [-2,30 %; 3,90 %] p=0,5976	1,07 [0,55; 2,09] p=0,8431
Synkope	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,62; 3,07] p=0,5493	1,37 [0,64; 2,94] p=0,4244	1,10 % [-1,60 %; 3,80 %] p=0,4211	1,21 [0,56; 2,64] p=0,6295
Ischialgie	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,44; 1,98] p=1,0000	0,94 [0,46; 1,92] p=0,8579	-0,30 % [-3,10 %; 2,60 %] p=0,8584	0,73 [0,35; 1,52] p=0,4067
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,64 [0,68; 3,99] p=0,3758	1,62 [0,68; 3,86] p=0,2684	1,40 % [-1,10 %; 3,80 %] p=0,2694	1,38 [0,57; 3,35] p=0,4727
Ageusie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,05 [0,69; 6,05] p=0,2891	2,02 [0,69; 5,90] p=0,1870	1,40 % [-0,70 %; 3,50 %] p=0,1857	1,70 [0,58; 5,00] p=0,3325
Kognitive Störung	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,53; 3,78] p=0,6455	1,41 [0,54; 3,65] p=0,4790	0,80 % [-1,40 %; 3,00 %] p=0,4794	1,10 [0,41; 2,93] p=0,8438
Periphere Neuropathie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,33; 1,75] p=0,6615	0,76 [0,34; 1,72] p=0,5159	-0,80 % [-3,40 %; 1,70 %] p=0,5152	0,68 [0,30; 1,55] p=0,3590

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

<i>Jegliche UE 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	243/364 (66,8 %)	4,93 [2,92; 7,95]	168/365 (46,0 %)	19,38 [12,71; 29,86]	2,45 [1,80; 3,34] p<0,0001	1,45 [1,27; 1,65] p<0,0001	20,60 % [13,70 %; 27,50 %] p<0,0001	1,79 [1,47; 2,19] p<0,0001
Dyspnoe	101/364 (27,7 %)	NA [NA; NA]	56/365 (15,3 %)	NA [NA; NA]	2,11 [1,46; 3,04] p<0,0001	1,81 [1,35; 2,42] p<0,0001	12,30 % [6,40 %; 18,20 %] p<0,0001	1,82 [1,31; 2,53] p=0,0003
Husten	100/364 (27,5 %)	NA [NA; NA]	59/365 (16,2 %)	NA [NA; NA]	2,00 [1,38; 2,89] p=0,0003	1,69 [1,27; 2,24] p=0,0002	11,20 % [5,30 %; 17,00 %] p=0,0002	1,68 [1,21; 2,32] p=0,0017
Dysphonie	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	18/365 (4,9 %)	NA [NA; NA]	1,57 [0,84; 2,94] p=0,1985	1,52 [0,85; 2,71] p=0,1501	2,50 % [-0,90 %; 6,00 %] p=0,1503	1,42 [0,78; 2,58] p=0,2545
Rhinorrhoe	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	2,38 [1,15; 4,94] p=0,0250	2,28 [1,14; 4,57] p=0,0167	3,80 % [0,70 %; 6,90 %] p=0,0161	2,14 [1,05; 4,36] p=0,0355
Schmerzen im Oropharynx	24/364 (6,6 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	2,75 [1,27; 5,97] p=0,0119	2,67 [1,25; 5,69] p=0,0078	4,10 % [1,10 %; 7,10 %] p=0,0077	2,52 [1,17; 5,42] p=0,0183
Belastungsdyspnoe	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,60; 2,03] p=0,8640	1,10 [0,62; 1,96] p=0,7442	0,60 % [-2,90 %; 4,00 %] p=0,7441	0,97 [0,53; 1,75] p=0,9109
Lungenembolie	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,50; 1,81] p=1,0000	0,95 [0,52; 1,75] p=0,8769	-0,30 % [-3,50 %; 3,00 %] p=0,8765	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7179
Epistaxis	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,47; 1,74] p=0,8984	0,91 [0,49; 1,70] p=0,7680	-0,50 % [-3,70 %; 2,70 %] p=0,7679	0,84 [0,44; 1,59] p=0,5917

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Husten mit Auswurf	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,70 [1,10; 6,63] p=0,0391	2,58 [1,09; 6,08] p=0,0247	3,00 % [0,40 %; 5,60 %] p=0,0237	2,25 [0,94; 5,40] p=0,0697
Nasenverstopfung	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,45 [0,97; 6,18] p=0,0836	2,29 [0,97; 5,43] p=0,0533	2,50 % [0,00 %; 4,90 %] p=0,0512	2,21 [0,91; 5,39] p=0,0803
Rachenreizung	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	5,72 [1,25; 26,22] p=0,0206	5,46 [1,24; 24,01] p=0,0114	2,50 % [0,60 %; 4,40 %] p=0,0111	5,44 [1,20; 24,55] p=0,0277
Allergische Rhinitis	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,22] p=0,8093	1,25 [0,50; 3,15] p=0,6309	0,60 % [-1,70 %; 2,80 %] p=0,6314	1,07 [0,42; 2,73] p=0,8849
Giemen	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	10,23 [1,30; 80,34] p=0,0110	9,79 [1,30; 73,71] p=0,0062	2,50 % [0,70 %; 4,20 %] p=0,0060	9,32 [1,19; 72,91] p=0,0335
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	228/364 (62,6 %)	6,80 [4,17; 10,55]	175/365 (47,9 %)	18,79 [11,50; NA]	1,85 [1,37; 2,49] p<0,0001	1,31 [1,14; 1,49] p<0,0001	14,60 % [7,60 %; 21,70 %] p<0,0001	1,51 [1,24; 1,85] p<0,0001
Appetit vermindert	80/364 (22,0 %)	NA [NA; NA]	55/365 (15,1 %)	37,65 [37,65; NA]	1,59 [1,09; 2,33] p=0,0206	1,46 [1,07; 1,98] p=0,0162	6,90 % [1,30 %; 12,50 %] p=0,0156	1,52 [1,08; 2,15] p=0,0176
Hypokaliämie	75/364 (20,6 %)	NA [NA; NA]	61/365 (16,7 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,89; 1,89] p=0,2028	1,23 [0,91; 1,67] p=0,1711	3,90 % [-1,70 %; 9,50 %] p=0,1725	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5489
Hyperglykämie	50/364 (13,7 %)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,99 [1,20; 3,29] p=0,0099	1,78 [1,16; 2,72] p=0,0072	6,00 % [1,70 %; 10,30 %] p=0,0067	1,65 [1,04; 2,63] p=0,0351

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypokalzämie	50/364 (13,7 %)	NA [NA; NA]	32/365 (8,8 %)	NA [36,30; NA]	1,65 [1,04; 2,63] p=0,0435	1,57 [1,03; 2,39] p=0,0331	5,00 % [0,40 %; 9,60 %] p=0,0335	1,51 [0,97; 2,36] p=0,0691
Dehydration	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,80; 2,88] p=0,2568	1,46 [0,82; 2,63] p=0,1953	2,20 % [-1,20 %; 5,50 %] p=0,2001	1,37 [0,74; 2,55] p=0,3137
Hyponatriämie	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,72; 3,14] p=0,3668	1,45 [0,74; 2,85] p=0,2777	1,60 % [-1,30 %; 4,50 %] p=0,2745	1,43 [0,70; 2,90] p=0,3230
Hypophosphatämie	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,83 [1,17; 6,87] p=0,0268	2,70 [1,16; 6,30] p=0,0170	3,30 % [0,60 %; 5,90 %] p=0,0161	2,46 [1,03; 5,87] p=0,0418
Hypomagnesiämie	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	0,59 [0,32; 1,09] p=0,1256	0,62 [0,35; 1,09] p=0,0931	-3,00 % [-6,60 %; 0,50 %] p=0,0923	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0408
Gicht	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,52; 2,22] p=0,9905	1,07 [0,54; 2,14] p=0,8454	0,30 % [-2,60 %; 3,20 %] p=0,8444	0,97 [0,48; 1,96] p=0,9244
Hyperkaliämie	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	37,91 [37,91; NA]	1,34 [0,63; 2,87] p=0,5688	1,33 [0,64; 2,76] p=0,4452	1,10 % [-1,70 %; 3,90 %] p=0,4471	1,26 [0,58; 2,73] p=0,5591
Vitamin D-Mangel	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	2,80 [0,89; 8,84] p=0,1125	2,78 [0,88; 8,79] p=0,0666	1,90 % [-0,10 %; 4,00 %] p=0,0665	2,49 [0,79; 7,83] p=0,1197
Hypoalbuminämie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,44 [0,54; 3,84] p=0,6248	1,43 [0,55; 3,72] p=0,4616	0,80 % [-1,40 %; 3,00 %] p=0,4607	1,26 [0,48; 3,33] p=0,6352
Hyperurikämie	7/364 (1,9 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,24; 1,64] p=0,4675	0,63 [0,25; 1,61] p=0,3333	-1,10 % [-3,30 %; 1,10 %] p=0,3307	0,60 [0,23; 1,55] p=0,2918

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	191/364 (52,5 %)	18,17 [11,01; 30,32]	186/365 (51,0 %)	15,70 [7,72; 24,80]	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7480	1,03 [0,89; 1,18] p=0,6926	1,50 % [-5,80 %; 8,70 %] p=0,6915	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7062
Ausschlag	57/364 (15,7 %)	NA [NA; NA]	43/365 (11,8 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,91; 2,12] p=0,1591	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1300	3,90 % [-1,10 %; 8,80 %] p=0,1312	1,25 [0,84; 1,86] p=0,2694
Pruritus	32/364 (8,8 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,66; 1,90] p=0,7642	1,11 [0,69; 1,80] p=0,6647	0,90 % [-3,10 %; 4,90 %] p=0,6637	1,02 [0,62; 1,69] p=0,9345
Trockene Haut	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1,87 [0,95; 3,66] p=0,0923	1,80 [0,95; 3,41] p=0,0655	3,10 % [-0,20 %; 6,30 %] p=0,0648	1,59 [0,82; 3,06] p=0,1692
Erythem	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	18/365 (4,9 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,68; 2,45] p=0,5259	1,27 [0,70; 2,30] p=0,4259	1,40 % [-2,00 %; 4,70 %] p=0,4257	1,16 [0,62; 2,15] p=0,6435
Ausschlag makulo-papulös	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	2,42 [1,09; 5,37] p=0,0402	2,32 [1,08; 5,01] p=0,0265	3,30 % [0,40 %; 6,10 %] p=0,0256	2,23 [1,02; 4,88] p=0,0445
Hyperhidrose	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3,91 [1,44; 10,57] p=0,0059	3,79 [1,43; 10,06] p=0,0038	3,80 % [1,30 %; 6,40 %] p=0,0036	3,30 [1,22; 8,90] p=0,0184
Ausschlag generalisiert	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	26/365 (7,1 %)	NA [NA; NA]	0,59 [0,31; 1,13] p=0,1519	0,62 [0,34; 1,12] p=0,1121	-2,70 % [-6,10 %; 0,60 %] p=0,1094	0,56 [0,30; 1,05] p=0,0714
Nächtliche Schweißausbrüche	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,29; 1,38] p=0,3364	0,65 [0,31; 1,36] p=0,2488	-1,60 % [-4,40 %; 1,10 %] p=0,2449	0,59 [0,28; 1,27] p=0,1774

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

<i>Jegliche UE 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	179/364 (49,2 %)	20,24 [12,95; NA]	191/365 (52,3 %)	13,01 [7,62; 17,94]	0,88 [0,66; 1,17] p=0,4253	0,94 [0,81; 1,08] p=0,3839	-3,20 % [-10,50 %; 4,10 %] p=0,3843	0,80 [0,66; 0,99] p=0,0378
Schlaflosigkeit	109/364 (29,9 %)	NA [NA; NA]	107/365 (29,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,75; 1,41] p=0,9407	1,02 [0,81; 1,27] p=0,8759	0,50 % [-6,10 %; 7,10 %] p=0,8768	0,87 [0,67; 1,14] p=0,3228
Angst	32/364 (8,8 %)	NA [NA; NA]	34/365 (9,3 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,56; 1,55] p=0,8942	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7931	-0,60 % [-4,70 %; 3,60 %] p=0,7923	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5423
Depression	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	32/365 (8,8 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,56; 1,57] p=0,8963	0,94 [0,58; 1,51] p=0,7928	-0,50 % [-4,60 %; 3,50 %] p=0,7930	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4334
Verwirrheitszustand	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,63; 2,18] p=0,7357	1,16 [0,65; 2,08] p=0,6205	0,90 % [-2,50 %; 4,30 %] p=0,6192	1,01 [0,55; 1,84] p=0,9765
Reizbarkeit	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,49; 2,05] p=1,0000	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9856	0,00 % [-2,90 %; 3,00 %] p=0,9855	0,91 [0,46; 1,83] p=0,7927
Agitiertheit	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,54 [0,68; 3,47] p=0,4050	1,51 [0,69; 3,31] p=0,2998	1,40 % [-1,20 %; 4,00 %] p=0,2993	1,43 [0,64; 3,19] p=0,3807
Schlafstörung	8/364 (2,2 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,31; 2,06] p=0,8172	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6369	-0,50 % [-2,80 %; 1,70 %] p=0,6359	0,69 [0,27; 1,76] p=0,4429
Untersuchungen								
Gesamte SOC	166/364 (45,6 %)	29,47 [16,56; NA]	116/365 (31,8 %)	NA [NA; NA]	1,78 [1,32; 2,40] p=0,0002	1,43 [1,19; 1,73] p=0,0001	13,80 % [6,70 %; 20,90 %] p=0,0001	1,44 [1,14; 1,83] p=0,0026

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gewicht erniedrigt	101/364 (27,7 %)	NA [NA; NA]	63/365 (17,3 %)	NA [NA; NA]	1,82 [1,28; 2,59] p=0,0009	1,61 [1,21; 2,13] p=0,0007	10,50 % [4,40 %; 16,50 %] p=0,0007	1,52 [1,11; 2,09] p=0,0090
Gewicht erhöht	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	4,45 [1,80; 11,01] p=0,0007	4,15 [1,72; 10,01] p=0,0005	5,20 % [2,30 %; 8,10 %] p=0,0004	3,54 [1,45; 8,64] p=0,0056
Kreatinin im Blut erhöht	24/364 (6,6 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,64 [0,85; 3,18] p=0,1872	1,59 [0,85; 2,97] p=0,1384	2,50 % [-0,80 %; 5,70 %] p=0,1397	1,43 [0,75; 2,73] p=0,2778
Alaninaminotransferase erhöht	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,54; 2,48] p=0,8457	1,16 [0,55; 2,41] p=0,6985	0,60 % [-2,20 %; 3,30 %] p=0,6977	1,05 [0,50; 2,22] p=0,8911
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,23 [0,89; 5,59] p=0,1228	2,17 [0,89; 5,30] p=0,0797	2,20 % [-0,30 %; 4,70 %] p=0,0788	1,90 [0,77; 4,69] p=0,1612
Aspartataminotransferase erhöht	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,43; 2,35] p=1,0000	1,00 [0,44; 2,29] p=0,9992	0,00 % [-2,50 %; 2,50 %] p=0,9991	0,89 [0,39; 2,06] p=0,7846
C-reaktives Protein erhöht	7/364 (1,9 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,20; 1,23] p=0,1826	0,50 [0,21; 1,22] p=0,1211	-1,90 % [-4,40 %; 0,50 %] p=0,1229	0,45 [0,18; 1,12] p=0,0877
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	164/364 (45,1 %)	NA [20,04; NA]	138/365 (37,8 %)	NA [24,54; NA]	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0574	1,19 [1,00; 1,42] p=0,0484	7,20 % [0,10 %; 14,30 %] p=0,0466	1,16 [0,93; 1,46] p=0,1980
Hypertonie	47/364 (12,9 %)	NA [NA; NA]	26/365 (7,1 %)	NA [NA; NA]	1,91 [1,16; 3,16] p=0,0136	1,80 [1,14; 2,85] p=0,0099	5,80 % [1,40 %; 10,10 %] p=0,0097	1,67 [1,03; 2,69] p=0,0375

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypotonie	36/364 (9,9 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,66; 1,82] p=0,8143	1,09 [0,70; 1,69] p=0,7169	0,80 % [-3,40 %; 5,00 %] p=0,7158	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9570
Tiefe Beinvenenthrombose	31/364 (8,5 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,53; 1,45] p=0,6975	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6045	-1,10 % [-5,30 %; 3,10 %] p=0,6049	0,84 [0,51; 1,36] p=0,4711
Hämatom	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,54; 2,14] p=0,9694	1,07 [0,56; 2,04] p=0,8317	0,30 % [-2,70 %; 3,40 %] p=0,8313	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7268
Hitzegefühl	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,61; 3,77] p=0,4930	1,51 [0,62; 3,68] p=0,3608	1,10 % [-1,30 %; 3,50 %] p=0,3618	1,43 [0,58; 3,51] p=0,4305
Hitzewallung	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,41; 2,03] p=0,9909	0,92 [0,42; 2,00] p=0,8303	-0,30 % [-2,90 %; 2,40 %] p=0,8301	0,83 [0,38; 1,83] p=0,6471
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	126/364 (34,6 %)	NA [NA; NA]	95/365 (26,0 %)	NA [33,71; NA]	1,52 [1,10; 2,09] p=0,0128	1,33 [1,07; 1,66] p=0,0103	8,60 % [2,00 %; 15,20 %] p=0,0103	1,24 [0,95; 1,62] p=0,1210
Akute Nierenschädigung	28/364 (7,7 %)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,74] p=1,0000	1,01 [0,61; 1,66] p=0,9818	0,00 % [-3,80 %; 3,90 %] p=0,9819	0,86 [0,51; 1,46] p=0,5867
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,53; 1,62] p=0,9018	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7910	-0,50 % [-4,30 %; 3,30 %] p=0,7903	0,85 [0,49; 1,45] p=0,5427
Chronische Nierenerkrankung	22/364 (6,0 %)	NA [NA; NA]	18/365 (4,9 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,66; 2,36] p=0,6098	1,23 [0,67; 2,24] p=0,5009	1,10 % [-2,20 %; 4,50 %] p=0,5017	1,12 [0,60; 2,10] p=0,7143

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Dysurie	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,41 [0,62; 3,22] p=0,5383	1,40 [0,63; 3,09] p=0,4100	1,10 % [-1,50 %; 3,70 %] p=0,4098	1,29 [0,57; 2,92] p=0,5341
Harnretention	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,56 [0,67; 3,67] p=0,4065	1,54 [0,68; 3,48] p=0,2966	1,30 % [-1,20 %; 3,90 %] p=0,2987	1,32 [0,56; 3,08] p=0,5232
Hämaturie	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,65 [0,95; 7,38] p=0,0845	2,62 [0,95; 7,23] p=0,0513	2,20 % [0,00 %; 4,50 %] p=0,0531	1,94 [0,69; 5,50] p=0,2122
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	115/364 (31,6 %)	NA [NA; NA]	123/365 (33,7 %)	28,78 [25,73; NA]	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5779	0,93 [0,76; 1,15] p=0,5255	-2,20 % [-9,00 %; 4,60 %] p=0,5237	0,74 [0,57; 0,96] p=0,0234
Katarakt	54/364 (14,8 %)	NA [NA; NA]	59/365 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6825	0,92 [0,65; 1,28] p=0,6093	-1,40 % [-6,60 %; 3,90 %] p=0,6085	0,66 [0,46; 0,95] p=0,0277
Sehen verschwommen	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,68 [0,88; 3,21] p=0,1543	1,62 [0,89; 2,95] p=0,1139	2,70 % [-0,60 %; 6,10 %] p=0,1121	1,43 [0,76; 2,67] p=0,2643
Trockenes Auge	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,44; 2,26] p=1,0000	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9868	0,00 % [-2,60 %; 2,50 %] p=0,9867	0,87 [0,39; 1,93] p=0,7251
Sehschärfe vermindert	7/364 (1,9 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,69 [0,26; 1,84] p=0,6182	0,70 [0,27; 1,81] p=0,4563	-0,80 % [-3,00 %; 1,30 %] p=0,4539	0,56 [0,21; 1,48] p=0,2411
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	115/364 (31,6 %)	NA [34,46; NA]	107/365 (29,3 %)	NA [30,78; NA]	1,12 [0,81; 1,54] p=0,5570	1,08 [0,87; 1,34] p=0,5041	2,30 % [-4,30 %; 8,80 %] p=0,5013	0,88 [0,67; 1,14] p=0,3277

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Kontusion	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,69; 2,26] p=0,5601	1,22 [0,71; 2,09] p=0,4638	1,30 % [-2,20 %; 4,90 %] p=0,4608	1,05 [0,60; 1,84] p=0,8701
Risswunde	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,37; 2,17] p=0,9862	0,90 [0,39; 2,07] p=0,8096	-0,30 % [-2,70 %; 2,10 %] p=0,8081	0,69 [0,29; 1,63] p=0,4006
Rippenfraktur	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,44 [0,54; 3,80] p=0,6215	1,43 [0,55; 3,76] p=0,4594	0,80 % [-1,40 %; 3,00 %] p=0,4601	1,15 [0,44; 3,03] p=0,7771
Wirbelsäulen-kompressionsfraktur	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,45; 2,79] p=0,9901	1,12 [0,46; 2,72] p=0,8070	0,30 % [-2,00 %; 2,60 %] p=0,8066	1,03 [0,42; 2,54] p=0,9488
Sturz	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,36; 2,25] p=1,0000	0,91 [0,37; 2,21] p=0,8319	-0,20 % [-2,60 %; 2,10 %] p=0,8335	0,73 [0,29; 1,80] p=0,4898
Verletzung der Gliedmaßen	3/364 (0,8 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,87] p=0,0331	0,25 [0,07; 0,88] p=0,0188	-2,50 % [-4,50 %; -0,40 %] p=0,0180	0,20 [0,06; 0,71] p=0,0130
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	100/364 (27,5 %)	NA [NA; NA]	96/365 (26,3 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7947	1,04 [0,82; 1,33] p=0,7313	1,10 % [-5,30 %; 7,60 %] p=0,7303	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6377
Vorhofflimmern	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	37/365 (10,1 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,35; 1,03] p=0,0809	0,62 [0,38; 1,03] p=0,0608	-3,80 % [-7,80 %; 0,20 %] p=0,0596	0,53 [0,31; 0,89] p=0,0175
Palpitationen	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,61; 3,76] p=0,4981	1,50 [0,62; 3,63] p=0,3655	1,10 % [-1,30 %; 3,50 %] p=0,3640	1,18 [0,47; 2,96] p=0,7238

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Herzinsuffizienz	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,37; 1,92] p=0,8428	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6834	-0,50 % [-3,10 %; 2,00 %] p=0,6823	0,76 [0,34; 1,69] p=0,4946
Bradykardie	8/364 (2,2 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,31; 2,08] p=0,8384	0,81 [0,32; 2,04] p=0,6558	-0,50 % [-2,70 %; 1,70 %] p=0,6555	0,71 [0,28; 1,80] p=0,4672
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	46/364 (12,6 %)	NA [NA; NA]	31/365 (8,5 %)	NA [NA; NA]	1,54 [0,96; 2,49] p=0,0918	1,48 [0,96; 2,28] p=0,0715	4,10 % [-0,40 %; 8,60 %] p=0,0722	1,33 [0,84; 2,10] p=0,2250
Vertigo	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,50; 2,29] p=1,0000	1,06 [0,51; 2,23] p=0,8660	0,20 % [-2,50 %; 3,00 %] p=0,8681	0,95 [0,45; 2,02] p=0,8921
Tinnitus	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,76; 5,54] p=0,2236	2,01 [0,77; 5,23] p=0,1461	1,70 % [-0,60 %; 3,90 %] p=0,1466	1,79 [0,67; 4,79] p=0,2433
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	41/364 (11,3 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,19 [0,74; 1,91] p=0,5552	1,17 [0,76; 1,79] p=0,4766	1,60 % [-2,80 %; 6,00 %] p=0,4784	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6598
Basalzellkarzinom	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,59 [0,61; 4,14] p=0,4809	1,57 [0,61; 4,02] p=0,3447	1,10 % [-1,20 %; 3,30 %] p=0,3433	1,19 [0,46; 3,08] p=0,7203
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	32/364 (8,8 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	2,43 [1,27; 4,66] p=0,0087	2,30 [1,25; 4,24] p=0,0060	5,00 % [1,50 %; 8,50 %] p=0,0056	1,98 [1,05; 3,72] p=0,0333

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

<i>Jegliche UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Hyperbilirubinämie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,51 [0,95; 13,05] p=0,0862	3,37 [0,94; 12,13] p=0,0483	1,90 % [0,00 %; 3,80 %] p=0,0466	2,84 [0,78; 10,35] p=0,1140
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	2,23 [1,16; 4,27] p=0,0196	2,14 [1,15; 3,96] p=0,0135	4,40 % [0,90 %; 7,80 %] p=0,0130	1,70 [0,90; 3,23] p=0,1042
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	20/364 (5,5 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,95; 4,46] p=0,0918	2,00 [0,95; 4,19] p=0,0625	2,80 % [-0,10 %; 5,60 %] p=0,0611	1,81 [0,85; 3,88] p=0,1248
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,62; 3,25] p=0,5370	1,40 [0,63; 3,11] p=0,4087	1,10 % [-1,50 %; 3,70 %] p=0,4071	1,14 [0,51; 2,58] p=0,7494
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 21 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,26 [1,55; 3,29]; p<0,0001). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Bronchitis* (OR=1,66 [1,17; 2,35]; p=0,0059), *Infektion der oberen Atemwege* (OR=1,79 [1,22; 2,64]; p=0,0038), *Pneumonie* (OR=2,03 [1,36; 3,01]; p=0,0006), *Harnwegsinfektion* (OR=1,84 [1,20; 2,83]; p=0,0070), *Nasopharyngitis* (OR=2,54 [1,23; 5,25]; p=0,0151). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=1,62 [1,13; 2,33]; p=0,0091), *Harnwegsinfektion* (HR=1,54 [1,03; 2,31]; p=0,0349), *Nasopharyngitis* (HR=2,06 [1,02; 4,17]; p=0,0450), *Herpes zoster* (HR=0,32 [0,11; 0,90]; p=0,0306).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,51 [1,03; 2,22]; p=0,0411). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Diarrhö* (OR=1,55 [1,16; 2,08]; p=0,0042), *Übelkeit* (OR=1,54 [1,11; 2,15]; p=0,0114). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Übelkeit* (HR=1,46 [1,10; 1,93]; p=0,0094).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,11 [1,45; 3,08]; p=0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,44 [1,22; 1,70]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=1,82 [1,31; 2,53]; p=0,0004), *Ödem peripher* (OR=1,52 [1,11; 2,07]; p=0,0105), *Asthenie* (OR=1,46 [1,05; 2,02]; p=0,0294), *Schüttelfrost* (OR=8,97 [3,74; 21,49]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,46 [1,14; 1,88]; p=0,0032), *Schüttelfrost* (HR=7,82 [3,34; 18,31]; p<0,0001), *Brustkorbbeschwerden* (HR=3,62 [1,01; 12,97]; p=0,0484), *Periphere Schwellung* (HR=0,47 [0,22; 1,00]; p=0,0488).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,56 [1,11; 2,18]; p=0,0121). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Rückenschmerzen* (OR=1,43 [1,04; 1,96]; p=0,0358), *Muskelspasmen* (OR=1,51 [1,08; 2,11]; p=0,0211). Bei Betrachtung der zeitadjustierten

Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* (HR=0,53 [0,33; 0,86]; p=0,0103).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,76 [1,27; 2,44]; p=0,0008), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,44 [1,21; 1,72]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,85 [1,37; 2,49]; p<0,0001), *Leukopenie* (OR=2,26 [1,45; 3,51]; p=0,0003), *Lymphopenie* (OR=1,59 [1,05; 2,42]; p=0,0348). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,56 [1,27; 1,93]; p<0,0001), *Leukopenie* (HR=2,09 [1,38; 3,16]; p=0,0005), *Lymphopenie* (HR=1,47 [1,00; 2,14]; p=0,0489).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,40 [1,02; 1,91]; p=0,0430). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (OR=1,81 [1,24; 2,64]; p=0,0026), *Kopfschmerz* (OR=1,99 [1,29; 3,05]; p=0,0020), *Parästhesie* (OR=2,12 [1,33; 3,40]; p=0,0019). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (HR=1,45 [1,03; 2,05]; p=0,0317), *Kopfschmerz* (HR=1,66 [1,12; 2,46]; p=0,0114), *Parästhesie* (HR=1,78 [1,14; 2,77]; p=0,0105).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,45 [1,80; 3,34]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,79 [1,47; 2,19]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dyspnoe* (OR=2,11 [1,46; 3,04]; p<0,0001), *Husten* (OR=2,00 [1,38; 2,89]; p=0,0003), *Rhinorrhoe* (OR=2,38 [1,15; 4,94]; p=0,0250), *Schmerzen im Oropharynx* (OR=2,75 [1,27; 5,97]; p=0,0119), *Husten mit Auswurf* (OR=2,70 [1,10; 6,63]; p=0,0391), *Rachenreizung* (OR=5,72 [1,25; 26,22]; p=0,0206), *Giemen* (OR=10,23 [1,30; 80,34]; p=0,0110). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Dyspnoe* (HR=1,82 [1,31; 2,53]; p=0,0003), *Husten* (HR=1,68 [1,21; 2,32]; p=0,0017), *Rhinorrhoe* (HR=2,14 [1,05; 4,36]; p=0,0355), *Schmerzen im Oropharynx* (HR=2,52 [1,17; 5,42]; p=0,0183), *Rachenreizung* (HR=5,44 [1,20; 24,55]; p=0,0277), *Giemen* (HR=9,32 [1,19; 72,91]; p=0,0335).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,85 [1,37; 2,49]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,51 [1,24; 1,85]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Appetit vermindert* (OR=1,59 [1,09; 2,33]; p=0,0206), *Hyperglykämie* (OR=1,99 [1,20; 3,29]; p=0,0099), *Hypokalzämie*

(OR=1,65 [1,04; 2,63]; p=0,0435), *Hypophosphatämie* (OR=2,83 [1,17; 6,87]; p=0,0268). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Appetit vermindert* (HR=1,52 [1,08; 2,15]; p=0,0176), *Hyperglykämie* (HR=1,65 [1,04; 2,63]; p=0,0351), *Hypophosphatämie* (HR=2,46 [1,03; 5,87]; p=0,0418), *Hypomagnesiämie* (HR=0,54 [0,30; 0,97]; p=0,0408).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ausschlag makulopapulös* (OR=2,42 [1,09; 5,37]; p=0,0402), *Hyperhidrose* (OR=3,91 [1,44; 10,57]; p=0,0059). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ausschlag makulopapulös* (HR=2,23 [1,02; 4,88]; p=0,0445), *Hyperhidrose* (HR=3,30 [1,22; 8,90]; p=0,0184).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,80 [0,66; 0,99]; p=0,0378.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,78 [1,32; 2,40]; p=0,0002), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,44 [1,14; 1,83]; p=0,0026). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (OR=1,82 [1,28; 2,59]; p=0,0009), *Gewicht erhöht* (OR=4,45 [1,80; 11,01]; p=0,0007). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=1,52 [1,11; 2,09]; p=0,0090), *Gewicht erhöht* (HR=3,54 [1,45; 8,64]; p=0,0056).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Gefäßkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=1,91 [1,16; 3,16]; p=0,0136). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=1,67 [1,03; 2,69]; p=0,0375).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,52 [1,10; 2,09]; p=0,0128). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Augenerkrankungen* (HR=0,74 [0,57; 0,96]; p=0,0234). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Katarakt* (HR=0,66 [0,46; 0,95]; p=0,0277).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Verletzung der Gliedmaßen* (OR=0,24 [0,07; 0,87]; p=0,0331). Bei Betrachtung der

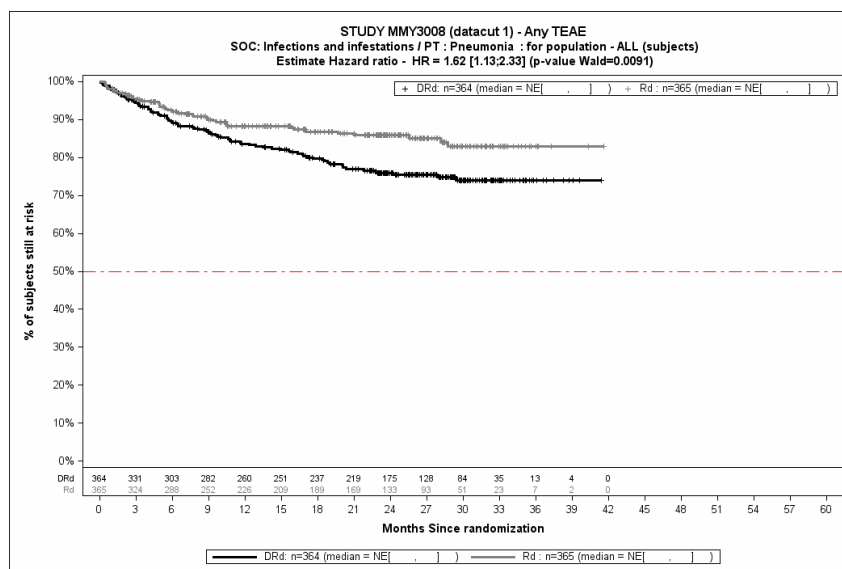
zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Verletzung der Gliedmaßen* (HR=0,20 [0,06; 0,71]; p=0,0130).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Herzerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Vorhofflimmern* (HR=0,53 [0,31; 0,89]; p=0,0175).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,43 [1,27; 4,66]; p=0,0087). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 1,98 [1,05; 3,72]; p=0,0333.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,23 [1,16; 4,27]; p=0,0196). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

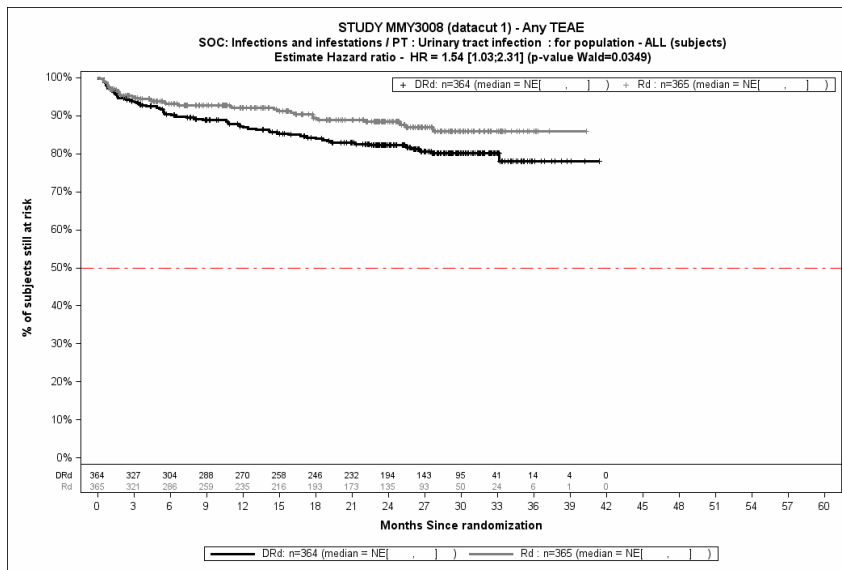
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt in Abbildung 4-84 bis Abbildung 4-125.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

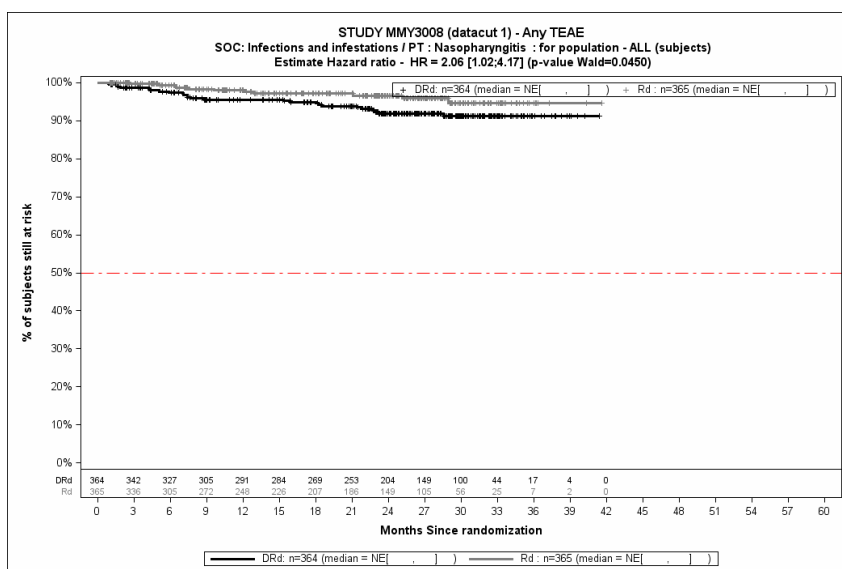
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT *Pneumonie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

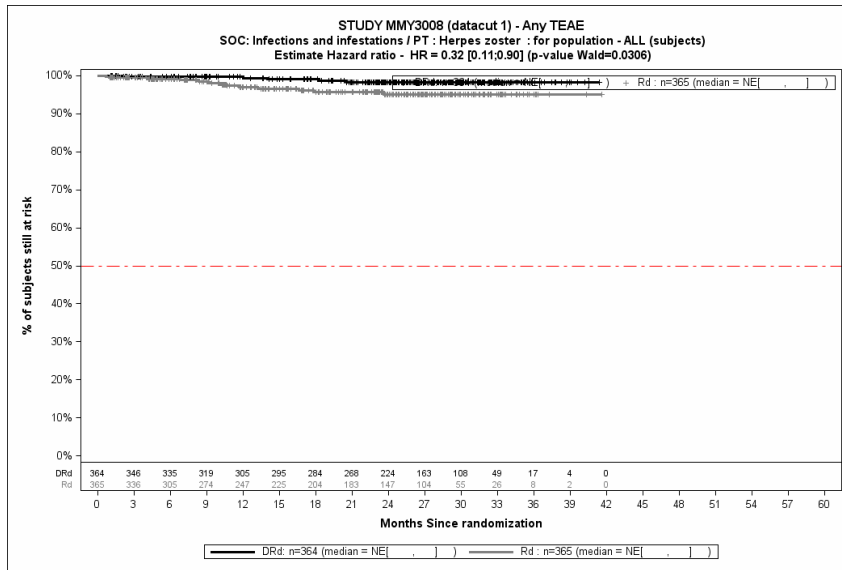
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Harnwegsinfektion*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

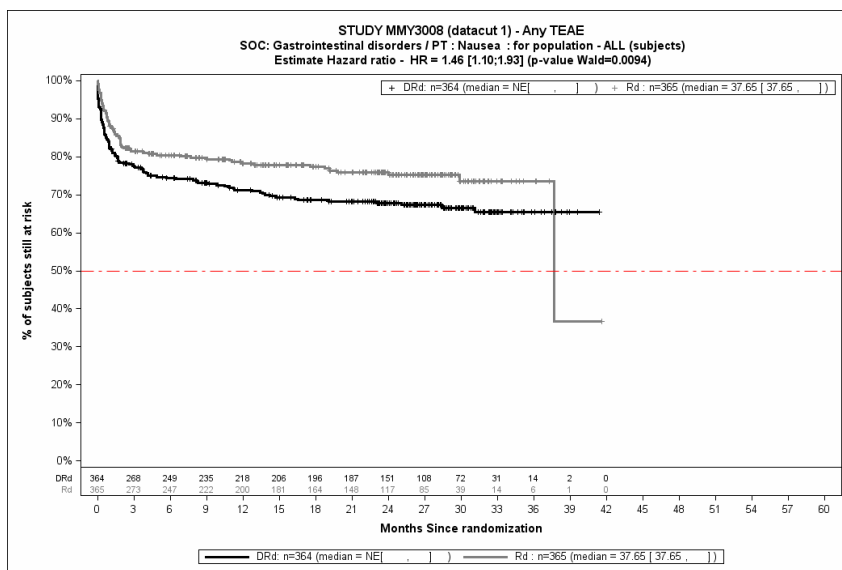
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nasopharyngitis*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

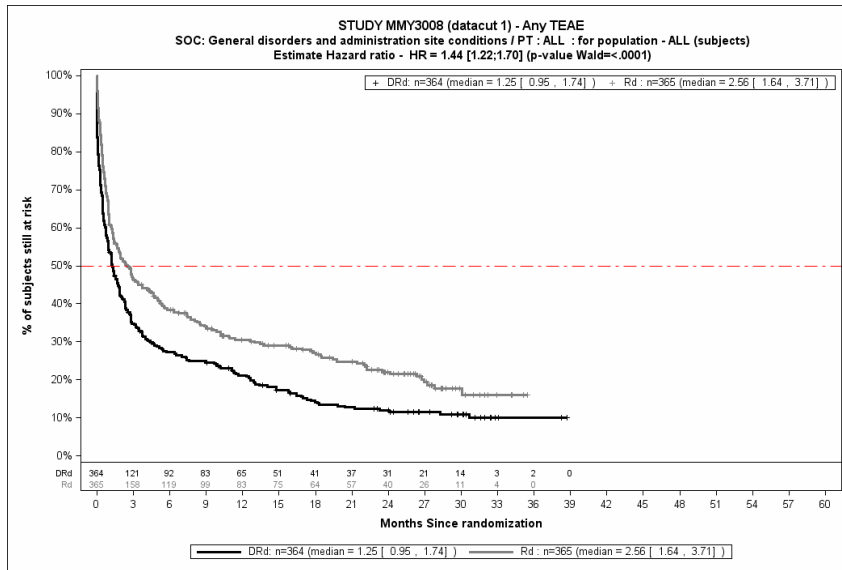
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Herpes zoster*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

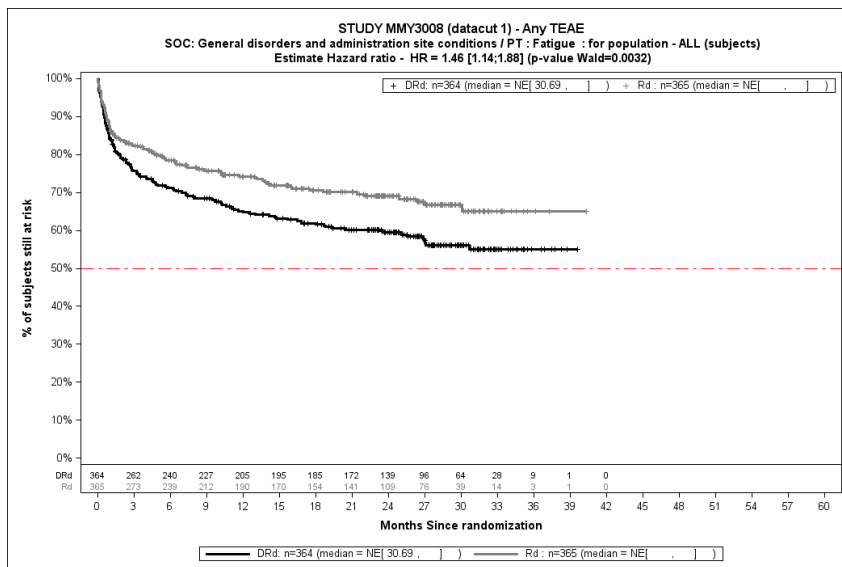
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Übelkeit*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

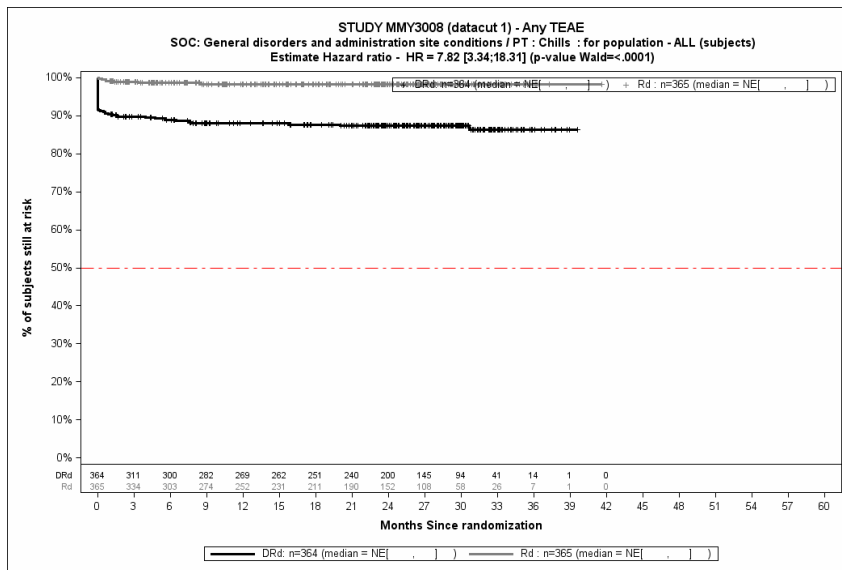
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

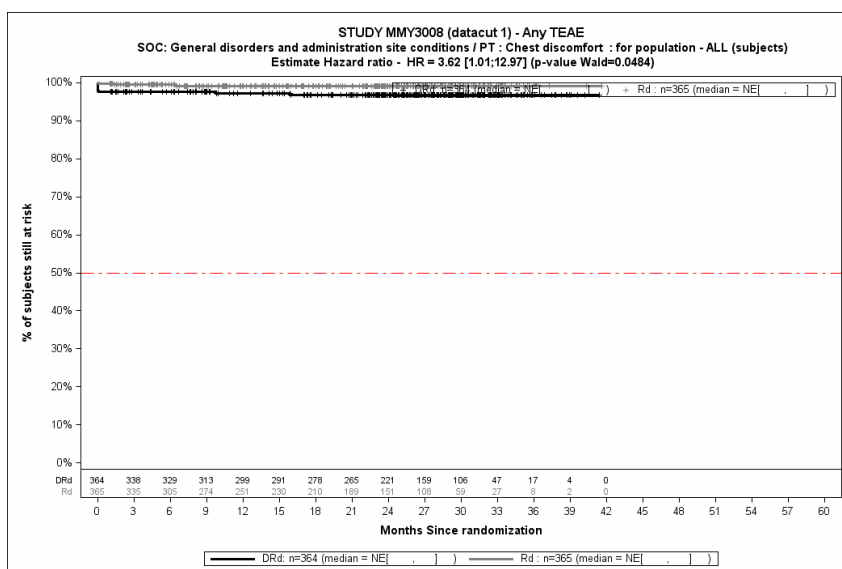
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ermüdung*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

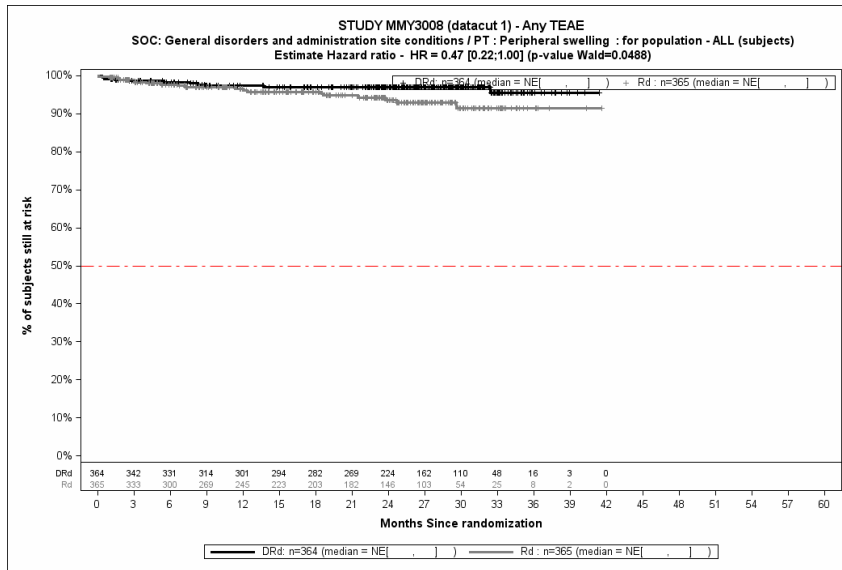
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schüttelfrost*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

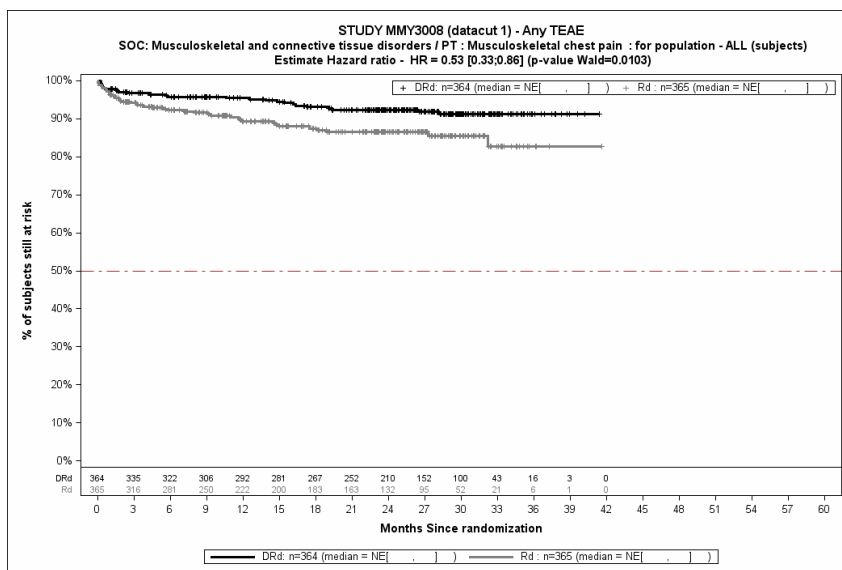
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustkorbbeschwerden*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

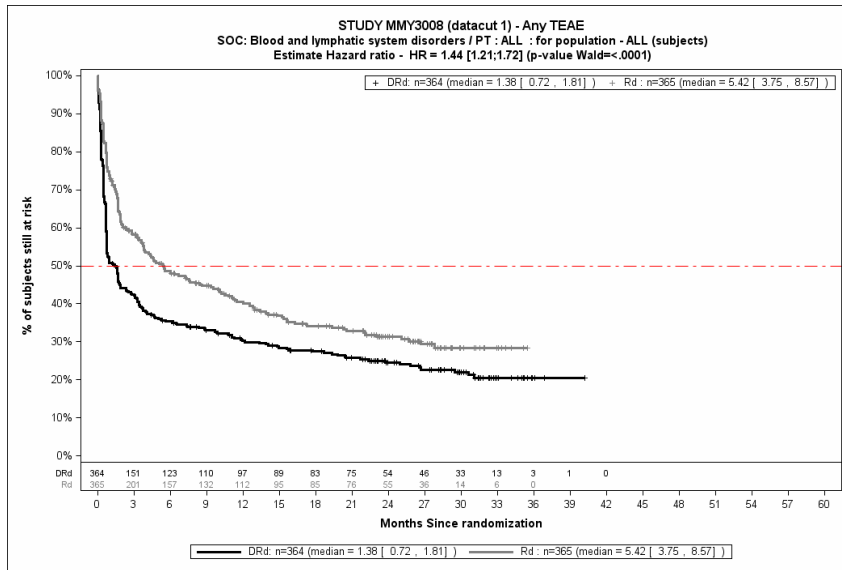
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere Schwellung*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

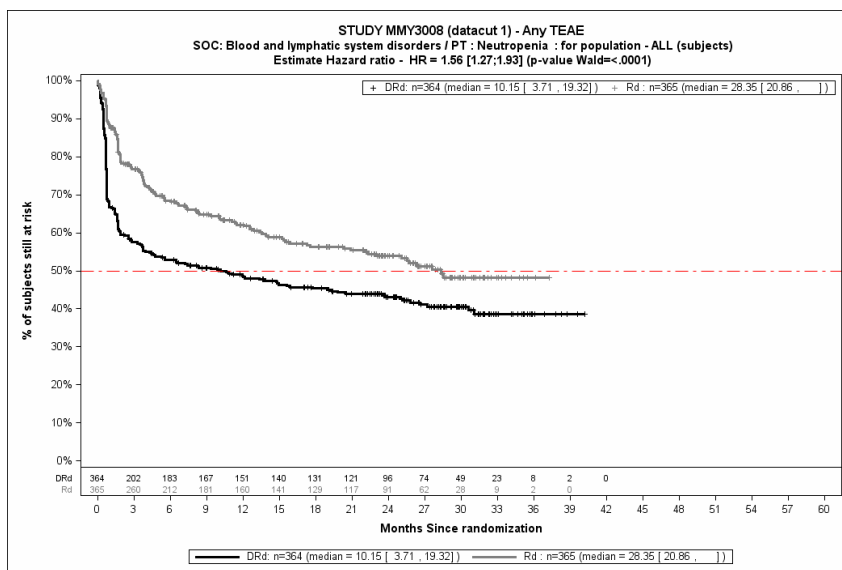
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

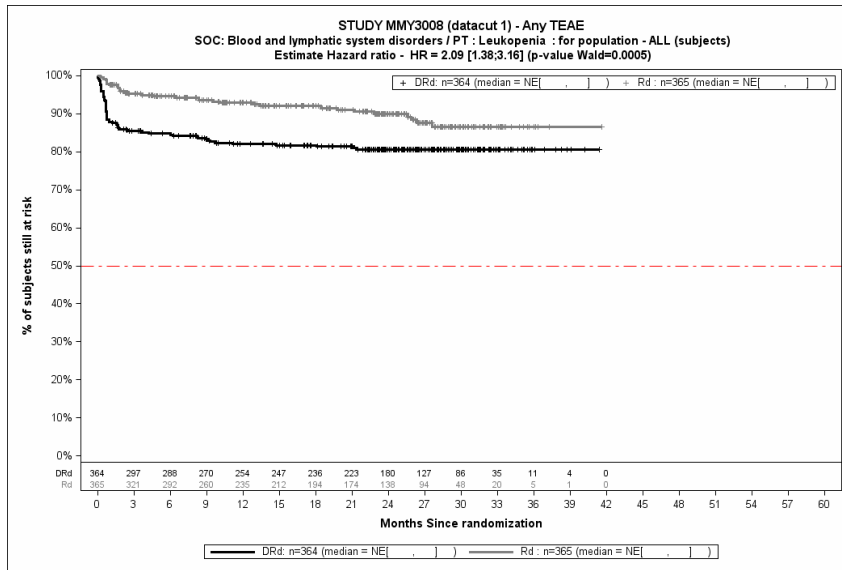
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

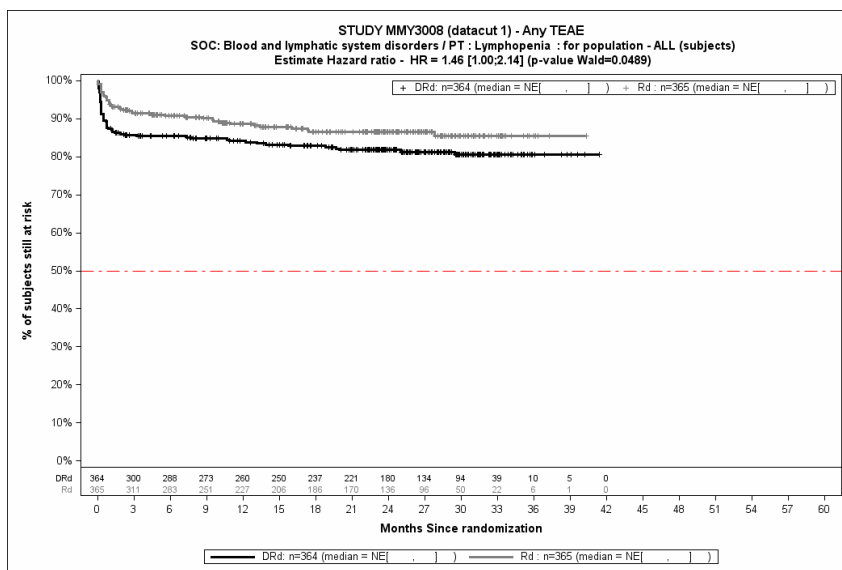
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

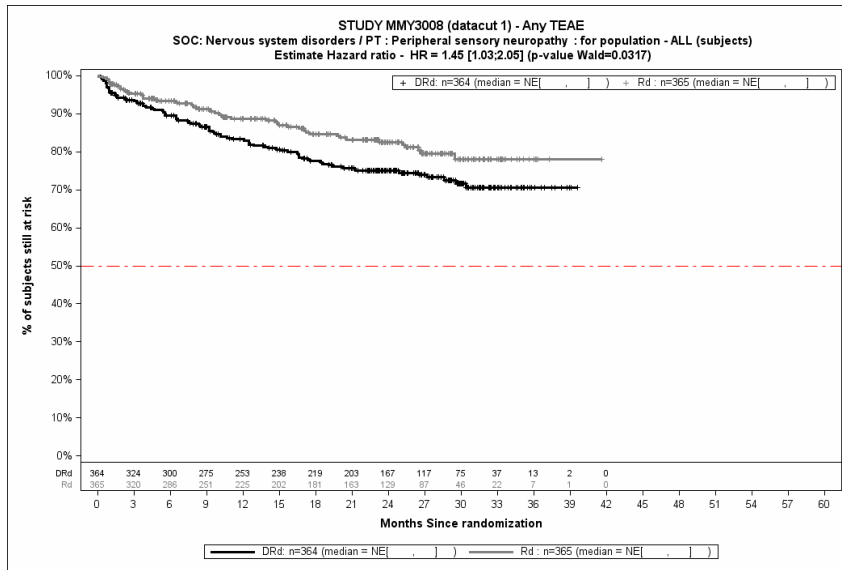
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

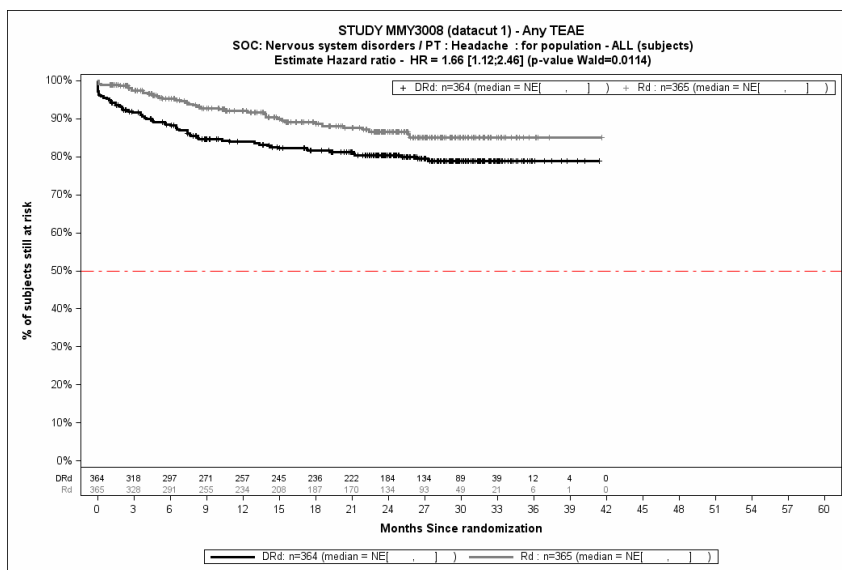
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

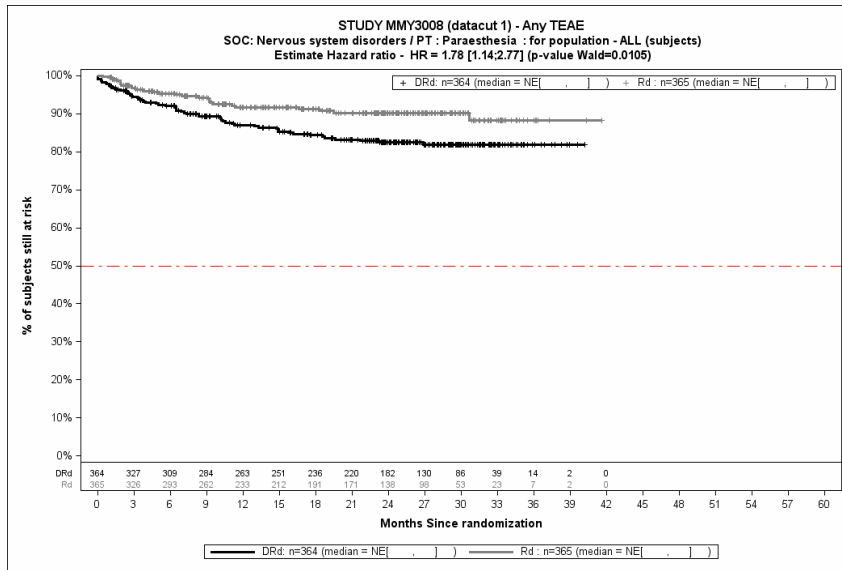
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

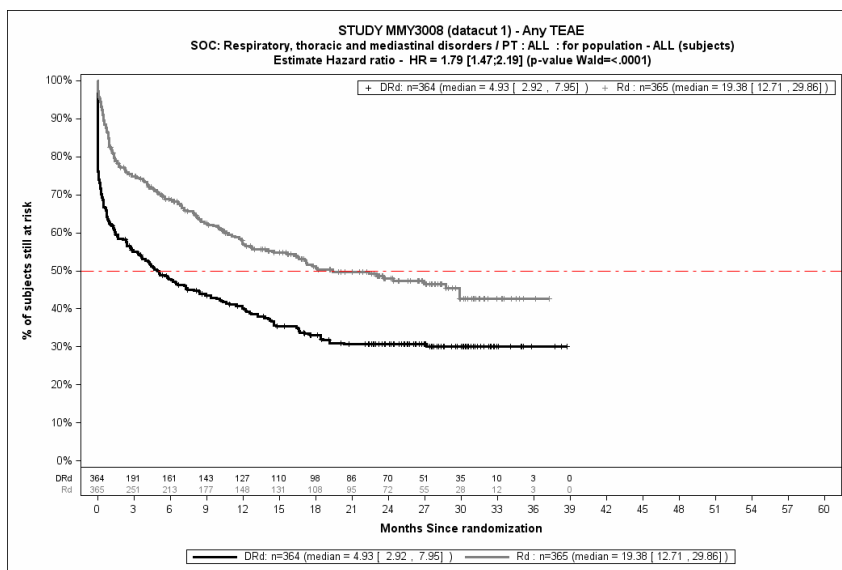
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kopfschmerz*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

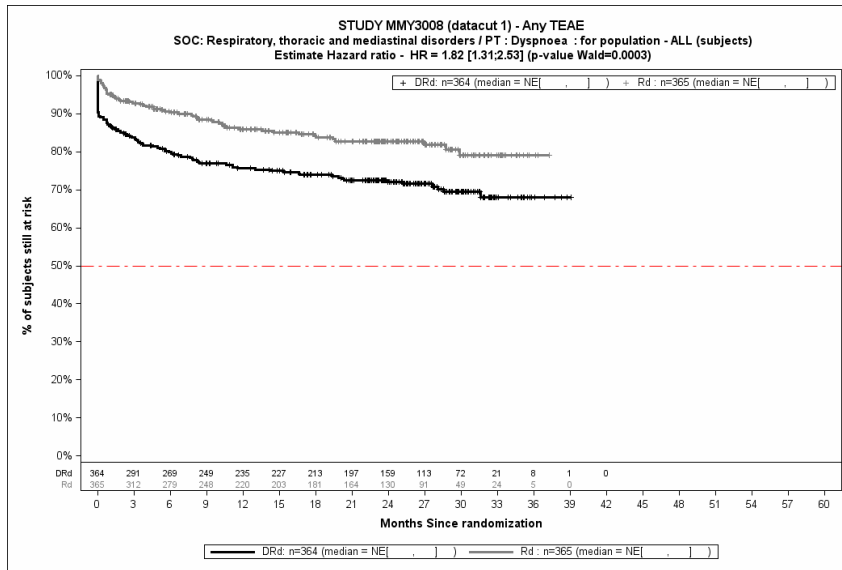
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

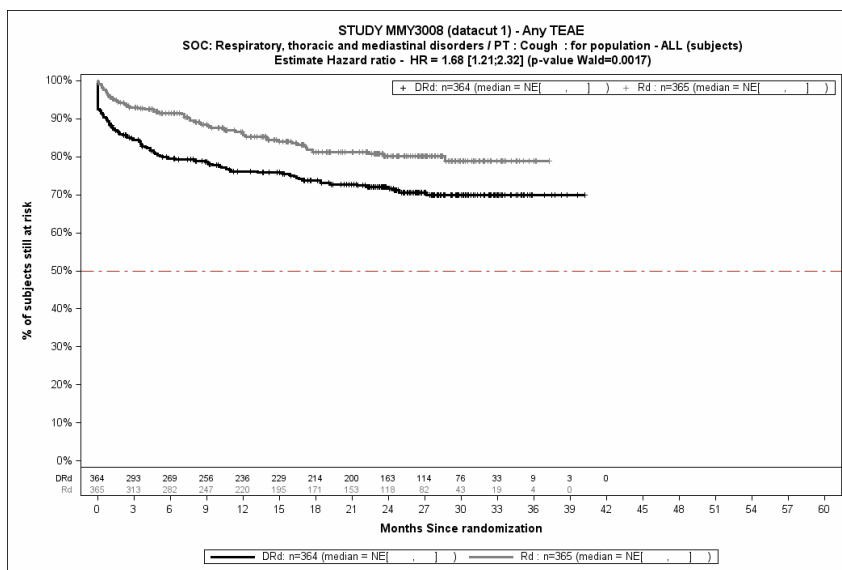
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

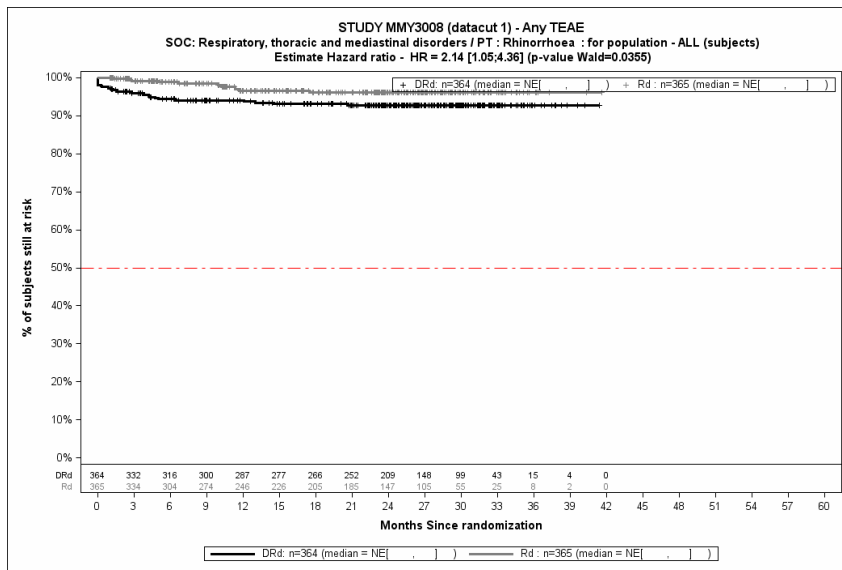
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

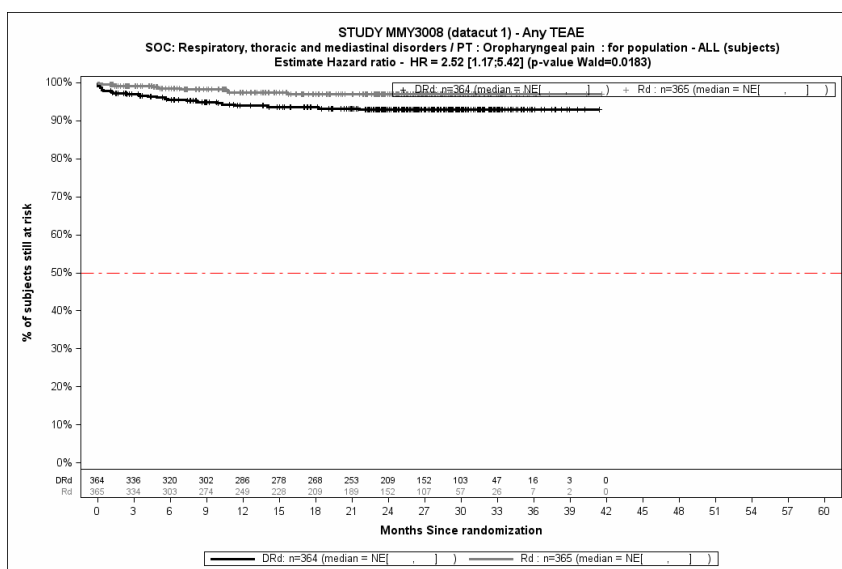
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Husten*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

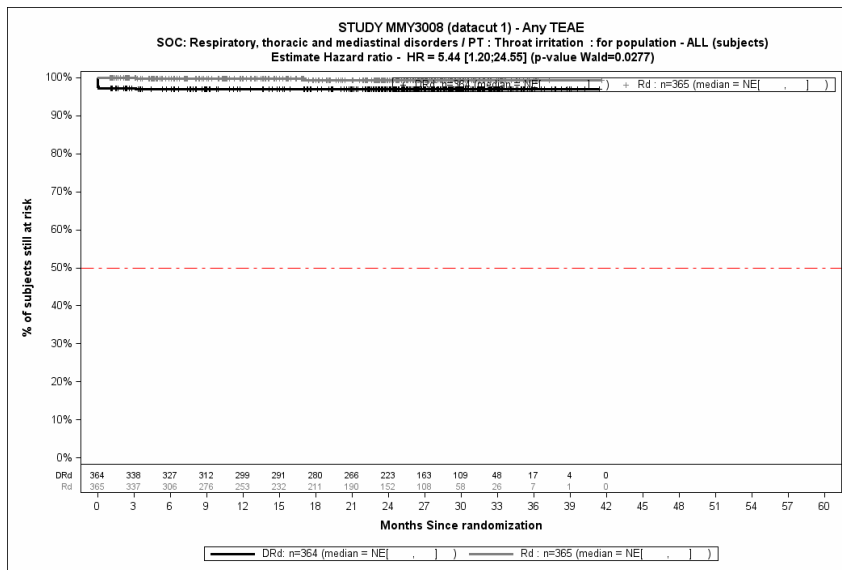
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

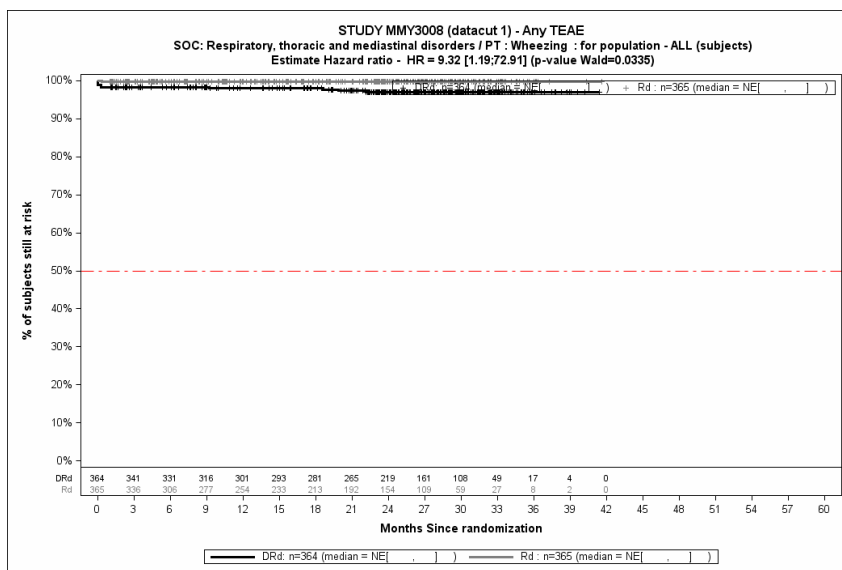
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

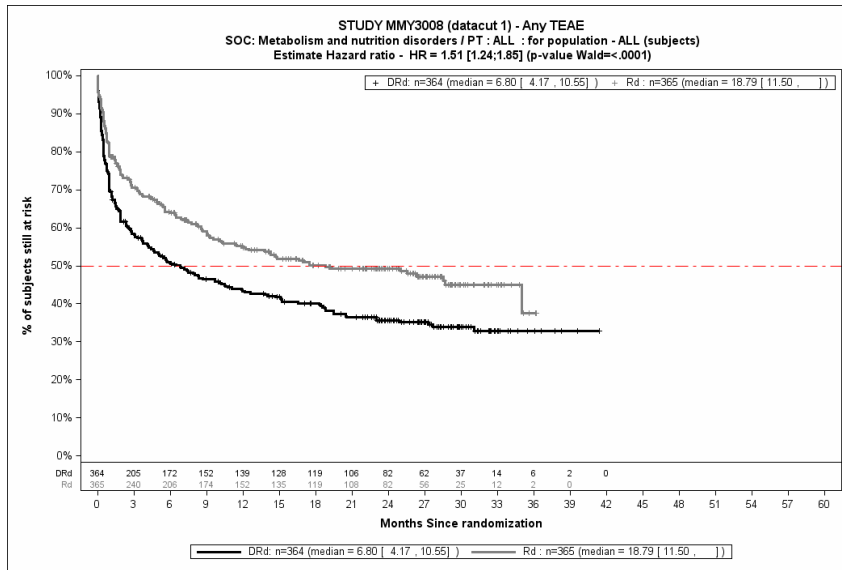
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rachenreizung*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

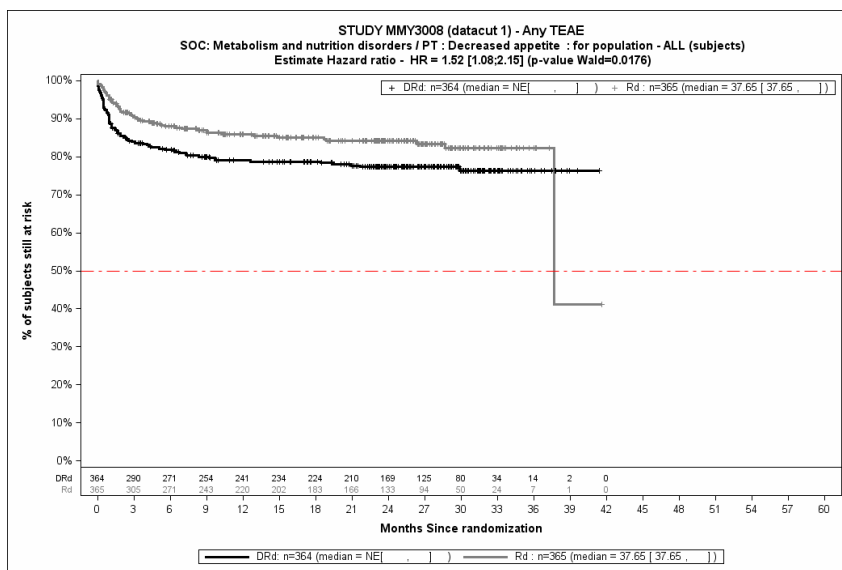
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Giemen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

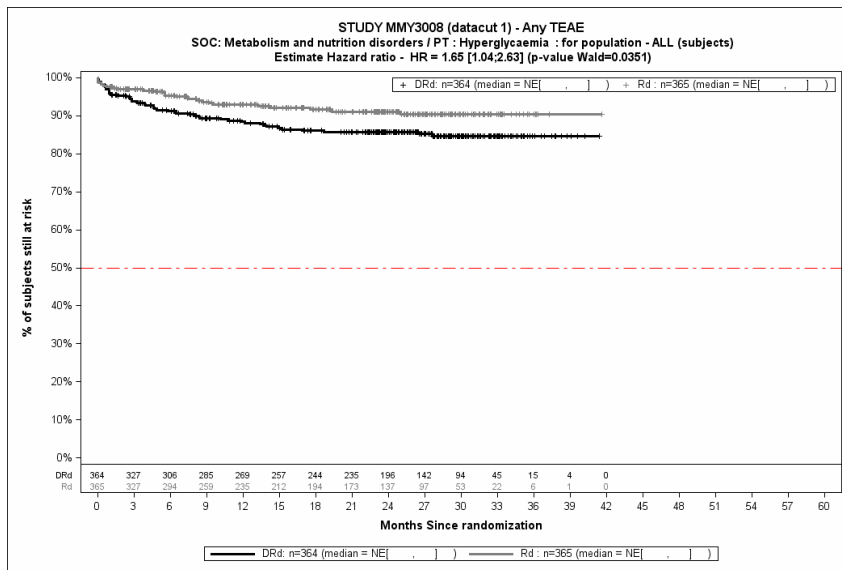
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

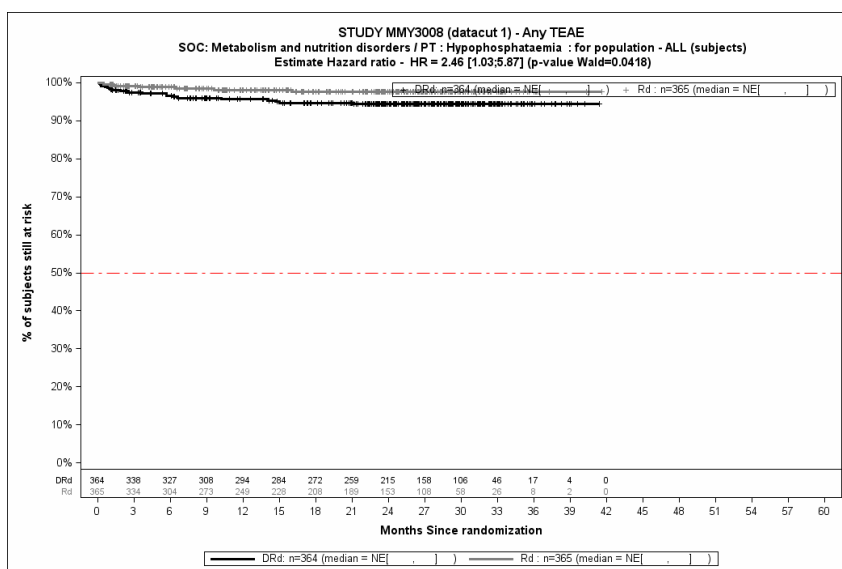
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Appetit vermindert*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

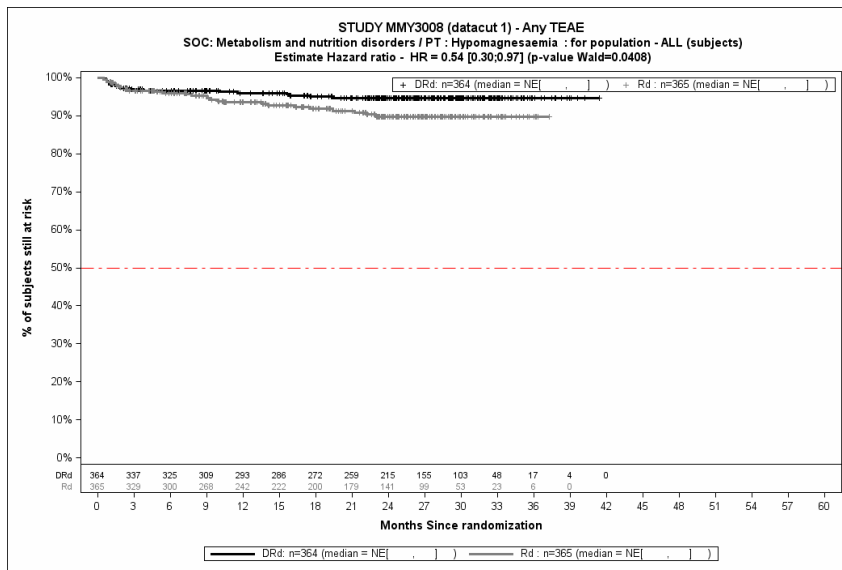
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperglykämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

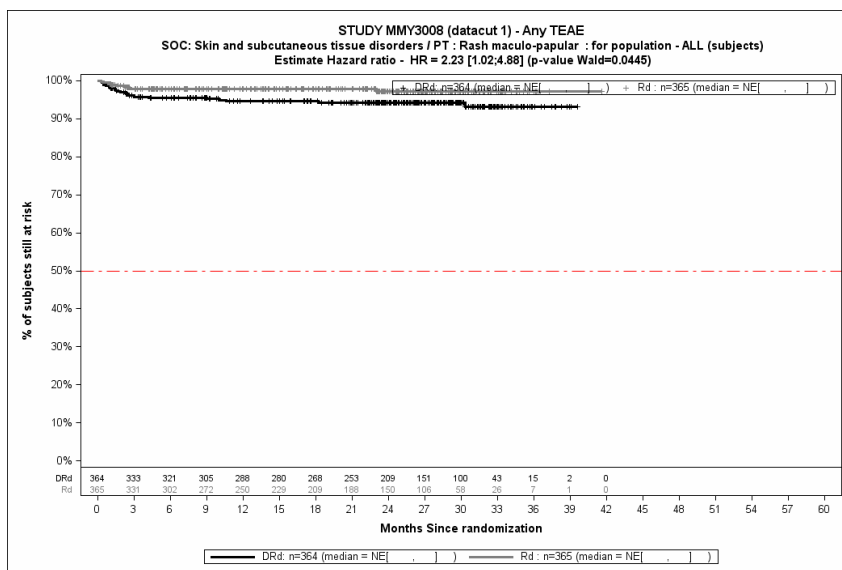
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypophosphatämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

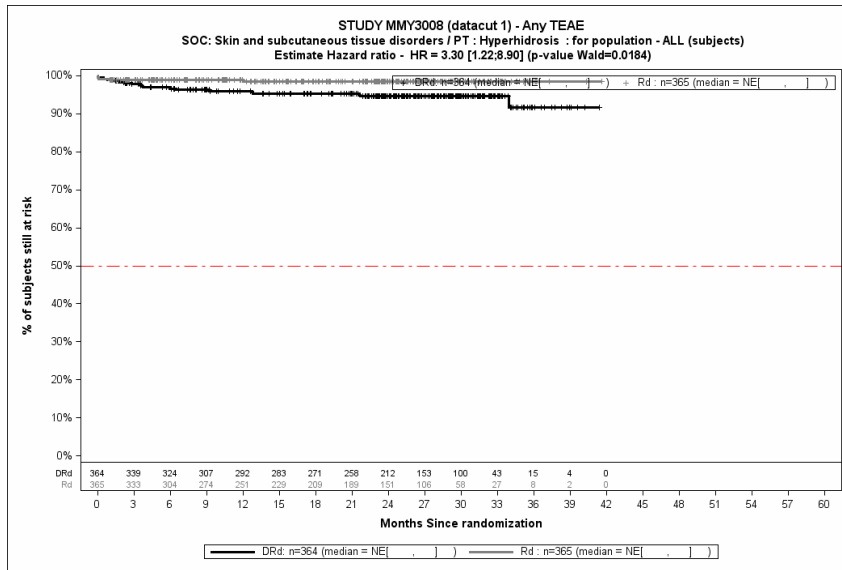
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypomagnesiämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

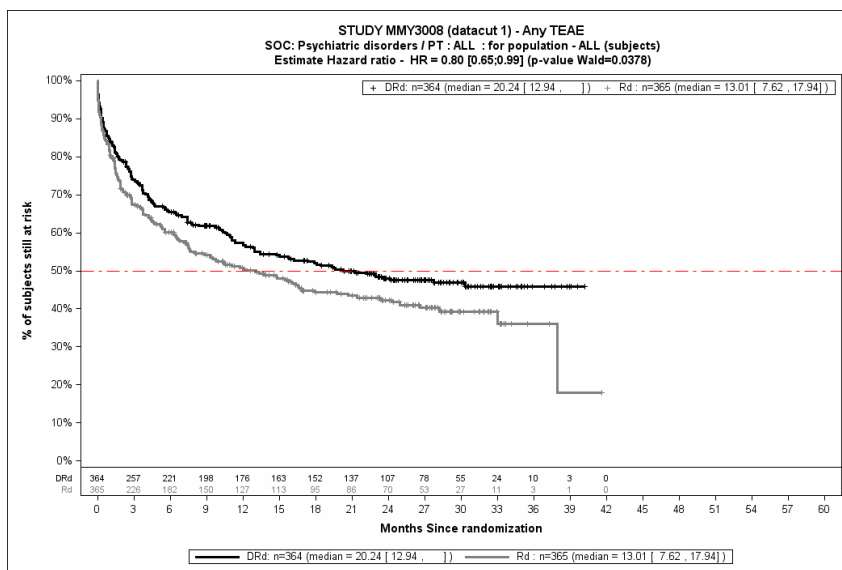
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ausschlag makulo-papulös*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

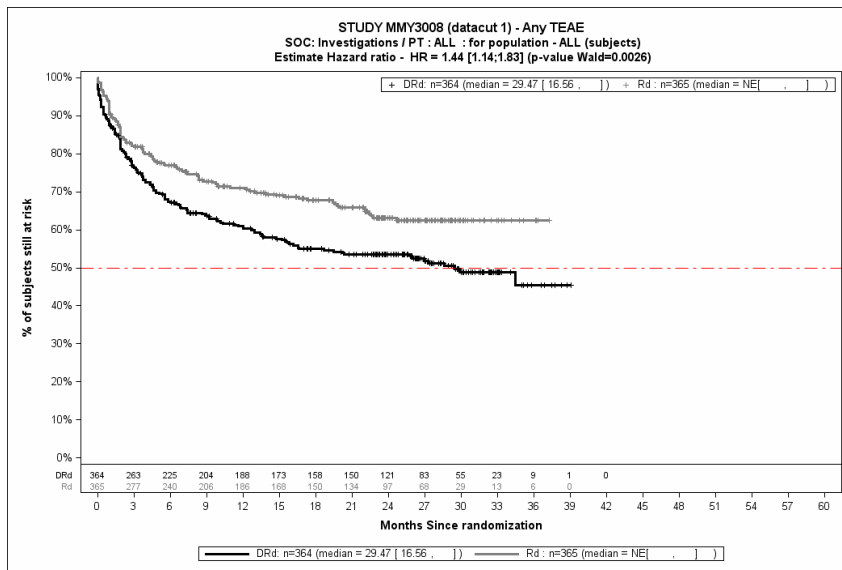
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperhidrose*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

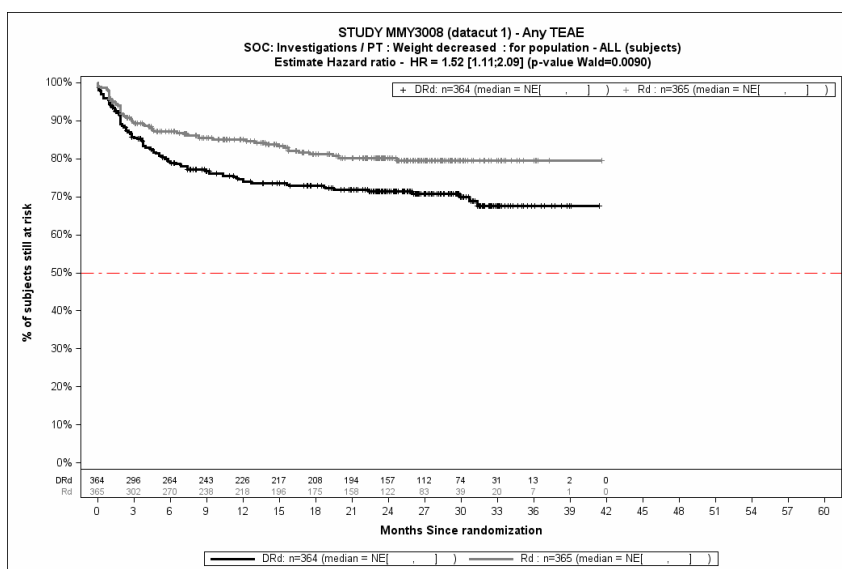
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

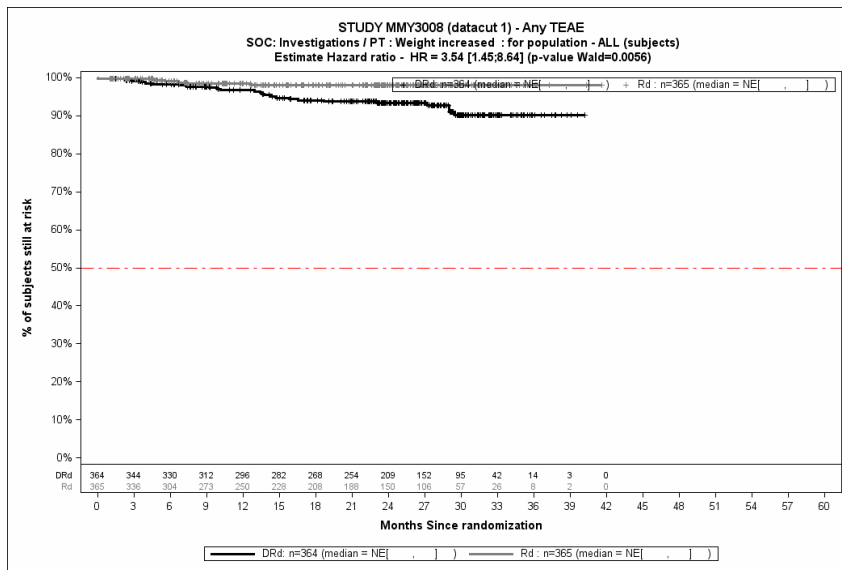
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

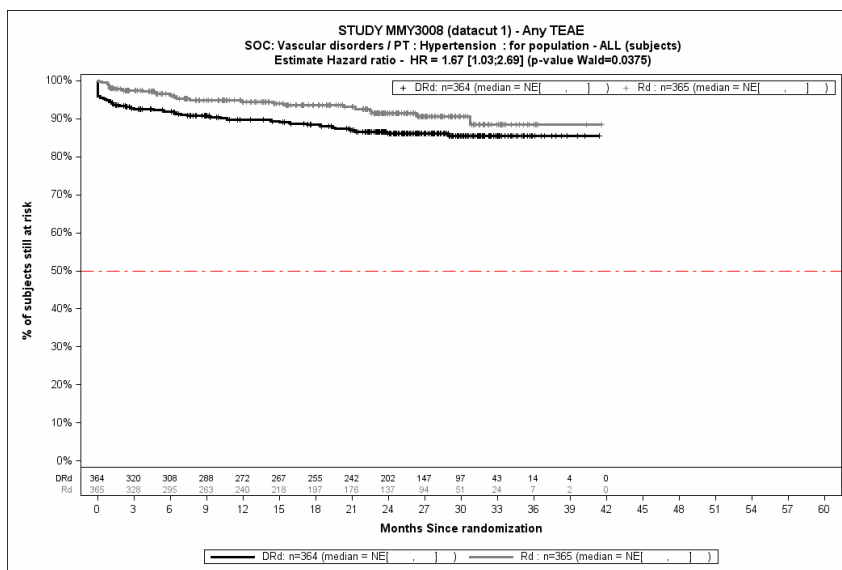
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erniedrigt*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

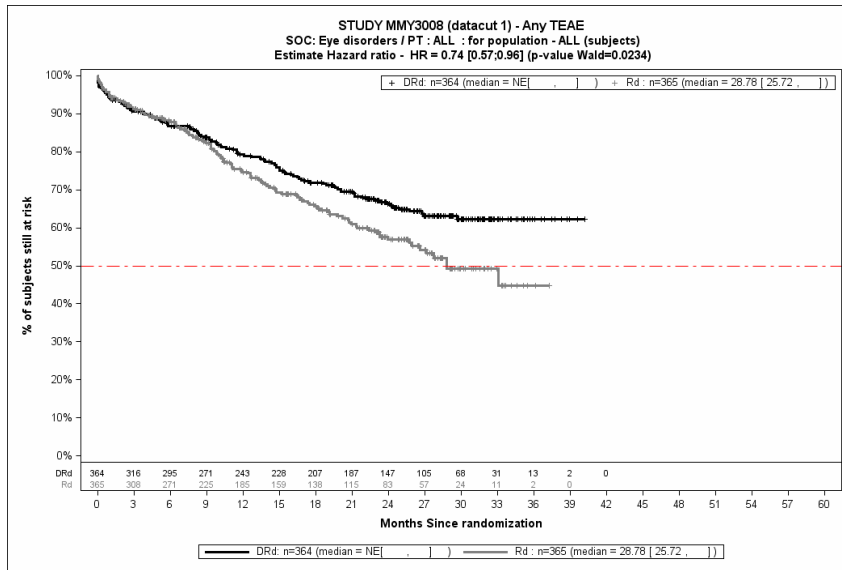
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erhöht*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

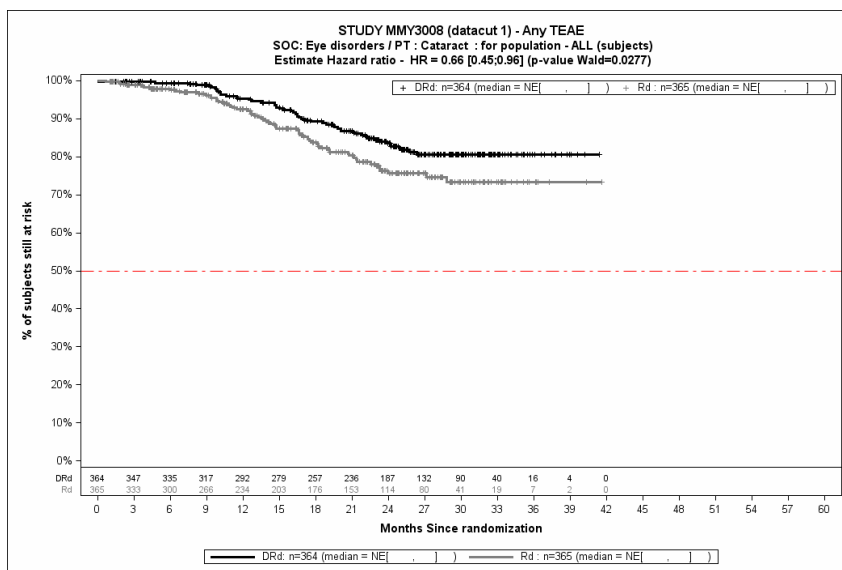
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypertonie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

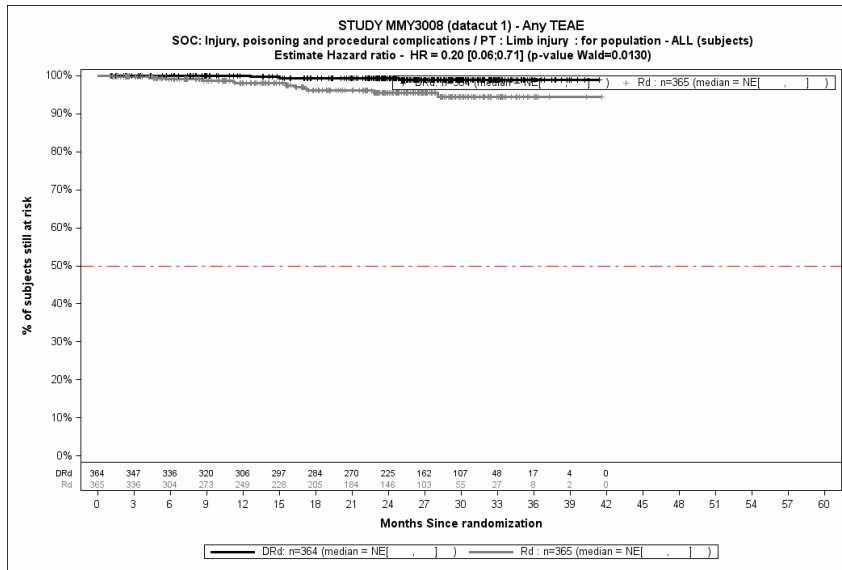
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Augenkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

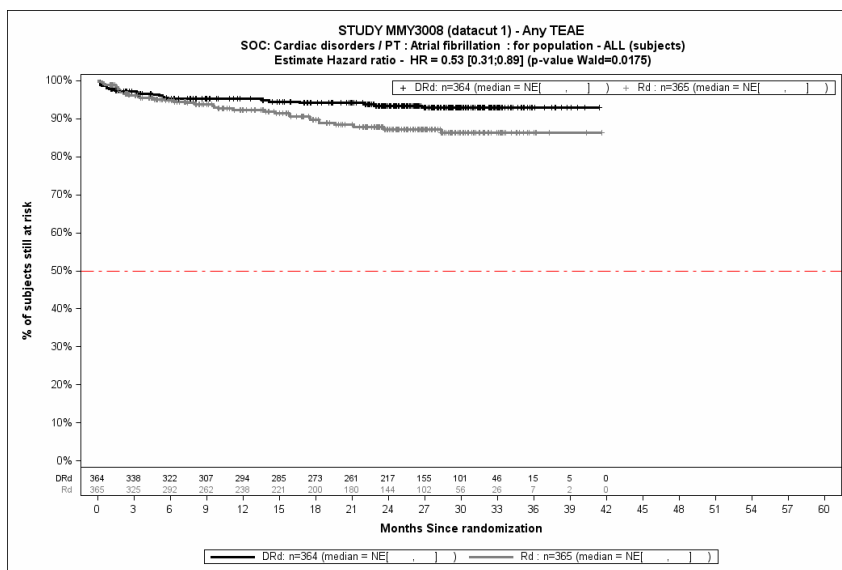
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Katarakt*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

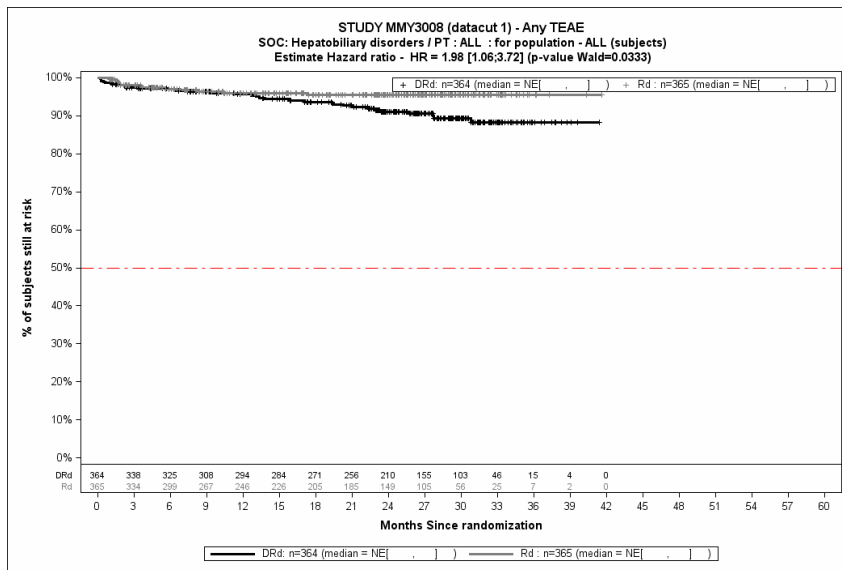
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflimmern*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit ≥ 10 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	364/364 (100,0 %)	0,03 [NA; NA]	362/365 (99,2 %)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0843	0,80 % [-0,10 %; 1,70 %] p=0,0823	1,57 [1,34; 1,83] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	319/364 (87,6 %)	4,21 [3,32; 5,09]	279/365 (76,4 %)	5,39 [4,67; 6,90]	2,17 [1,46; 3,22] p=0,0001	1,15 [1,07; 1,23] p<0,0001	11,20 % [5,60 %; 16,70 %] p<0,0001	1,16 [0,98; 1,36] p=0,0811
Bronchitis	119/364 (32,7 %)	NA [40,87; NA]	82/365 (22,5 %)	NA [NA; NA]	1,74 [1,24; 2,44] p=0,0018	1,46 [1,15; 1,84] p=0,0014	10,30 % [4,00 %; 16,50 %] p=0,0013	1,24 [0,94; 1,65] p=0,1327
Infektion der oberen Atemwege	92/364 (25,3 %)	NA [NA; NA]	53/365 (14,5 %)	NA [NA; NA]	2,03 [1,38; 2,97] p=0,0003	1,73 [1,28; 2,34] p=0,0003	10,70 % [5,00 %; 16,30 %] p=0,0002	1,46 [1,04; 2,06] p=0,0285
Pneumonie	88/364 (24,2 %)	NA [NA; NA]	51/365 (14,0 %)	NA [NA; NA]	1,97 [1,34; 2,89] p=0,0006	1,72 [1,26; 2,35] p=0,0005	10,10 % [4,50 %; 15,80 %] p=0,0004	1,53 [1,08; 2,16] p=0,0166
Harnwegsinfektion	71/364 (19,5 %)	NA [NA; NA]	43/365 (11,8 %)	NA [NA; NA]	1,82 [1,21; 2,75] p=0,0054	1,66 [1,17; 2,35] p=0,0041	7,80 % [2,50 %; 13,00 %] p=0,0037	1,47 [1,00; 2,15] p=0,0497
Virale Infektion der oberen Atemwege	62/364 (17,0 %)	NA [NA; NA]	50/365 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1,29 [0,86; 1,93] p=0,2631	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2221	3,30 % [-1,90 %; 8,50 %] p=0,2196	1,05 [0,72; 1,53] p=0,7866

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Grippe	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	26/365 (7,1 %)	NA [NA; NA]	1,60 [0,96; 2,68] p=0,0913	1,54 [0,96; 2,47] p=0,0698	3,90 % [-0,30 %; 8,00 %] p=0,0695	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4179
Rhinitis	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,79; 2,53] p=0,3016	1,37 [0,81; 2,31] p=0,2389	2,20 % [-1,50 %; 5,90 %] p=0,2368	1,07 [0,62; 1,86] p=0,8112
Nasopharyngitis	28/364 (7,7 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	2,15 [1,10; 4,19] p=0,0339	2,01 [1,09; 3,72] p=0,0233	3,90 % [0,50 %; 7,20 %] p=0,0226	1,68 [0,89; 3,21] p=0,1123
Gastroenteritis	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,41 [0,76; 2,61] p=0,3442	1,37 [0,78; 2,42] p=0,2711	1,90 % [-1,50 %; 5,40 %] p=0,2705	1,11 [0,61; 2,01] p=0,7310
Infektionen der unteren Atemwege	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	24/365 (6,6 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,74] p=1,0000	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8902	-0,30 % [-3,80 %; 3,30 %] p=0,8898	0,82 [0,46; 1,46] p=0,5082
Sinusitis	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	45,24 [45,24; NA]	1,38 [0,72; 2,63] p=0,4133	1,35 [0,74; 2,48] p=0,3263	1,60 % [-1,60 %; 4,90 %] p=0,3273	1,06 [0,56; 2,00] p=0,8541
Zystitis	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	2,16 [0,97; 4,81] p=0,0807	2,10 [0,97; 4,58] p=0,0538	2,70 % [-0,10 %; 5,50 %] p=0,0545	1,65 [0,74; 3,66] p=0,2181
Orale Candidose	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,63] p=0,7266	0,85 [0,45; 1,59] p=0,6043	-0,80 % [-4,00 %; 2,30 %] p=0,6029	0,76 [0,40; 1,45] p=0,3995
Pharyngitis	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,29 [0,57; 2,89] p=0,6830	1,27 [0,59; 2,75] p=0,5397	0,80 % [-1,80 %; 3,50 %] p=0,5386	1,07 [0,49; 2,37] p=0,8593

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Zellulitis	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,42; 1,99] p=0,9813	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8243	-0,30 % [-3,00 %; 2,40 %] p=0,8256	0,77 [0,36; 1,65] p=0,5031
Konjunktivitis	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,46; 2,21] p=1,0000	1,01 [0,48; 2,14] p=0,9788	0,00 % [-2,70 %; 2,70 %] p=0,9788	0,72 [0,33; 1,57] p=0,4103
Lungeninfektion	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,64 [0,67; 3,99] p=0,3781	1,62 [0,68; 3,86] p=0,2703	1,40 % [-1,10 %; 3,80 %] p=0,2700	1,19 [0,49; 2,89] p=0,7019
Sepsis	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,31] p=1,0000	0,99 [0,44; 2,26] p=0,9852	0,00 % [-2,50 %; 2,50 %] p=0,9852	0,81 [0,35; 1,89] p=0,6320
Zahnabszess	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,63] p=0,9839	1,11 [0,48; 2,58] p=0,8095	0,30 % [-2,10 %; 2,70 %] p=0,8104	0,94 [0,40; 2,23] p=0,8952
Divertikulitis	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,04 [0,69; 6,09] p=0,2974	2,01 [0,69; 5,88] p=0,1930	1,40 % [-0,70 %; 3,40 %] p=0,1894	1,64 [0,56; 4,83] p=0,3671
Zahninfektion	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,49; 3,31] p=0,7987	1,26 [0,51; 3,13] p=0,6203	0,60 % [-1,70 %; 2,80 %] p=0,6178	0,96 [0,37; 2,45] p=0,9295
Oraler Herpes	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,33; 1,98] p=0,8154	0,82 [0,34; 1,94] p=0,6454	-0,60 % [-2,90 %; 1,80 %] p=0,6439	0,73 [0,30; 1,78] p=0,4934
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	8/364 (2,2 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,29; 1,83] p=0,6558	0,73 [0,30; 1,80] p=0,4964	-0,80 % [-3,10 %; 1,50 %] p=0,4945	0,51 [0,20; 1,33] p=0,1687

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Herpes zoster	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,12; 0,90] p=0,0391	0,34 [0,12; 0,91] p=0,0237	-2,70 % [-5,10 %; -0,40 %] p=0,0232	0,27 [0,10; 0,75] p=0,0115
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	316/364 (86,8 %)	1,25 [0,95; 1,74]	274/365 (75,1 %)	2,56 [1,64; 3,71]	2,21 [1,50; 3,27] p<0,0001	1,16 [1,08; 1,24] p<0,0001	11,70 % [6,10 %; 17,30 %] p<0,0001	1,44 [1,22; 1,70] p<0,0001
Ermüdung	152/364 (41,8 %)	NA [34,04; NA]	105/365 (28,8 %)	NA [NA; NA]	1,91 [1,38; 2,66] p=0,0001	1,45 [1,20; 1,75] p<0,0001	12,90 % [6,50 %; 19,40 %] p<0,0001	1,49 [1,16; 1,92] p=0,0017
Ödem peripher	142/364 (39,0 %)	NA [NA; NA]	109/365 (29,9 %)	NA [NA; NA]	1,52 [1,11; 2,07] p=0,0105	1,31 [1,07; 1,60] p=0,0084	9,20 % [2,40 %; 16,00 %] p=0,0080	1,21 [0,94; 1,56] p=0,1368
Asthenie	121/364 (33,2 %)	NA [NA; NA]	95/365 (26,0 %)	NA [NA; NA]	1,42 [1,03; 1,97] p=0,0388	1,28 [1,02; 1,60] p=0,0319	7,20 % [0,70 %; 13,80 %] p=0,0308	1,18 [0,90; 1,55] p=0,2234
Fieber	92/364 (25,3 %)	NA [NA; NA]	65/365 (17,8 %)	NA [NA; NA]	1,56 [1,09; 2,23] p=0,0180	1,42 [1,07; 1,88] p=0,0142	7,40 % [1,50 %; 13,40 %] p=0,0142	1,35 [0,98; 1,86] p=0,0671
Schüttelfrost	47/364 (12,9 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	9,17 [3,83; 21,93] p<0,0001	7,85 [3,41; 18,11] p<0,0001	11,30 % [7,60 %; 14,90 %] p<0,0001	7,87 [3,36; 18,41] p<0,0001
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,23 [0,66; 2,28] p=0,6263	1,21 [0,67; 2,19] p=0,5185	1,10 % [-2,30 %; 4,50 %] p=0,5199	1,01 [0,54; 1,87] p=0,9795
Grippeähnliche Erkrankung	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,57; 2,28] p=0,8544	1,13 [0,59; 2,17] p=0,7187	0,60 % [-2,50 %; 3,60 %] p=0,7178	1,00 [0,51; 1,97] p=0,9973

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schmerz	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,21 [0,89; 5,47] p=0,1217	2,15 [0,89; 5,21] p=0,0789	2,20 % [-0,30 %; 4,70 %] p=0,0801	1,98 [0,81; 4,87] p=0,1364
Periphere Schwellung	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,30; 1,22] p=0,2189	0,63 [0,33; 1,21] p=0,1616	-2,20 % [-5,30 %; 0,90 %] p=0,1582	0,45 [0,22; 0,90] p=0,0234
Brustkorbbeschwerden	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	4,12 [1,14; 14,96] p=0,0335	3,97 [1,14; 13,80] p=0,0191	2,50 % [0,40 %; 4,50 %] p=0,0185	3,83 [1,08; 13,61] p=0,0375
Unwohlsein	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,61; 3,77] p=0,5031	1,50 [0,62; 3,64] p=0,3695	1,10 % [-1,30 %; 3,40 %] p=0,3666	1,27 [0,52; 3,11] p=0,6033
Gangstörung	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,45; 2,81] p=0,9858	1,12 [0,46; 2,73] p=0,8024	0,30 % [-2,00 %; 2,60 %] p=0,8018	0,92 [0,37; 2,29] p=0,8630
Brustkorbschmerz	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,29; 1,62] p=0,5149	0,69 [0,30; 1,60] p=0,3852	-1,10 % [-3,60 %; 1,40 %] p=0,3827	0,64 [0,28; 1,51] p=0,3108
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,17; 1,20] p=0,1608	0,46 [0,18; 1,20] p=0,1033	-1,90 % [-4,20 %; 0,40 %] p=0,1021	0,38 [0,14; 0,99] p=0,0486
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	315/364 (86,5 %)	1,22 [0,92; 1,64]	296/365 (81,1 %)	1,54 [1,12; 2,04]	1,50 [1,01; 2,22] p=0,0559	1,07 [1,00; 1,14] p=0,0446	5,50 % [0,10 %; 10,90 %] p=0,0447	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2029
Diarrhö	221/364 (60,7 %)	16,36 [12,91; 19,68]	174/365 (47,7 %)	17,68 [15,38; 26,02]	1,70 [1,27; 2,29] p=0,0005	1,27 [1,11; 1,46] p=0,0004	13,10 % [5,90 %; 20,20 %] p=0,0003	1,14 [0,94; 1,40] p=0,1898

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Obstipation	151/364 (41,5 %)	NA [35,38; NA]	133/365 (36,4 %)	NA [NA; NA]	1,23 [0,92; 1,66] p=0,1915	1,14 [0,95; 1,37] p=0,1673	5,00 % [-2,10 %; 12,10 %] p=0,1664	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4066
Übelkeit	121/364 (33,2 %)	NA [NA; NA]	85/365 (23,3 %)	NA [NA; NA]	1,64 [1,18; 2,27] p=0,0036	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0028	9,90 % [3,40 %; 16,50 %] p=0,0027	1,50 [1,13; 1,98] p=0,0048
Erbrechen	67/364 (18,4 %)	NA [NA; NA]	48/365 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1,49 [0,99; 2,24] p=0,0657	1,40 [0,99; 1,96] p=0,0525	5,20 % [0,00 %; 10,50 %] p=0,0516	1,26 [0,87; 1,84] p=0,2209
Abdominalschmerz	49/364 (13,5 %)	NA [NA; NA]	38/365 (10,4 %)	NA [NA; NA]	1,34 [0,86; 2,11] p=0,2425	1,29 [0,87; 1,92] p=0,1998	3,10 % [-1,60 %; 7,80 %] p=0,1987	1,14 [0,75; 1,75] p=0,5413
Schmerzen im Oberbauch	36/364 (9,9 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,76; 2,12] p=0,4248	1,25 [0,78; 1,99] p=0,3537	2,00 % [-2,20 %; 6,10 %] p=0,3539	1,08 [0,66; 1,76] p=0,7687
Dyspepsie	28/364 (7,7 %)	NA [NA; NA]	31/365 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,52; 1,52] p=0,7755	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6736	-0,90 % [-4,80 %; 3,10 %] p=0,6723	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3108
Stomatitis	22/364 (6,0 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,86; 3,49] p=0,1669	1,69 [0,86; 3,31] p=0,1207	2,50 % [-0,60 %; 5,60 %] p=0,1202	1,59 [0,80; 3,15] p=0,1880
Gastroösophageale Refluxerkrankung	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,7340	0,85 [0,45; 1,59] p=0,6105	-0,80 % [-4,00 %; 2,40 %] p=0,6111	0,74 [0,38; 1,41] p=0,3557
Hämorrhoiden	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,57 [0,73; 3,39] p=0,3277	1,56 [0,74; 3,29] p=0,2419	1,70 % [-1,10 %; 4,50 %] p=0,2427	1,32 [0,62; 2,84] p=0,4706

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Zahnschmerzen	16/364 (4,4 %)	NA [46,16; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,42; 1,65] p=0,7348	0,84 [0,44; 1,62] p=0,6084	-0,80 % [-3,90 %; 2,30 %] p=0,6095	0,63 [0,32; 1,24] p=0,1817
Bauch aufgetrieben	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,58; 2,72] p=0,7034	1,25 [0,59; 2,63] p=0,5639	0,80 % [-1,90 %; 3,60 %] p=0,5632	1,16 [0,54; 2,48] p=0,6994
Leistenbruch	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,39 [0,90; 6,30] p=0,1121	2,33 [0,90; 6,00] p=0,0711	2,20 % [-0,20 %; 4,50 %] p=0,0698	1,80 [0,69; 4,72] p=0,2283
Mundtrockenheit	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,31; 1,30] p=0,2800	0,65 [0,32; 1,29] p=0,2088	-1,90 % [-5,00 %; 1,10 %] p=0,2081	0,60 [0,30; 1,20] p=0,1494
Gastritis	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,51; 2,82] p=0,8414	1,19 [0,52; 2,72] p=0,6754	0,50 % [-1,90 %; 3,00 %] p=0,6756	0,99 [0,42; 2,32] p=0,9812
Dysphagie	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,54 [0,20; 1,48] p=0,3366	0,55 [0,20; 1,48] p=0,2279	-1,40 % [-3,50 %; 0,80 %] p=0,2248	0,44 [0,16; 1,19] p=0,1047
Mundulzeration	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,21; 1,66] p=0,4558	0,60 [0,22; 1,65] p=0,3175	-1,10 % [-3,20 %; 1,00 %] p=0,3157	0,54 [0,20; 1,48] p=0,2312
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	290/364 (79,7 %)	3,75 [3,06; 5,03]	262/365 (71,8 %)	4,96 [3,29; 6,47]	1,54 [1,09; 2,17] p=0,0169	1,11 [1,02; 1,20] p=0,0135	7,80 % [1,70 %; 14,00 %] p=0,0129	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4900
Rückenschmerzen	134/364 (36,8 %)	NA [38,27; NA]	99/365 (27,1 %)	NA [NA; NA]	1,56 [1,14; 2,14] p=0,0068	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0054	9,60 % [2,90 %; 16,40 %] p=0,0051	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1952

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Muskelspasmen	109/364 (29,9 %)	NA [NA; NA]	81/365 (22,2 %)	NA [NA; NA]	1,50 [1,07; 2,09] p=0,0221	1,35 [1,05; 1,73] p=0,0178	7,70 % [1,40 %; 14,10 %] p=0,0170	1,26 [0,94; 1,68] p=0,1151
Arthralgie	85/364 (23,4 %)	NA [NA; NA]	72/365 (19,7 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,87; 1,78] p=0,2643	1,19 [0,90; 1,56] p=0,2277	3,60 % [-2,30 %; 9,60 %] p=0,2258	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8060
Schmerz in einer Extremität	66/364 (18,1 %)	NA [NA; NA]	55/365 (15,1 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,84; 1,84] p=0,3224	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2764	3,00 % [-2,40 %; 8,40 %] p=0,2738	0,98 [0,68; 1,40] p=0,9025
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	59/364 (16,2 %)	NA [NA; NA]	49/365 (13,4 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,83; 1,88] p=0,3349	1,21 [0,85; 1,72] p=0,2854	2,80 % [-2,30 %; 8,00 %] p=0,2856	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8379
Knochenschmerzen	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,70; 1,82] p=0,6961	1,12 [0,73; 1,71] p=0,6084	1,20 % [-3,30 %; 5,60 %] p=0,6111	0,98 [0,63; 1,55] p=0,9478
Muskuläre Schwäche	36/364 (9,9 %)	NA [NA; NA]	25/365 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,87; 2,63] p=0,1791	1,43 [0,89; 2,29] p=0,1391	2,90 % [-0,90 %; 6,80 %] p=0,1372	1,19 [0,71; 2,00] p=0,5061
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	32/364 (8,8 %)	NA [NA; NA]	44/365 (12,1 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,43; 1,14] p=0,1851	0,73 [0,47; 1,12] p=0,1486	-3,30 % [-7,70 %; 1,20 %] p=0,1474	0,60 [0,38; 0,94] p=0,0278
Myalgie	29/364 (8,0 %)	NA [NA; NA]	25/365 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,67; 2,05] p=0,6938	1,15 [0,69; 1,91] p=0,5916	1,00 % [-2,70 %; 4,80 %] p=0,5901	0,93 [0,54; 1,61] p=0,8044
Nackenschmerzen	24/364 (6,6 %)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,45; 1,37] p=0,4748	0,80 [0,48; 1,34] p=0,3923	-1,70 % [-5,50 %; 2,10 %] p=0,3916	0,61 [0,35; 1,04] p=0,0716

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Osteoarthritis	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,52; 1,96] p=1,0000	1,01 [0,55; 1,87] p=0,9745	0,10 % [-3,10 %; 3,20 %] p=0,9744	0,76 [0,40; 1,46] p=0,4131
Kieferschmerzen	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,51; 2,25] p=1,0000	1,07 [0,52; 2,19] p=0,8577	0,30 % [-2,60 %; 3,10 %] p=0,8568	0,87 [0,42; 1,80] p=0,6994
Wirbelsäulenschmerz	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,36; 1,40] p=0,4076	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3172	-1,60 % [-4,70 %; 1,50 %] p=0,3158	0,61 [0,31; 1,18] p=0,1436
Arthritis	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,39 [0,91; 6,29] p=0,1101	2,34 [0,91; 6,03] p=0,0697	2,20 % [-0,20 %; 4,60 %] p=0,0691	1,92 [0,74; 5,02] p=0,1820
Gelenkschwellung	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,64 [0,69; 3,90] p=0,3659	1,59 [0,70; 3,63] p=0,2635	1,40 % [-1,10 %; 3,90 %] p=0,2604	1,25 [0,54; 2,94] p=0,6023
Osteonekrose des Kiefers	7/364 (1,9 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,25; 1,66] p=0,4889	0,64 [0,25; 1,64] p=0,3514	-1,10 % [-3,30 %; 1,20 %] p=0,3519	0,50 [0,19; 1,29] p=0,1528
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	281/364 (77,2 %)	1,25 [0,72; 1,81]	241/365 (66,0 %)	5,42 [3,78; 8,57]	1,78 [1,28; 2,48] p=0,0008	1,17 [1,07; 1,28] p=0,0006	11,30 % [4,90 %; 17,70 %] p=0,0005	1,44 [1,21; 1,71] p<0,0001
Neutropenie	214/364 (58,8 %)	9,86 [3,71; 17,71]	156/365 (42,7 %)	29,47 [20,86; NA]	1,96 [1,45; 2,64] p<0,0001	1,38 [1,19; 1,59] p<0,0001	16,20 % [9,10 %; 23,20 %] p<0,0001	1,60 [1,30; 1,97] p<0,0001
Anämie	134/364 (36,8 %)	NA [41,66; NA]	143/365 (39,2 %)	NA [30,72; NA]	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5652	0,94 [0,78; 1,13] p=0,5146	-2,30 % [-9,30 %; 4,60 %] p=0,5135	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0910

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Thrombozytopenie	74/364 (20,3 %)	NA [NA; NA]	71/365 (19,5 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,74; 1,56] p=0,7859	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7140	1,10 % [-4,60 %; 6,70 %] p=0,7132	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8566
Leukopenie	70/364 (19,2 %)	NA [NA; NA]	37/365 (10,1 %)	NA [NA; NA]	2,14 [1,39; 3,28] p=0,0006	1,90 [1,32; 2,75] p=0,0005	9,20 % [4,10 %; 14,20 %] p=0,0004	1,95 [1,31; 2,91] p=0,0010
Lymphopenie	68/364 (18,7 %)	NA [NA; NA]	46/365 (12,6 %)	NA [NA; NA]	1,61 [1,07; 2,44] p=0,0282	1,49 [1,06; 2,09] p=0,0220	6,10 % [0,90 %; 11,30 %] p=0,0210	1,45 [1,00; 2,12] p=0,0511
Febrile Neutropenie	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,53; 2,71] p=0,8250	1,19 [0,54; 2,63] p=0,6680	0,60 % [-2,00 %; 3,20 %] p=0,6670	1,09 [0,49; 2,43] p=0,8394
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	266/364 (73,1 %)	5,58 [3,84; 7,56]	237/365 (64,9 %)	7,88 [5,09; 9,40]	1,46 [1,07; 2,01] p=0,0223	1,12 [1,02; 1,24] p=0,0182	8,10 % [1,40 %; 14,70 %] p=0,0177	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3567
Periphere sensorische Neuropathie	92/364 (25,3 %)	NA [NA; NA]	55/365 (15,1 %)	NA [NA; NA]	1,91 [1,31; 2,77] p=0,0008	1,67 [1,24; 2,26] p=0,0006	10,10 % [4,40 %; 15,90 %] p=0,0006	1,50 [1,07; 2,10] p=0,0174
Schwindelgefühl	75/364 (20,6 %)	NA [NA; NA]	62/365 (17,0 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,87; 1,88] p=0,2453	1,21 [0,90; 1,62] p=0,2082	3,50 % [-1,90 %; 9,00 %] p=0,2064	1,06 [0,75; 1,49] p=0,7478
Kopfschmerz	72/364 (19,8 %)	NA [NA; NA]	40/365 (11,0 %)	NA [NA; NA]	2,04 [1,34; 3,11] p=0,0011	1,81 [1,27; 2,57] p=0,0008	8,80 % [3,70 %; 14,00 %] p=0,0008	1,66 [1,12; 2,44] p=0,0109
Parästhesie	60/364 (16,5 %)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2 %)	NA [NA; NA]	2,21 [1,39; 3,53] p=0,0009	2,01 [1,33; 3,04] p=0,0007	8,30 % [3,50 %; 13,00 %] p=0,0006	1,82 [1,18; 2,83] p=0,0073

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Tremor	58/364 (15,9 %)	NA [NA; NA]	51/365 (14,0 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,78; 1,75] p=0,5123	1,14 [0,81; 1,63] p=0,4481	2,00 % [-3,20 %; 7,20 %] p=0,4509	1,09 [0,74; 1,59] p=0,6678
Geschmacksstörung	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,72; 1,87] p=0,6156	1,15 [0,75; 1,76] p=0,5323	1,40 % [-3,00 %; 5,80 %] p=0,5353	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7677
Hypästhesie	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,61; 2,38] p=0,7240	1,19 [0,62; 2,28] p=0,5980	0,80 % [-2,30 %; 3,90 %] p=0,5976	1,08 [0,55; 2,10] p=0,8258
Ischialgie	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,52; 2,22] p=0,9887	1,07 [0,54; 2,14] p=0,8422	0,30 % [-2,60 %; 3,20 %] p=0,8427	0,83 [0,41; 1,70] p=0,6181
Synkope	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,68; 3,24] p=0,4337	1,46 [0,68; 3,11] p=0,3277	1,40 % [-1,40 %; 4,10 %] p=0,3242	1,29 [0,60; 2,79] p=0,5115
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,90 [0,80; 4,50] p=0,2026	1,87 [0,80; 4,36] p=0,1383	1,90 % [-0,60 %; 4,50 %] p=0,1393	1,51 [0,64; 3,58] p=0,3507
Kognitive Störung	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,86 [0,73; 4,72] p=0,2705	1,83 [0,74; 4,53] p=0,1844	1,60 % [-0,80 %; 4,00 %] p=0,1841	1,48 [0,59; 3,73] p=0,4023
Periphere Neuropathie	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,45; 2,16] p=1,0000	0,99 [0,47; 2,11] p=0,9842	0,00 % [-2,70 %; 2,70 %] p=0,9842	0,84 [0,39; 1,82] p=0,6553
Ageusie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,05 [0,69; 6,05] p=0,2891	2,02 [0,69; 5,90] p=0,1870	1,40 % [-0,70 %; 3,50 %] p=0,1857	1,72 [0,59; 5,05] p=0,3236

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

Jegliche UE 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	248/364 (68,1 %)	4,70 [2,79; 7,39]	172/365 (47,1 %)	19,38 [12,71; 31,31]	2,48 [1,82; 3,38] p<0,0001	1,44 [1,27; 1,64] p<0,0001	20,90 % [14,10 %; 27,80 %] p<0,0001	1,78 [1,46; 2,17] p<0,0001
Husten	106/364 (29,1 %)	NA [NA; NA]	62/365 (17,0 %)	NA [NA; NA]	2,04 [1,42; 2,92] p=0,0001	1,71 [1,30; 2,25] p<0,0001	12,00 % [6,00 %; 18,00 %] p<0,0001	1,66 [1,21; 2,28] p=0,0016
Dyspnoe	106/364 (29,1 %)	NA [NA; NA]	58/365 (15,9 %)	NA [NA; NA]	2,17 [1,51; 3,11] p<0,0001	1,83 [1,37; 2,44] p<0,0001	13,20 % [7,20 %; 19,20 %] p<0,0001	1,83 [1,32; 2,52] p=0,0002
Dysphonie	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,80; 2,74] p=0,2642	1,44 [0,82; 2,54] p=0,2044	2,30 % [-1,20 %; 5,80 %] p=0,2045	1,34 [0,74; 2,41] p=0,3304
Schmerzen im Oropharynx	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	2,82 [1,35; 5,89] p=0,0065	2,69 [1,32; 5,50] p=0,0044	4,60 % [1,50 %; 7,80 %] p=0,0042	2,44 [1,17; 5,05] p=0,0168
Rhinorrhoe	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	2,49 [1,20; 5,14] p=0,0169	2,37 [1,19; 4,73] p=0,0113	4,10 % [0,90 %; 7,30 %] p=0,0108	2,21 [1,09; 4,48] p=0,0278
Belastungsdyspnoe	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,64; 2,08] p=0,7482	1,14 [0,65; 2,00] p=0,6372	0,90 % [-2,70 %; 4,40 %] p=0,6375	1,00 [0,56; 1,79] p=0,9875
Husten mit Auswurf	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	2,77 [1,20; 6,39] p=0,0211	2,63 [1,18; 5,86] p=0,0136	3,60 % [0,70 %; 6,40 %] p=0,0130	2,23 [0,98; 5,05] p=0,0546
Lungenembolie	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,56; 1,99] p=0,9900	1,05 [0,58; 1,90] p=0,8625	0,30 % [-3,00 %; 3,60 %] p=0,8622	0,97 [0,53; 1,80] p=0,9286

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Epistaxis	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,50; 1,83] p=1,0000	0,96 [0,52; 1,78] p=0,8993	-0,20 % [-3,50 %; 3,10 %] p=0,8992	0,88 [0,47; 1,65] p=0,6905
Nasenverstopfung	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	2,43 [1,02; 5,83] p=0,0645	2,25 [1,01; 5,03] p=0,0416	2,70 % [0,10 %; 5,40 %] p=0,0399	2,09 [0,91; 4,84] p=0,0835
Allergische Rhinitis	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,51 [0,61; 3,74] p=0,4944	1,50 [0,62; 3,66] p=0,3625	1,10 % [-1,30 %; 3,50 %] p=0,3636	1,28 [0,52; 3,15] p=0,5881
Rachenreizung	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	5,72 [1,25; 26,22] p=0,0206	5,46 [1,24; 24,01] p=0,0114	2,50 % [0,60 %; 4,40 %] p=0,0111	5,44 [1,20; 24,55] p=0,0277
Giemen	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	11,25 [1,46; 86,77] p=0,0057	10,77 [1,44; 80,47] p=0,0034	2,70 % [0,90 %; 4,60 %] p=0,0034	10,05 [1,29; 77,96] p=0,0273
Bronchospasmus	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80 % [1,10 %; 4,40 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
Hypoxie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,44 [0,93; 12,71] p=0,0909	3,27 [0,93; 11,48] p=0,0511	1,90 % [0,00 %; 3,80 %] p=0,0499	2,77 [0,75; 10,23] p=0,1259
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	233/364 (64,0 %)	6,80 [4,17; 10,55]	185/365 (50,7 %)	18,79 [11,50; 31,51]	1,74 [1,29; 2,35] p=0,0003	1,26 [1,11; 1,43] p=0,0002	13,30 % [6,20 %; 20,30 %] p=0,0002	1,45 [1,19; 1,76] p=0,0002
Appetit vermindert	86/364 (23,6 %)	NA [NA; NA]	60/365 (16,4 %)	NA [NA; NA]	1,58 [1,09; 2,29] p=0,0195	1,43 [1,07; 1,93] p=0,0153	7,20 % [1,40 %; 12,90 %] p=0,0147	1,43 [1,03; 1,99] p=0,0335

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

<i>Jegliche UE</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypokaliämie	80/364 (22,0 %)	NA [NA; NA]	65/365 (17,8 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,90; 1,89] p=0,1812	1,24 [0,92; 1,66] p=0,1529	4,20 % [-1,60 %; 9,90 %] p=0,1537	1,10 [0,79; 1,52] p=0,5830
Hyperglykämie	51/364 (14,0 %)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7 %)	NA [NA; NA]	2,04 [1,23; 3,37] p=0,0071	1,81 [1,19; 2,77] p=0,0051	6,30 % [1,90 %; 10,60 %] p=0,0048	1,69 [1,06; 2,69] p=0,0263
Hypokalzämie	51/364 (14,0 %)	NA [NA; NA]	34/365 (9,3 %)	NA [NA; NA]	1,58 [1,00; 2,50] p=0,0616	1,51 [1,00; 2,27] p=0,0478	4,70 % [0,00 %; 9,40 %] p=0,0480	1,44 [0,93; 2,23] p=0,1004
Dehydration	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,80; 2,70] p=0,2762	1,42 [0,81; 2,47] p=0,2138	2,20 % [-1,30 %; 5,70 %] p=0,2189	1,23 [0,68; 2,23] p=0,4962
Hypomagnesiämie	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,38; 1,21] p=0,2411	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1879	-2,50 % [-6,20 %; 1,20 %] p=0,1879	0,60 [0,34; 1,05] p=0,0746
Hypophosphatämie	20/364 (5,5 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	2,59 [1,12; 5,99] p=0,0333	2,48 [1,11; 5,54] p=0,0216	3,30 % [0,50 %; 6,00 %] p=0,0206	2,24 [0,99; 5,10] p=0,0539
Hyponatriämie	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,63; 2,60] p=0,6065	1,26 [0,66; 2,41] p=0,4880	1,10 % [-1,90 %; 4,10 %] p=0,4862	1,18 [0,60; 2,33] p=0,6306
Gicht	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,53; 2,15] p=0,9956	1,06 [0,54; 2,08] p=0,8547	0,30 % [-2,70 %; 3,30 %] p=0,8540	0,94 [0,47; 1,87] p=0,8662
Hyperkaliämie	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,67; 3,03] p=0,4546	1,41 [0,69; 2,90] p=0,3483	1,40 % [-1,50 %; 4,20 %] p=0,3497	1,20 [0,57; 2,52] p=0,6392

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypoalbuminämie	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [43,63; NA]	1,34 [0,56; 3,22] p=0,6632	1,33 [0,57; 3,13] p=0,5108	0,80 % [-1,60 %; 3,20 %] p=0,5100	1,26 [0,51; 3,10] p=0,6135
Vitamin D-Mangel	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,47 [0,86; 7,09] p=0,1342	2,43 [0,86; 6,87] p=0,0829	1,90 % [-0,20 %; 4,10 %] p=0,0822	2,14 [0,75; 6,11] p=0,1534
Hyperurikämie	7/364 (1,9 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,24; 1,64] p=0,4675	0,63 [0,25; 1,61] p=0,3333	-1,10 % [-3,30 %; 1,10 %] p=0,3307	0,60 [0,23; 1,56] p=0,2989
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	201/364 (55,2 %)	18,17 [11,01; 27,86]	195/365 (53,4 %)	15,70 [7,72; 22,77]	1,07 [0,80; 1,44] p=0,6898	1,03 [0,90; 1,18] p=0,6360	1,70 % [-5,50 %; 8,90 %] p=0,6352	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6881
Ausschlag	57/364 (15,7 %)	NA [NA; NA]	46/365 (12,6 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,84; 1,94] p=0,2863	1,24 [0,86; 1,78] p=0,2412	3,00 % [-2,10 %; 8,10 %] p=0,2433	1,15 [0,78; 1,70] p=0,4721
Pruritus	34/364 (9,3 %)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,69; 1,94] p=0,6666	1,14 [0,72; 1,82] p=0,5742	1,20 % [-2,90 %; 5,30 %] p=0,5732	0,99 [0,60; 1,63] p=0,9805
Trockene Haut	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,89 [0,99; 3,62] p=0,0737	1,82 [0,99; 3,35] p=0,0524	3,30 % [0,00 %; 6,70 %] p=0,0515	1,55 [0,82; 2,93] p=0,1733
Erythem	24/364 (6,6 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,66; 2,24] p=0,6432	1,20 [0,68; 2,12] p=0,5353	1,10 % [-2,40 %; 4,50 %] p=0,5368	1,05 [0,57; 1,91] p=0,8828
Ausschlag makulo-papulös	22/364 (6,0 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	2,28 [1,06; 4,91] p=0,0473	2,18 [1,05; 4,54] p=0,0316	3,20 % [0,30 %; 6,20 %] p=0,0309	2,11 [1,00; 4,47] p=0,0500

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hyperhidrose	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3,91 [1,44; 10,57] p=0,0059	3,79 [1,43; 10,06] p=0,0038	3,80 % [1,30 %; 6,40 %] p=0,0036	3,50 [1,30; 9,38] p=0,0129
Ausschlag generalisiert	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	26/365 (7,1 %)	NA [NA; NA]	0,59 [0,31; 1,13] p=0,1519	0,62 [0,34; 1,12] p=0,1121	-2,70 % [-6,10 %; 0,60 %] p=0,1094	0,56 [0,30; 1,05] p=0,0731
Nächtliche Schweißausbrüche	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	18/365 (4,9 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,31; 1,38] p=0,3464	0,66 [0,32; 1,36] p=0,2594	-1,70 % [-4,50 %; 1,20 %] p=0,2558	0,57 [0,27; 1,19] p=0,1360
Hautläsion	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,45; 2,79] p=0,9924	1,12 [0,46; 2,73] p=0,8092	0,30 % [-2,00 %; 2,60 %] p=0,8085	0,84 [0,34; 2,08] p=0,7054
Hautulkus	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,54; 3,78] p=0,6383	1,42 [0,54; 3,68] p=0,4735	0,80 % [-1,40 %; 3,00 %] p=0,4734	1,13 [0,43; 2,97] p=0,8095
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	189/364 (51,9 %)	19,58 [12,95; 30,32]	197/365 (54,0 %)	13,01 [7,62; 17,94]	0,92 [0,69; 1,23] p=0,6138	0,96 [0,84; 1,10] p=0,5630	-2,10 % [-9,40 %; 5,10 %] p=0,5633	0,81 [0,66; 0,99] p=0,0401
Schlaflosigkeit	113/364 (31,0 %)	NA [NA; NA]	112/365 (30,7 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,74; 1,39] p=1,0000	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9400	0,30 % [-6,40 %; 6,90 %] p=0,9404	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2459
Angst	35/364 (9,6 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,61; 1,64] p=1,0000	1,00 [0,64; 1,56] p=0,9957	0,00 % [-4,30 %; 4,30 %] p=0,9957	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6461
Depressionen	31/364 (8,5 %)	NA [NA; NA]	32/365 (8,8 %)	NA [NA; NA]	0,97 [0,58; 1,62] p=1,0000	0,97 [0,60; 1,55] p=0,8956	-0,30 % [-4,40 %; 3,80 %] p=0,8957	0,83 [0,51; 1,37] p=0,4673

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Verwirrheitszustand	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,70; 2,31] p=0,5292	1,25 [0,72; 2,17] p=0,4350	1,40 % [-2,10 %; 5,00 %] p=0,4329	1,05 [0,59; 1,87] p=0,8725
Agitiertheit	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,75 [0,79; 3,88] p=0,2302	1,71 [0,80; 3,69] p=0,1633	1,90 % [-0,80 %; 4,70 %] p=0,1626	1,56 [0,71; 3,42] p=0,2640
Reizbarkeit	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,49; 2,05] p=1,0000	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9856	0,00 % [-2,90 %; 3,00 %] p=0,9855	0,91 [0,46; 1,83] p=0,7967
Schlafstörung	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,36; 2,26] p=1,0000	0,90 [0,38; 2,17] p=0,8212	-0,30 % [-2,60 %; 2,00 %] p=0,8206	0,77 [0,31; 1,90] p=0,5704
Untersuchungen								
Gesamte SOC	174/364 (47,8 %)	29,86 [16,56; NA]	120/365 (32,9 %)	NA [NA; NA]	1,84 [1,37; 2,48] p<0,0001	1,45 [1,21; 1,75] p<0,0001	14,90 % [7,80 %; 22,00 %] p<0,0001	1,45 [1,15; 1,83] p=0,0020
Gewicht erniedrigt	105/364 (28,8 %)	NA [NA; NA]	65/365 (17,8 %)	NA [NA; NA]	1,85 [1,31; 2,62] p=0,0006	1,62 [1,23; 2,13] p=0,0004	11,00 % [4,90 %; 17,10 %] p=0,0004	1,54 [1,13; 2,10] p=0,0063
Kreatinin im Blut erhöht	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	18/365 (4,9 %)	NA [NA; NA]	1,49 [0,80; 2,78] p=0,2721	1,44 [0,81; 2,55] p=0,2096	2,20 % [-1,20 %; 5,60 %] p=0,2103	1,22 [0,67; 2,24] p=0,5184
Gewicht erhöht	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	3,98 [1,70; 9,32] p=0,0010	3,70 [1,63; 8,40] p=0,0007	5,20 % [2,20 %; 8,20 %] p=0,0006	3,04 [1,31; 7,01] p=0,0093
Alaninaminotransferase erhöht	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1,23 [0,59; 2,53] p=0,7145	1,22 [0,60; 2,44] p=0,5826	0,80 % [-2,10 %; 3,80 %] p=0,5816	1,02 [0,50; 2,11] p=0,9468

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,83 [0,79; 4,23] p=0,2158	1,79 [0,80; 4,03] p=0,1501	1,90 % [-0,70 %; 4,60 %] p=0,1485	1,58 [0,70; 3,58] p=0,2742
Aspartataminotransferase erhöht	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,49; 2,42] p=1,0000	1,08 [0,50; 2,35] p=0,8429	0,30 % [-2,40 %; 2,90 %] p=0,8424	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8288
C-reaktives Protein erhöht	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,27; 1,48] p=0,3942	0,64 [0,28; 1,46] p=0,2870	-1,40 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,2879	0,52 [0,22; 1,21] p=0,1285
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	174/364 (47,8 %)	27,96 [20,04; NA]	143/365 (39,2 %)	NA [23,59; NA]	1,42 [1,06; 1,91] p=0,0238	1,22 [1,03; 1,44] p=0,0197	8,60 % [1,40 %; 15,70 %] p=0,0186	1,18 [0,94; 1,47] p=0,1502
Hypertonie	54/364 (14,8 %)	NA [NA; NA]	27/365 (7,4 %)	NA [NA; NA]	2,16 [1,33; 3,51] p=0,0022	1,99 [1,29; 3,09] p=0,0016	7,40 % [2,90 %; 12,00 %] p=0,0014	1,75 [1,10; 2,79] p=0,0177
Hypotonie	37/364 (10,2 %)	NA [NA; NA]	34/365 (9,3 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,67; 1,80] p=0,8180	1,08 [0,70; 1,67] p=0,7217	0,80 % [-3,50 %; 5,00 %] p=0,7203	1,00 [0,63; 1,59] p=0,9948
Tiefe Beinvenenthrombose	33/364 (9,1 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,55; 1,49] p=0,7999	0,92 [0,58; 1,44] p=0,7039	-0,80 % [-5,10 %; 3,40 %] p=0,7039	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3232
Hämatom	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,60; 2,07] p=0,8487	1,11 [0,63; 1,95] p=0,7285	0,60 % [-2,80 %; 4,00 %] p=0,7273	0,87 [0,48; 1,57] p=0,6364
Hitzegefühl	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,57; 3,03] p=0,6673	1,31 [0,57; 2,98] p=0,5205	0,80 % [-1,70 %; 3,40 %] p=0,5210	1,19 [0,52; 2,72] p=0,6850

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hitzewallung	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,39; 1,86] p=0,8353	0,85 [0,40; 1,83] p=0,6836	-0,60 % [-3,30 %; 2,10 %] p=0,6833	0,76 [0,35; 1,65] p=0,4861
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	139/364 (38,2 %)	NA [37,98; NA]	102/365 (27,9 %)	NA [41,73; NA]	1,61 [1,17; 2,20] p=0,0036	1,37 [1,11; 1,69] p=0,0028	10,30 % [3,60 %; 17,10 %] p=0,0027	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0932
Akute Nierenschädigung	33/364 (9,1 %)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,71; 2,04] p=0,5741	1,19 [0,73; 1,91] p=0,4861	1,40 % [-2,60 %; 5,40 %] p=0,4875	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9680
Chronische Nierenerkrankung	29/364 (8,0 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,58 [0,87; 2,88] p=0,1706	1,53 [0,88; 2,67] p=0,1292	2,80 % [-0,80 %; 6,40 %] p=0,1289	1,32 [0,73; 2,36] p=0,3541
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	31/365 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,51; 1,48] p=0,7001	0,88 [0,54; 1,44] p=0,6014	-1,00 % [-5,00 %; 2,90 %] p=0,6011	0,78 [0,46; 1,30] p=0,3385
Dysurie	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,63 [0,73; 3,64] p=0,3219	1,59 [0,74; 3,45] p=0,2341	1,60 % [-1,10 %; 4,30 %] p=0,2330	1,41 [0,64; 3,12] p=0,3939
Harnretention	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,63 [0,73; 3,66] p=0,3165	1,59 [0,74; 3,43] p=0,2294	1,60 % [-1,00 %; 4,30 %] p=0,2304	1,38 [0,62; 3,05] p=0,4299
Hämaturie	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3,06 [1,12; 8,38] p=0,0355	3,02 [1,12; 8,17] p=0,0215	2,80 % [0,40 %; 5,20 %] p=0,0220	2,31 [0,84; 6,40] p=0,1065
Nykturie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	2,50 [0,78; 7,95] p=0,1786	2,50 [0,78; 7,96] p=0,1081	1,60 % [-0,40 %; 3,70 %] p=0,1079	2,02 [0,63; 6,46] p=0,2376

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	134/364 (36,8 %)	NA [36,76; NA]	134/365 (36,7 %)	28,78 [23,92; NA]	1,00 [0,74; 1,35] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,21] p=0,9946	0,00 % [-6,90 %; 7,00 %] p=0,9946	0,78 [0,61; 0,99] p=0,0431
Katarakt	72/364 (19,8 %)	NA [NA; NA]	72/365 (19,7 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,69; 1,44] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9991	0,00 % [-5,70 %; 5,80 %] p=0,9991	0,70 [0,50; 0,97] p=0,0335
Sehen verschwommen	28/364 (7,7 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1,83 [0,97; 3,46] p=0,0858	1,74 [0,97; 3,15] p=0,0618	3,30 % [-0,10 %; 6,70 %] p=0,0604	1,51 [0,82; 2,81] p=0,1880
Trockenes Auge	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,44; 2,26] p=1,0000	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9868	0,00 % [-2,60 %; 2,50 %] p=0,9867	0,87 [0,39; 1,93] p=0,7251
Sehschärfe vermindert	8/364 (2,2 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,31; 2,04] p=0,8065	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6282	-0,60 % [-2,80 %; 1,70 %] p=0,6263	0,63 [0,25; 1,61] p=0,3351
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	134/364 (36,8 %)	NA [36,57; NA]	116/365 (31,8 %)	NA [32,39; NA]	1,26 [0,92; 1,71] p=0,1745	1,16 [0,95; 1,41] p=0,1512	5,00 % [-1,80 %; 11,80 %] p=0,1484	0,91 [0,70; 1,17] p=0,4397
Kontusion	31/364 (8,5 %)	NA [NA; NA]	25/365 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,72; 2,22] p=0,4933	1,23 [0,75; 2,03] p=0,4089	1,60 % [-2,20 %; 5,40 %] p=0,4056	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9273
Sturz	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,50; 2,00] p=1,0000	1,00 [0,52; 1,92] p=0,9992	0,00 % [-3,00 %; 3,00 %] p=0,9992	0,63 [0,31; 1,26] p=0,1912

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Risswunde	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,36; 1,90] p=0,8240	0,84 [0,39; 1,84] p=0,6659	-0,60 % [-3,10 %; 2,00 %] p=0,6639	0,63 [0,28; 1,41] p=0,2564
Rippenfraktur	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	1,59 [0,61; 4,11] p=0,4685	1,58 [0,62; 4,06] p=0,3352	1,10 % [-1,20 %; 3,40 %] p=0,3361	1,18 [0,45; 3,08] p=0,7372
Wirbelsäulen-kompressionsfraktur	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,65] p=0,9853	1,11 [0,48; 2,58] p=0,8110	0,30 % [-2,10 %; 2,70 %] p=0,8105	0,97 [0,41; 2,31] p=0,9545
Verletzung der Gliedmaßen	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,32] p=0,2289	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1500	-1,70 % [-3,90 %; 0,60 %] p=0,1474	0,35 [0,13; 0,94] p=0,0370
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	106/364 (29,1 %)	NA [NA; NA]	103/365 (28,2 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,76; 1,44] p=0,8644	1,03 [0,82; 1,29] p=0,8007	0,80 % [-5,70 %; 7,40 %] p=0,7999	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4913
Vorhofflimmern	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	42/365 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,57 [0,34; 0,95] p=0,0411	0,60 [0,37; 0,96] p=0,0306	-4,60 % [-8,80 %; -0,40 %] p=0,0300	0,50 [0,30; 0,82] p=0,0060
Palpitationen	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,62; 3,47] p=0,5168	1,45 [0,63; 3,34] p=0,3866	1,10 % [-1,40 %; 3,60 %] p=0,3855	1,21 [0,52; 2,85] p=0,6605
Herzinsuffizienz	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,39; 1,88] p=0,8467	0,86 [0,41; 1,82] p=0,6930	-0,50 % [-3,20 %; 2,10 %] p=0,6924	0,76 [0,35; 1,65] p=0,4860
Bradykardie	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,31; 1,82] p=0,6878	0,76 [0,32; 1,79] p=0,5315	-0,80 % [-3,20 %; 1,60 %] p=0,5315	0,62 [0,26; 1,49] p=0,2849

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

Jegliche UE 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	57/364 (15,7 %)	NA [NA; NA]	47/365 (12,9 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,83; 1,90] p=0,3397	1,21 [0,85; 1,73] p=0,2890	2,70 % [-2,30 %; 7,80 %] p=0,2906	0,93 [0,63; 1,36] p=0,6939
Basalzellkarzinom	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,84 [0,84; 4,04] p=0,1795	1,80 [0,84; 3,85] p=0,1258	2,20 % [-0,60 %; 5,00 %] p=0,1240	1,31 [0,60; 2,85] p=0,4989
Plattenepithelkarzinom der Haut	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,78 [0,73; 4,33] p=0,2869	1,74 [0,74; 4,11] p=0,2002	1,60 % [-0,80 %; 4,10 %] p=0,1972	1,19 [0,49; 2,85] p=0,6994
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	51/364 (14,0 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,94; 2,31] p=0,1095	1,42 [0,95; 2,12] p=0,0870	4,10 % [-0,60 %; 8,90 %] p=0,0881	1,22 [0,79; 1,86] p=0,3733
Vertigo	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,52; 2,16] p=1,0000	1,06 [0,53; 2,11] p=0,8705	0,20 % [-2,70 %; 3,20 %] p=0,8725	0,90 [0,44; 1,83] p=0,7723
Tinnitus	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,76; 5,54] p=0,2236	2,01 [0,77; 5,23] p=0,1461	1,70 % [-0,60 %; 3,90 %] p=0,1466	1,79 [0,67; 4,77] p=0,2471
Hypakusis	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	1,89 [0,69; 5,18] p=0,3122	1,86 [0,69; 5,00] p=0,2094	1,40 % [-0,80 %; 3,60 %] p=0,2077	1,48 [0,54; 4,03] p=0,4425

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Leber und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	36/364 (9,9 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	2,25 [1,24; 4,09] p=0,0095	2,13 [1,22; 3,73] p=0,0066	5,20 % [1,50 %; 9,00 %] p=0,0062	1,76 [0,99; 3,15] p=0,0549
Hyperbilirubinämie	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	4,24 [1,17; 15,37] p=0,0320	4,05 [1,15; 14,21] p=0,0181	2,50 % [0,40 %; 4,50 %] p=0,0172	3,27 [0,92; 11,63] p=0,0669
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	34/364 (9,3 %)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4 %)	NA [NA; NA]	2,23 [1,21; 4,11] p=0,0124	2,12 [1,19; 3,78] p=0,0087	4,90 % [1,30 %; 8,60 %] p=0,0083	1,68 [0,93; 3,06] p=0,0882
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	2,91 [1,44; 5,89] p=0,0031	2,74 [1,40; 5,37] p=0,0021	5,30 % [1,90 %; 8,60 %] p=0,0019	2,27 [1,13; 4,56] p=0,0207
Hypogammaglobulinämie	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	5,50 [1,61; 18,80] p=0,0035	5,37 [1,59; 18,14] p=0,0022	3,60 % [1,30 %; 5,90 %] p=0,0022	3,94 [1,14; 13,66] p=0,0303
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,78; 3,84] p=0,2405	1,70 [0,79; 3,67] p=0,1713	1,90 % [-0,80 %; 4,60 %] p=0,1705	1,35 [0,62; 2,97] p=0,4495

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

<i>Jegliche UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Tabelle TSFAE02A_9MO_EMA (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,17 [1,46; 3,22]; p=0,0001). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Bronchitis* (OR=1,74 [1,24; 2,44]; p=0,0018), *Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,03 [1,38; 2,97]; p=0,0003), *Pneumonie* (OR=1,97 [1,34; 2,89]; p=0,0006), *Harnwegsinfektion* (OR=1,82 [1,21; 2,75]; p=0,0054), *Nasopharyngitis* (OR=2,15 [1,10; 4,19]; p=0,0339), *Herpes zoster* (OR=0,33 [0,12; 0,90]; p=0,0391). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,46 [1,04; 2,06]; p=0,0285), *Pneumonie* (HR=1,53 [1,08; 2,16]; p=0,0166), *Harnwegsinfektion* (HR=1,47 [1,00; 2,15]; p=0,0497), *Herpes zoster* (HR=0,27 [0,10; 0,75]; p=0,0115).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,21 [1,50; 3,27]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,44 [1,22; 1,70]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=1,91 [1,38; 2,66]; p=0,0001), *Ödem peripher* (OR=1,52 [1,11; 2,07]; p=0,0105), *Asthenie* (OR=1,42 [1,03; 1,97]; p=0,0388), *Fieber* (OR=1,56 [1,09; 2,23]; p=0,0180), *Schüttelfrost* (OR=9,17 [3,83; 21,93]; p<0,0001), *Brustkorbbeschwerden* (OR=4,12 [1,14; 14,96]; p=0,0335). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,49 [1,16; 1,92]; p=0,0017), *Schüttelfrost* (HR=7,87 [3,36; 18,41]; p<0,0001), *Brustkorbbeschwerden* (HR=3,83 [1,08; 13,61]; p=0,0375), *Periphere Schwellung* (HR=0,45 [0,22; 0,90]; p=0,0234), *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (HR=0,38 [0,14; 0,99]; p=0,0486).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Diarrhö* (OR=1,70 [1,27; 2,29]; p=0,0005), *Übelkeit* (OR=1,64 [1,18; 2,27]; p=0,0036). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Übelkeit* (HR=1,50 [1,13; 1,98]; p=0,0048).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,54 [1,09; 2,17]; p=0,0169). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Rückenschmerzen* (OR=1,56 [1,14; 2,14]; p=0,0068), *Muskelspasmen* (OR=1,50 [1,07; 2,09]; p=0,0221). Bei Betrachtung der zeitadjustierten

Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* (HR=0,60 [0,38; 0,94]; p=0,0278).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,78 [1,28; 2,48]; p=0,0008), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,44 [1,21; 1,71]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,96 [1,45; 2,64]; p<0,0001), *Leukopenie* (OR=2,14 [1,39; 3,28]; p=0,0006), *Lymphopenie* (OR=1,61 [1,07; 2,44]; p=0,0282). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,60 [1,30; 1,97]; p<0,0001), *Leukopenie* (HR=1,95 [1,31; 2,91]; p=0,0010).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,46 [1,07; 2,01]; p=0,0223). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (OR=1,91 [1,31; 2,77]; p=0,0008), *Kopfschmerz* (OR=2,04 [1,34; 3,11]; p=0,0011), *Parästhesie* (OR=2,21 [1,39; 3,53]; p=0,0009). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (HR=1,50 [1,07; 2,10]; p=0,0174), *Kopfschmerz* (HR=1,66 [1,12; 2,44]; p=0,0109), *Parästhesie* (HR=1,82 [1,18; 2,83]; p=0,0073).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,48 [1,82; 3,38]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,78 [1,46; 2,17]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (OR=2,04 [1,42; 2,92]; p=0,0001), *Dyspnoe* (OR=2,17 [1,51; 3,11]; p<0,0001), *Schmerzen im Oropharynx* (OR=2,82 [1,35; 5,89]; p=0,0065), *Rhinorrhoe* (OR=2,49 [1,20; 5,14]; p=0,0169), *Husten mit Auswurf* (OR=2,77 [1,20; 6,39]; p=0,0211), *Rachenreizung* (OR=5,72 [1,25; 26,22]; p=0,0206), *Giemen* (OR=11,25 [1,46; 86,77]; p=0,0057). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=1,66 [1,21; 2,28]; p=0,0016), *Dyspnoe* (HR=1,83 [1,32; 2,52]; p=0,0002), *Schmerzen im Oropharynx* (HR=2,44 [1,17; 5,05]; p=0,0168), *Rhinorrhoe* (HR=2,21 [1,09; 4,48]; p=0,0278), *Rachenreizung* (HR=5,44 [1,20; 24,55]; p=0,0277), *Giemen* (HR=10,05 [1,29; 77,96]; p=0,0273).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,74 [1,29; 2,35]; p=0,0003), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,45 [1,19; 1,76]; p=0,0002). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Appetit vermindert* (OR=1,58 [1,09; 2,29]; p=0,0195), *Hyperglykämie* (OR=2,04 [1,23; 3,37]; p=0,0071), *Hypophosphatämie* (OR=2,59 [1,12; 5,99]; p=0,0333). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich

signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Appetit vermindert* (HR=1,43 [1,03; 1,99]; p=0,0335), *Hyperglykämie* (HR=1,69 [1,06; 2,69]; p=0,0263).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ausschlag makulopapulös* (OR=2,28 [1,06; 4,91]; p=0,0473), *Hyperhidrose* (OR=3,91 [1,44; 10,57]; p=0,0059). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hyperhidrose* (HR=3,50 [1,30; 9,38]; p=0,0129).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,81 [0,66; 0,99]; p=0,0401.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,84 [1,37; 2,48]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,45 [1,15; 1,83]; p=0,0020). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (OR=1,85 [1,31; 2,62]; p=0,0006), *Gewicht erhöht* (OR=3,98 [1,70; 9,32]; p=0,0010). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=1,54 [1,13; 2,10]; p=0,0063), *Gewicht erhöht* (HR=3,04 [1,31; 7,01]; p=0,0093).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,42 [1,06; 1,91]; p=0,0238). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=2,16 [1,33; 3,51]; p=0,0022). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=1,75 [1,10; 2,79]; p=0,0177).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,61 [1,17; 2,20]; p=0,0036). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hämaturie* (OR=3,06 [1,12; 8,38]; p=0,0355).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Augenerkrankungen* (HR=0,78 [0,61; 0,99]; p=0,0431). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Katarakt* (HR=0,70 [0,50; 0,97]; p=0,0335).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Verletzung der Gliedmaßen* (HR=0,35 [0,13; 0,94]; p=0,0370).

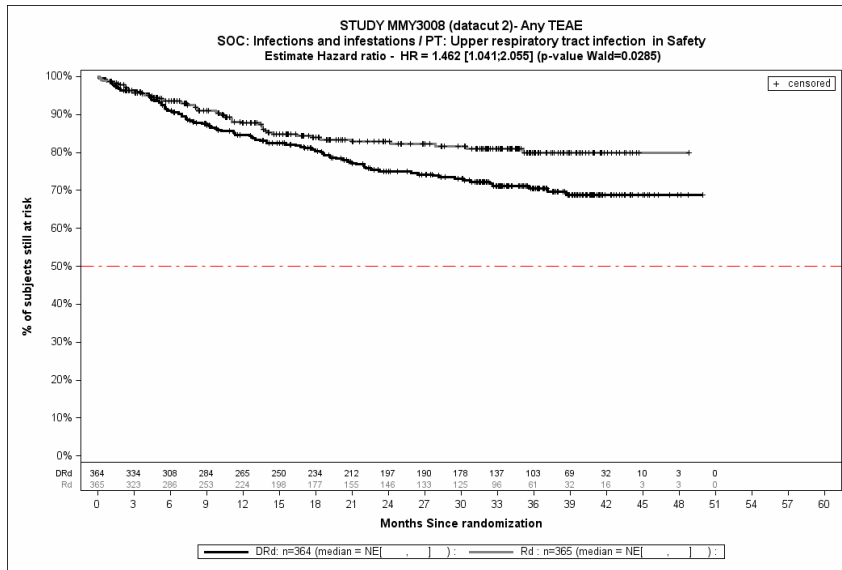
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Herzerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Vorhofflimmern* (OR=0,57 [0,34; 0,95]; p=0,0411). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Vorhofflimmern* (HR=0,50 [0,30; 0,82]; p=0,0060).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,25 [1,24; 4,09]; p=0,0095). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperbilirubinämie* (OR=4,24 [1,17; 15,37]; p=0,0320).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,23 [1,21; 4,11]; p=0,0124). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,91 [1,44; 5,89]; p=0,0031), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,27 [1,13; 4,56]; p=0,0207). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (OR=5,50 [1,61; 18,80]; p=0,0035). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (HR=3,94 [1,14; 13,66]; p=0,0303).

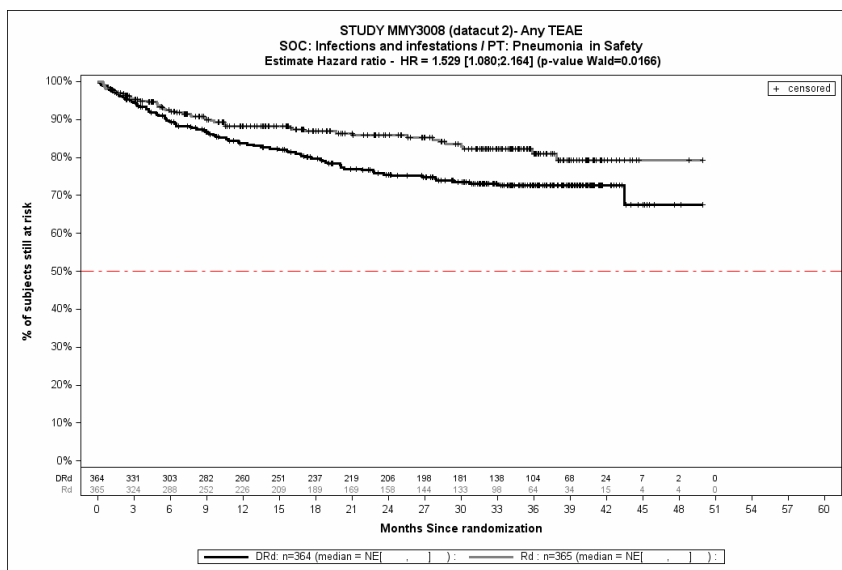
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 2. Datenschnitt in Abbildung 4-126 bis Abbildung 4-165. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* für den 2. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

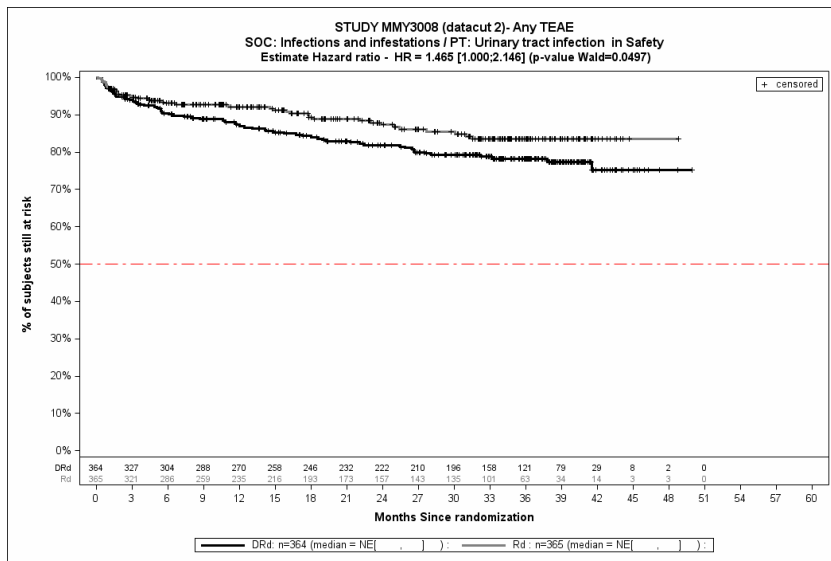
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

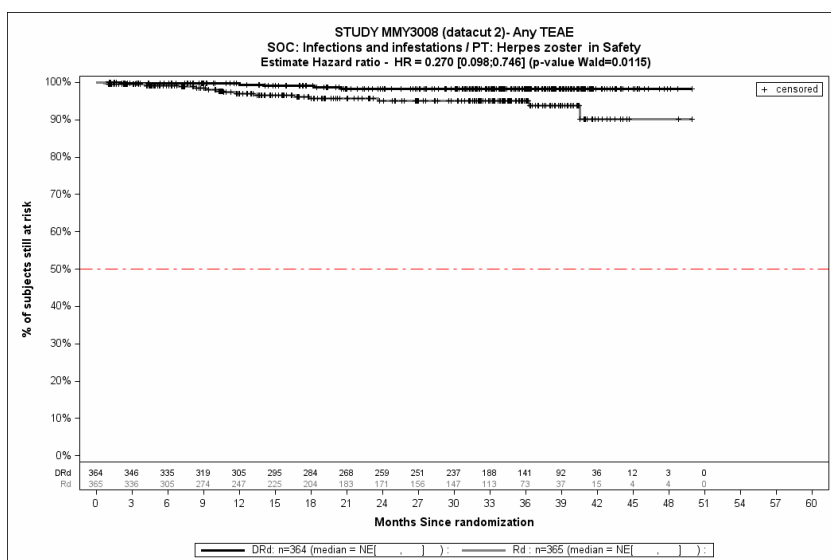
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pneumonie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

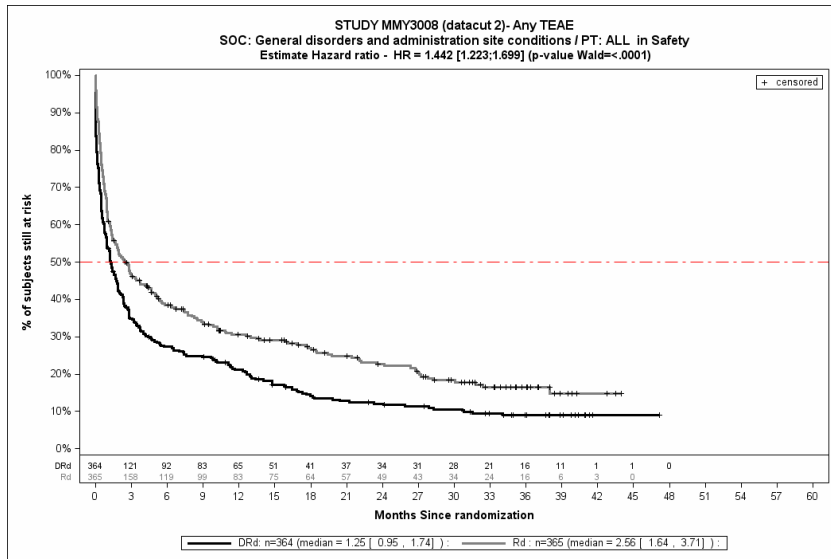
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Harnwegsinfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

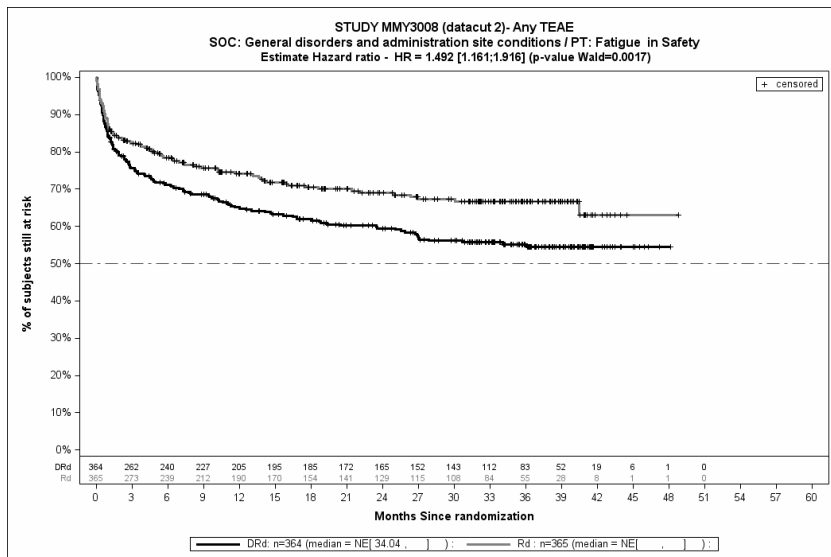
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

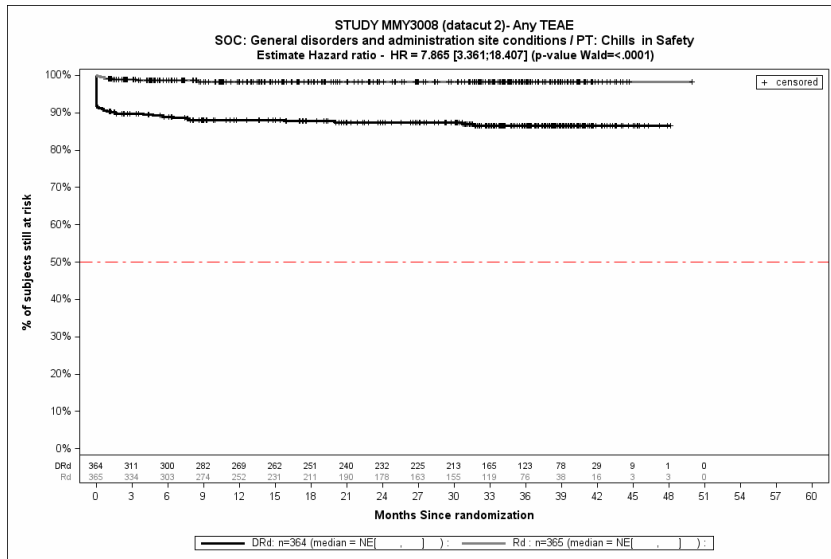
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

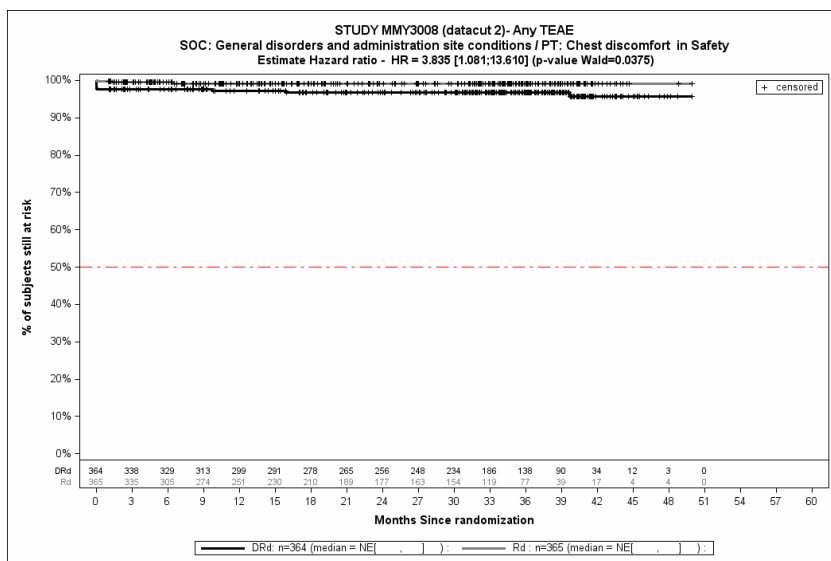
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ermüdung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

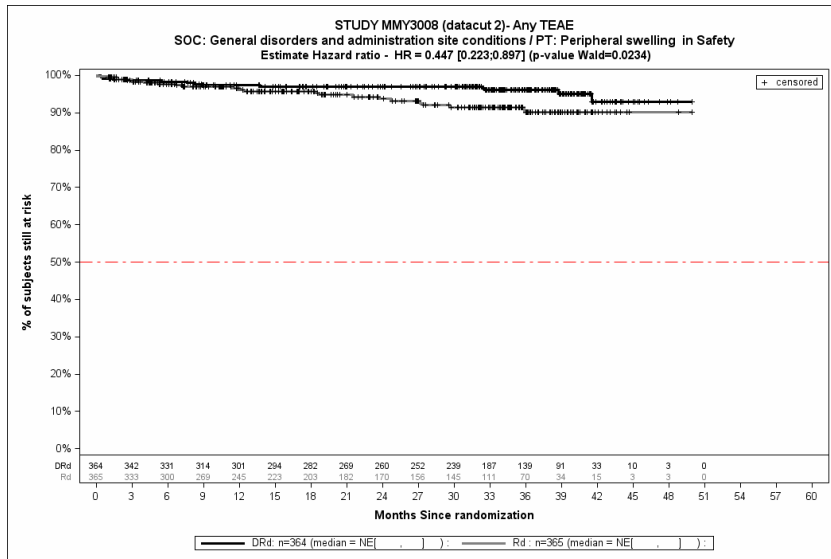
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schüttelfrost*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

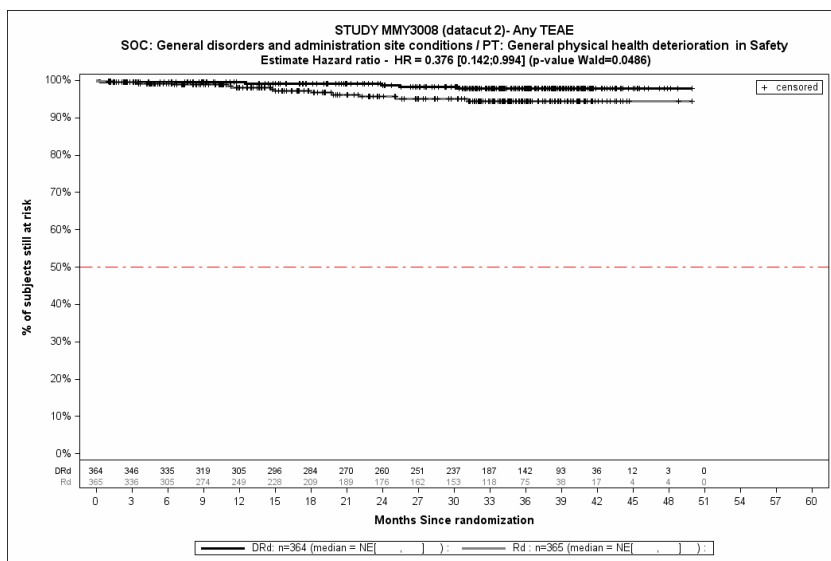
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustkorbbeschwerden*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

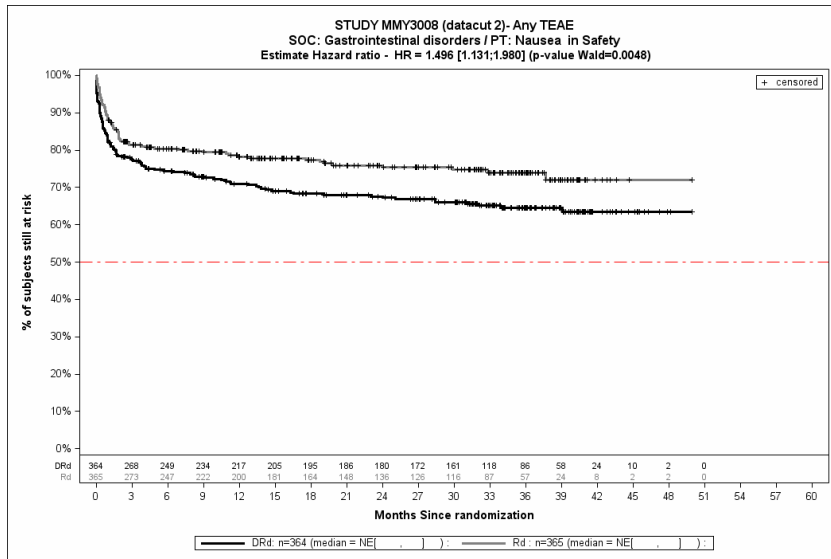
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere Schwellung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

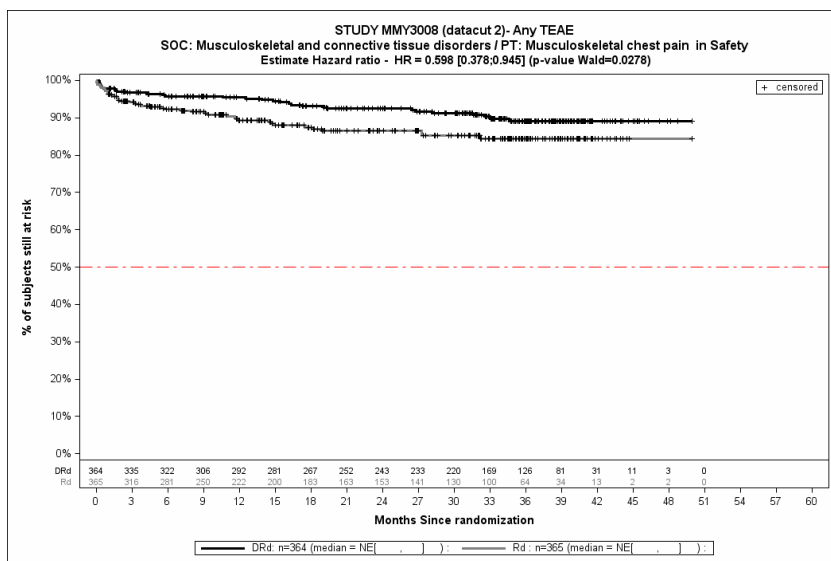
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

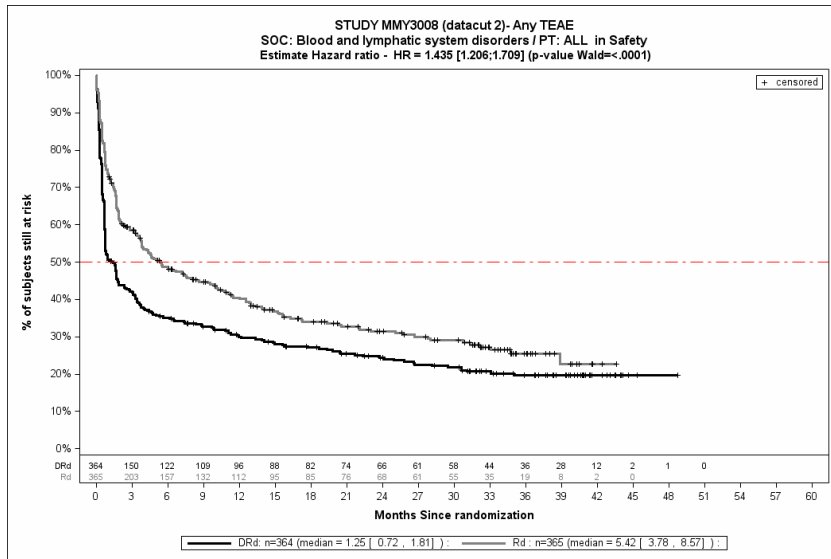
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

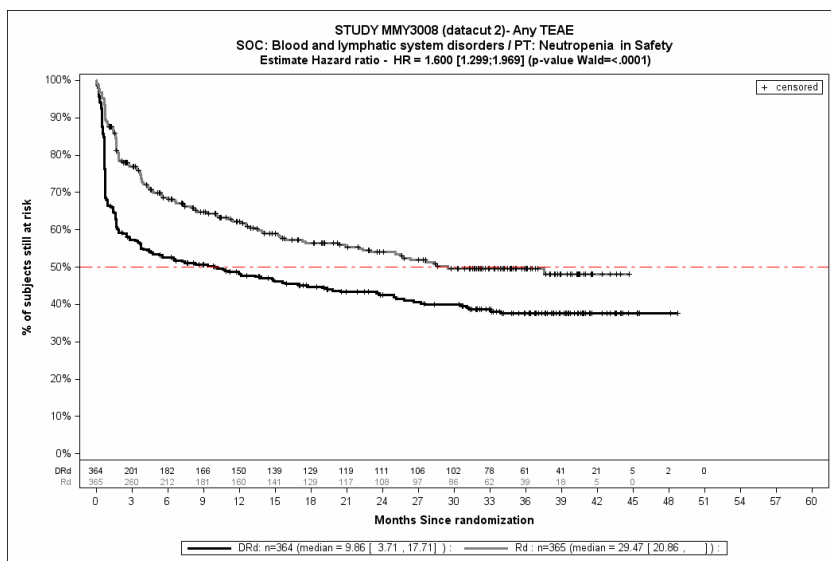
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

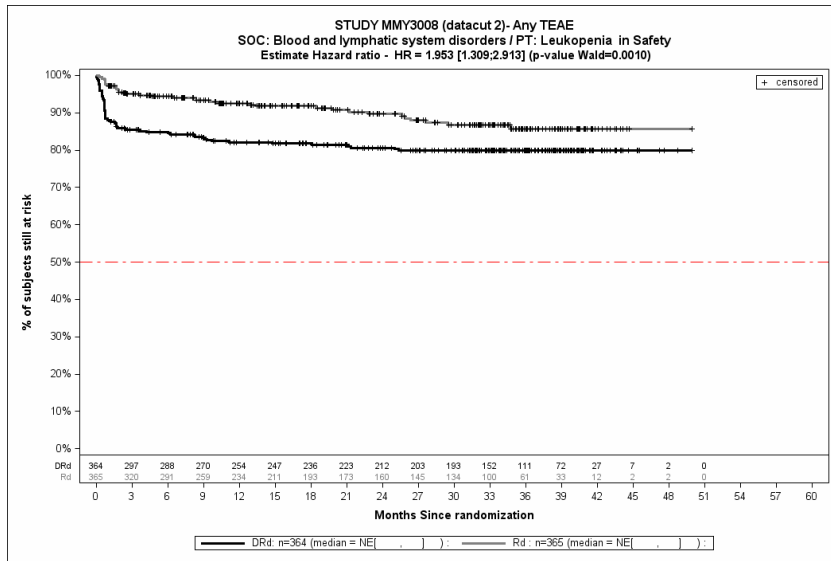
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

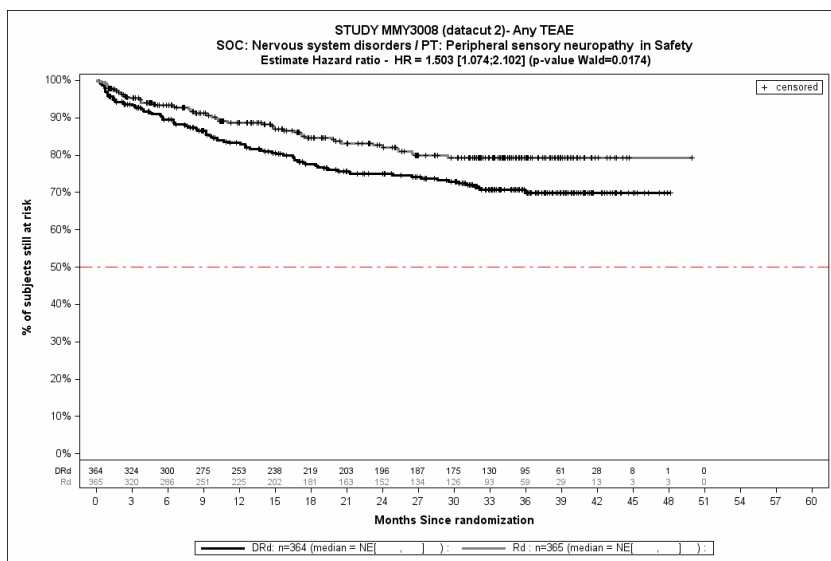
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

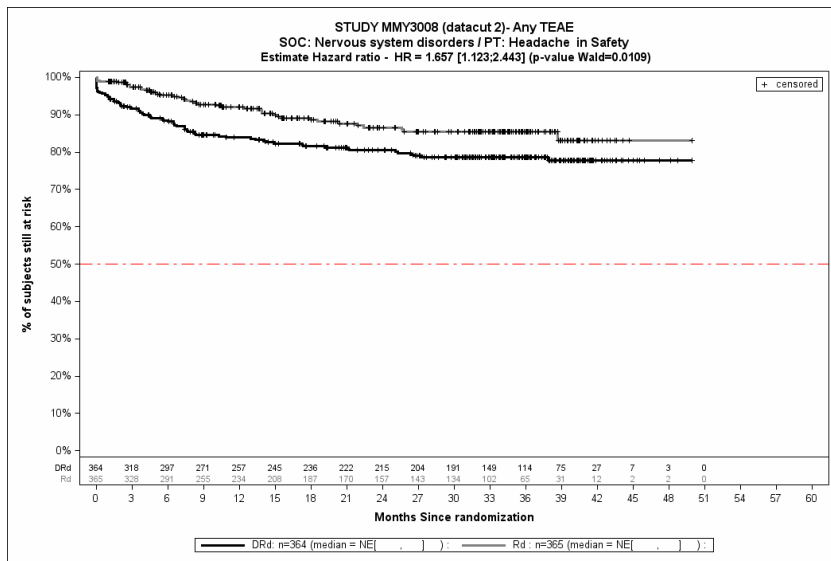
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

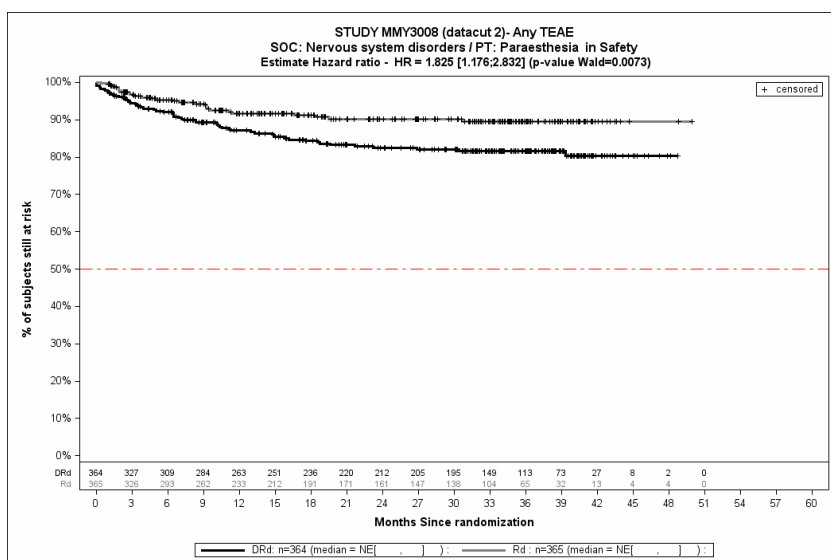
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

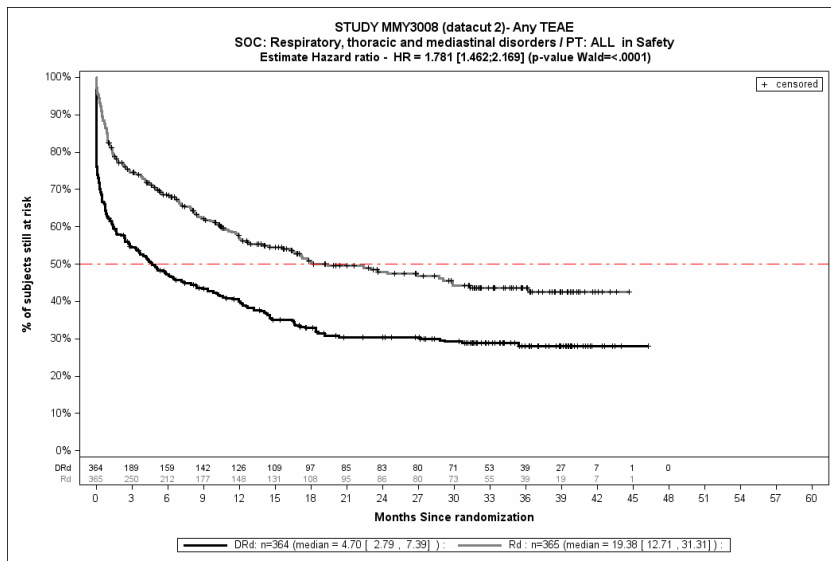
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kopfschmerz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

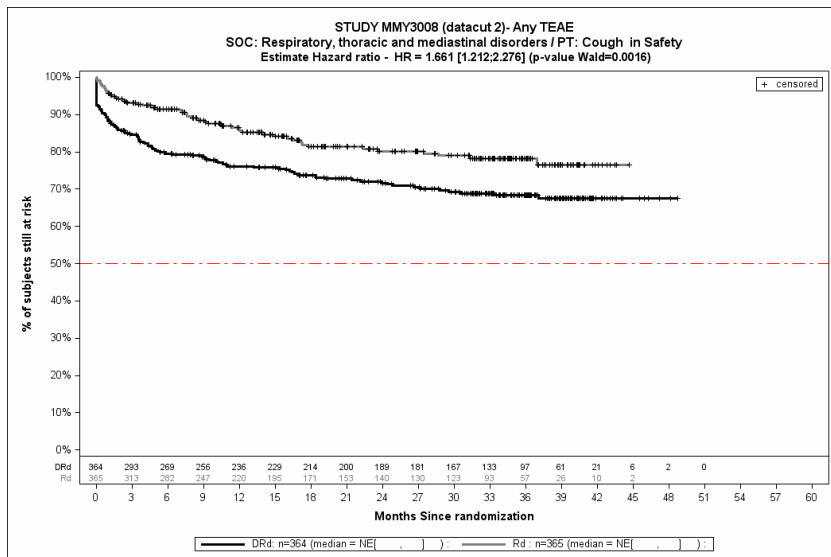
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

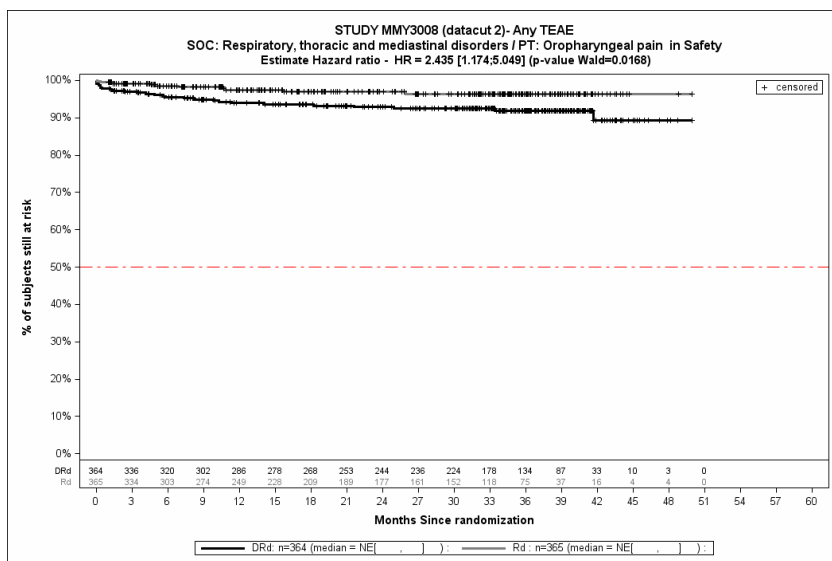
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Husten*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

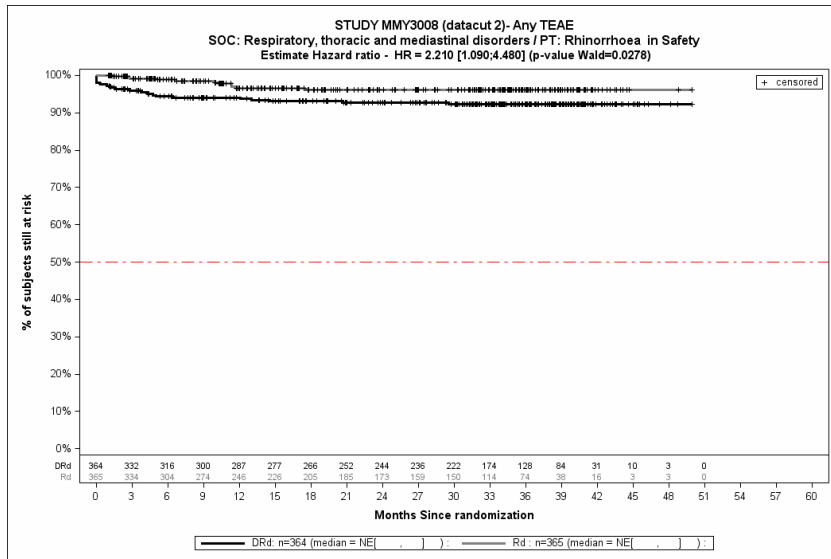
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

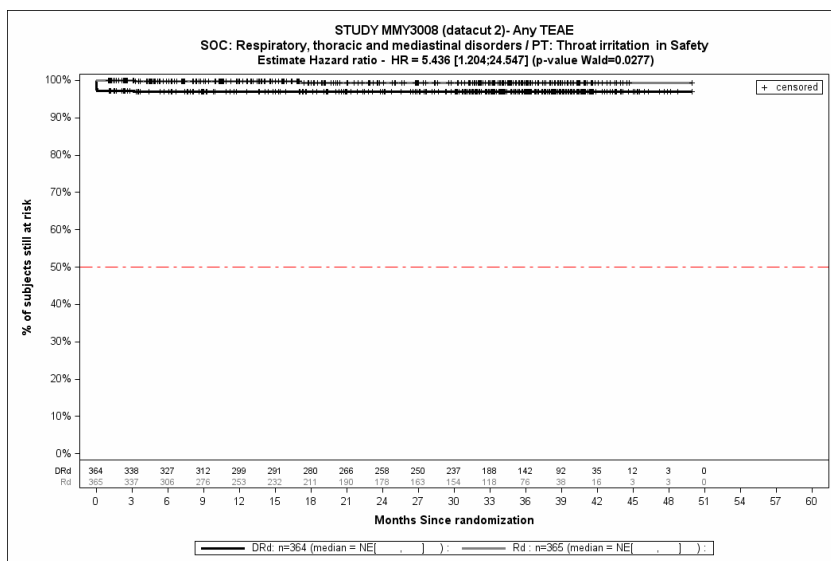
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

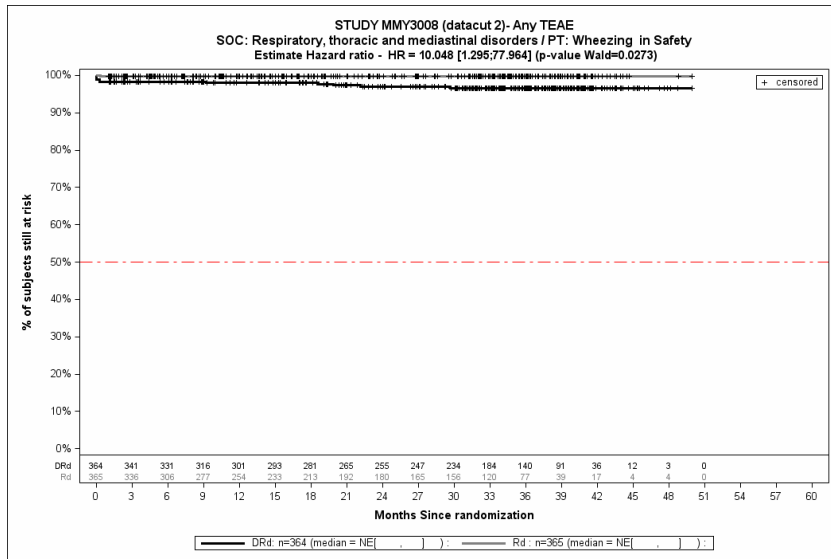
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

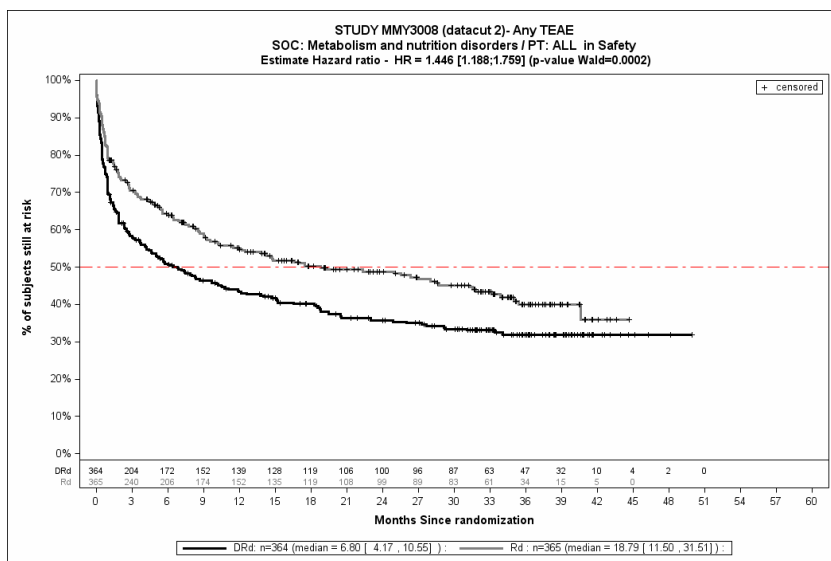
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rachenreizung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

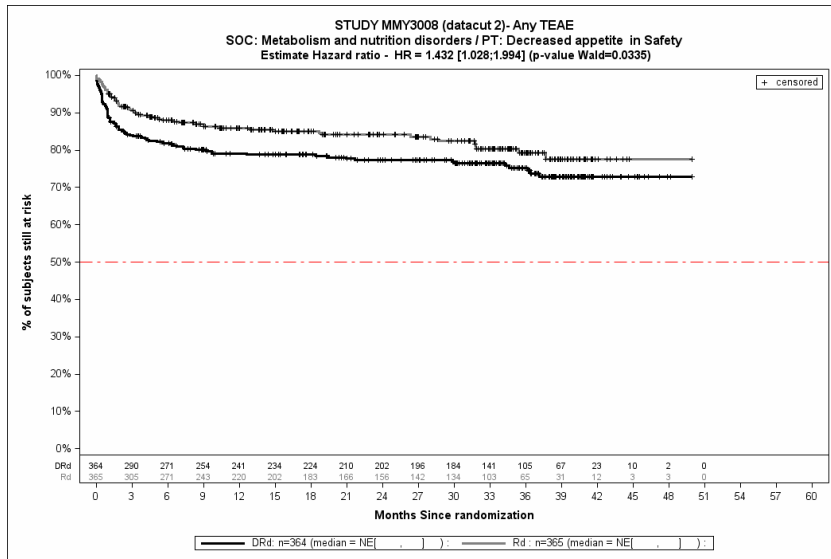
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Giemen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

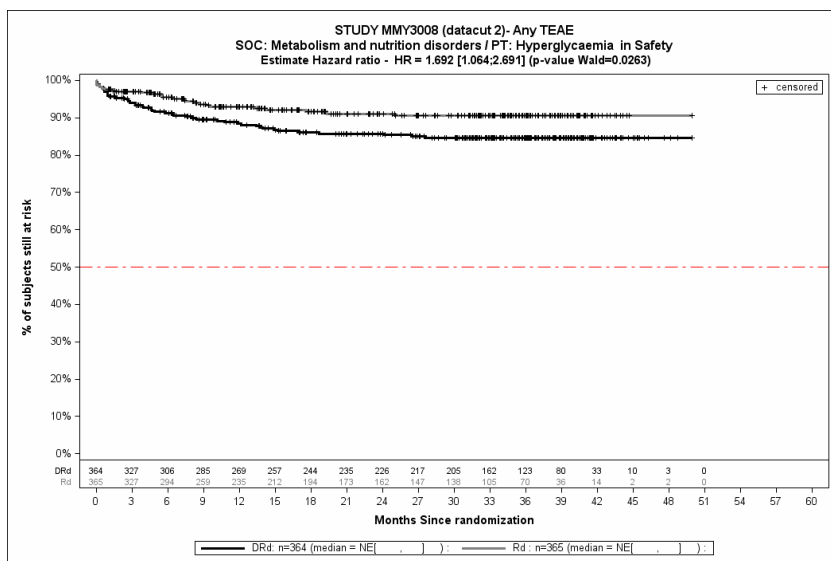
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

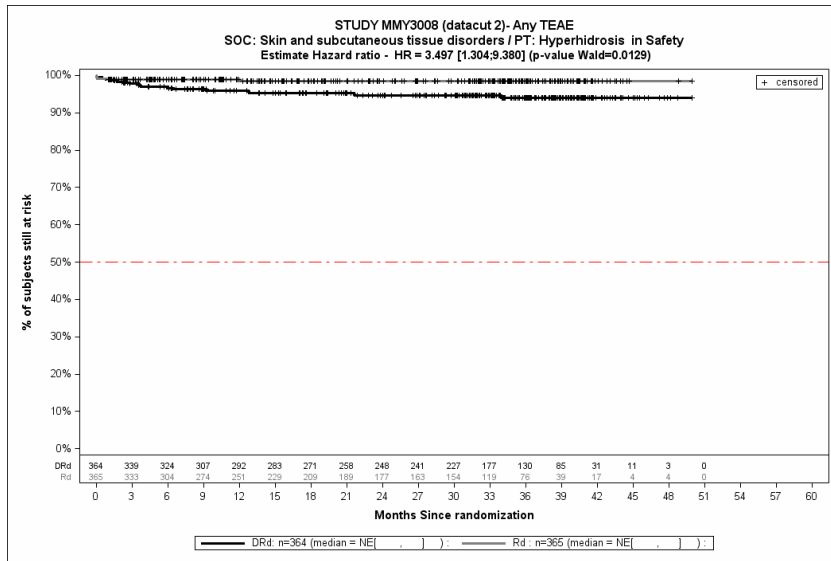
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Appetit vermindert*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

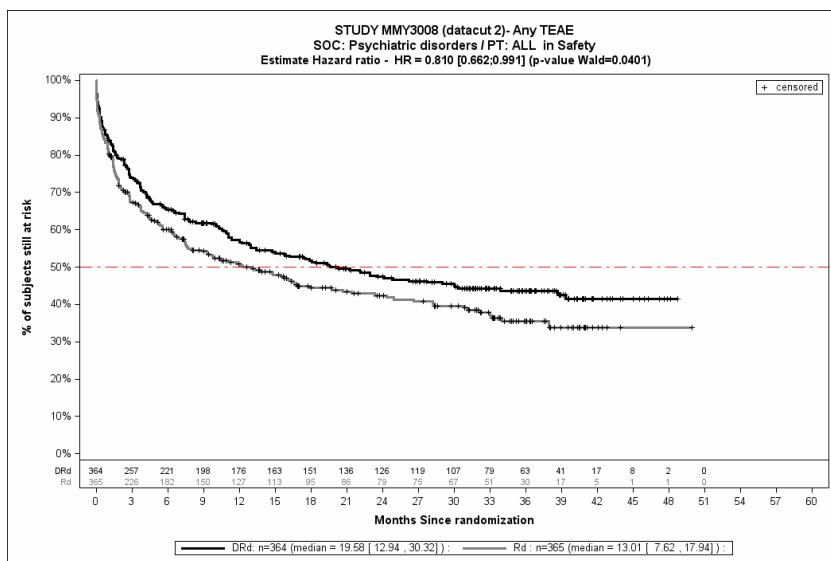
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperglykämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

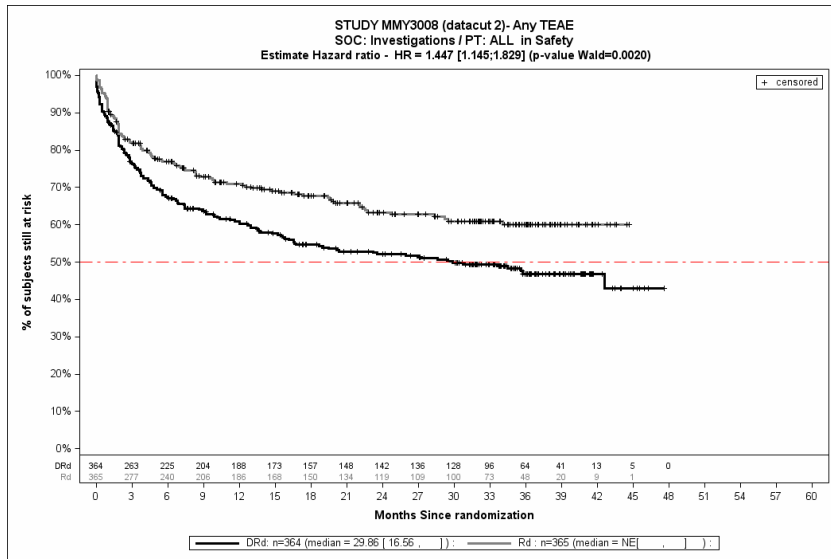
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperhidrose*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

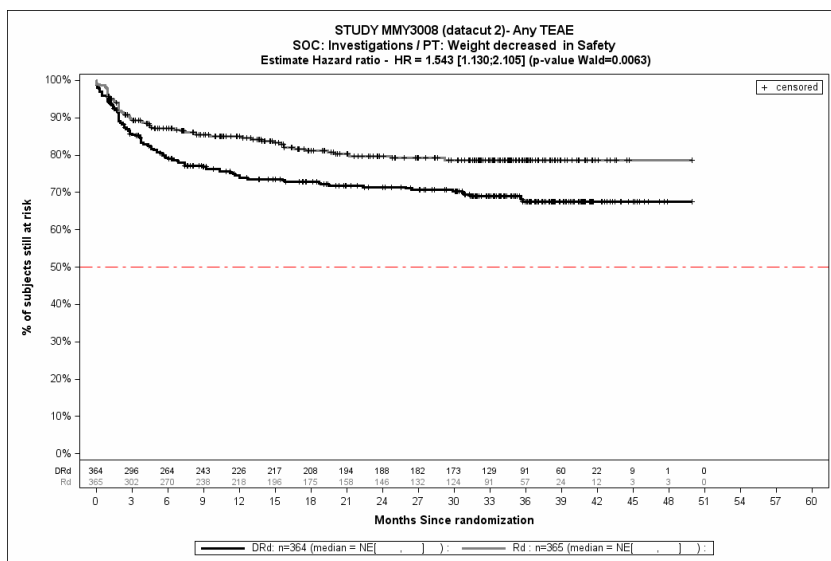
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

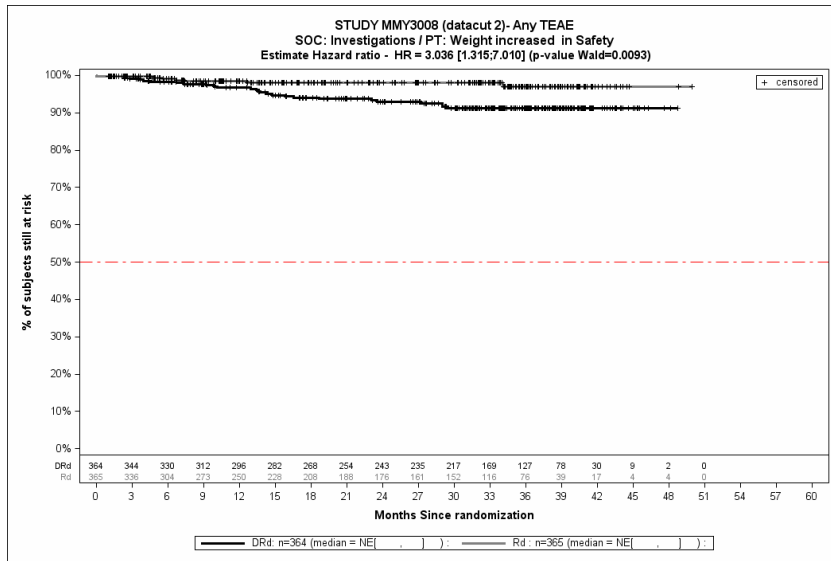
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

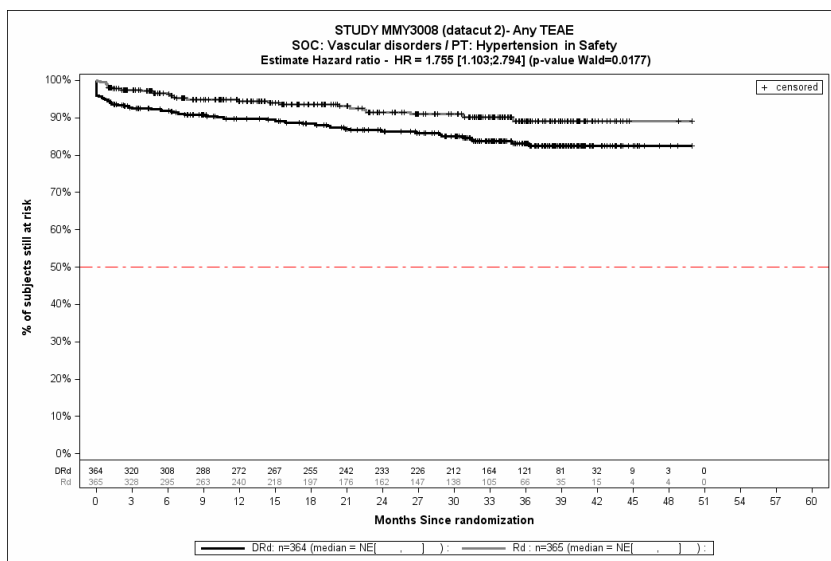
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erniedrigt*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

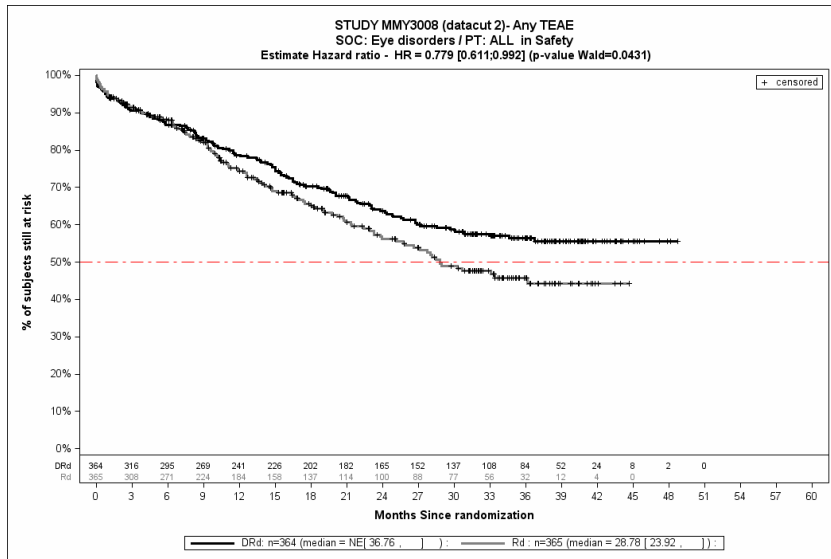
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erhöht*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

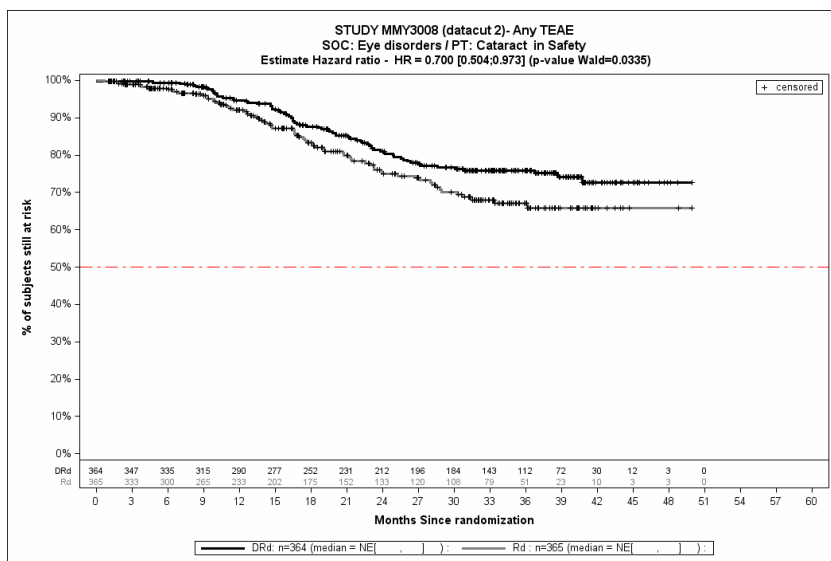
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypertonie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

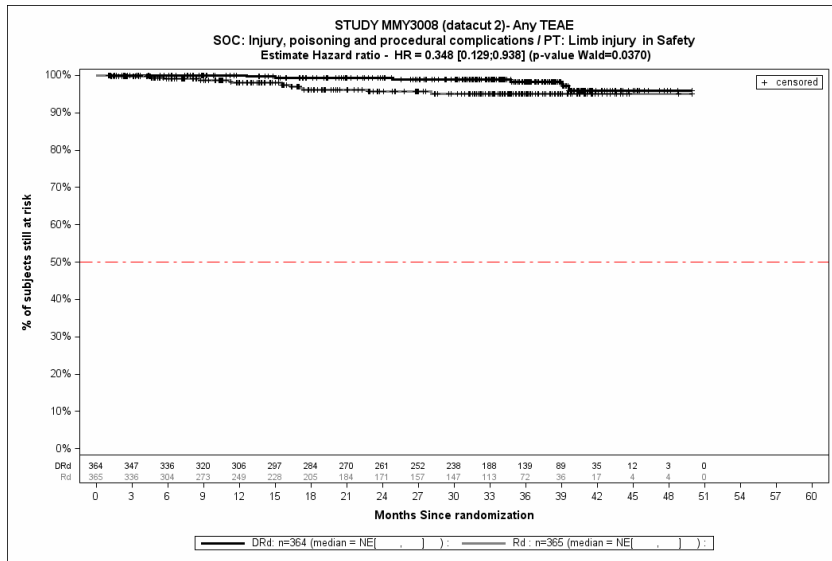
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

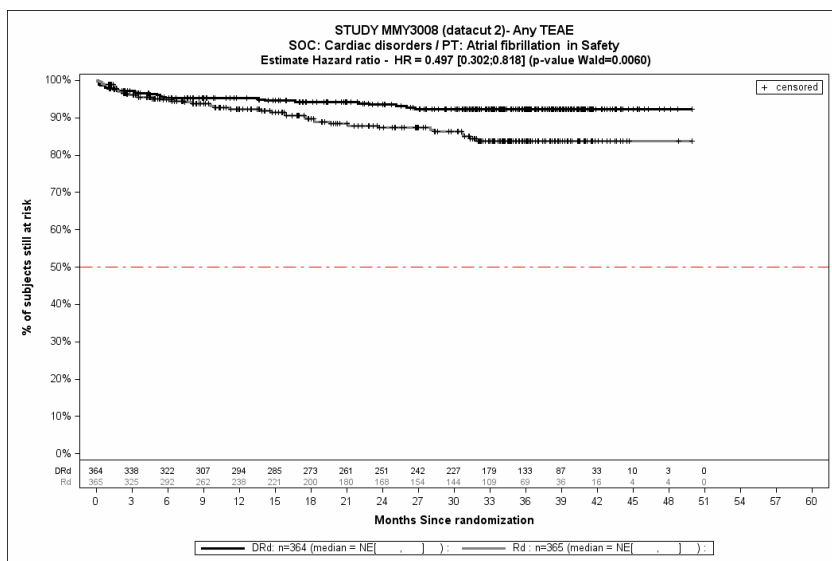
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

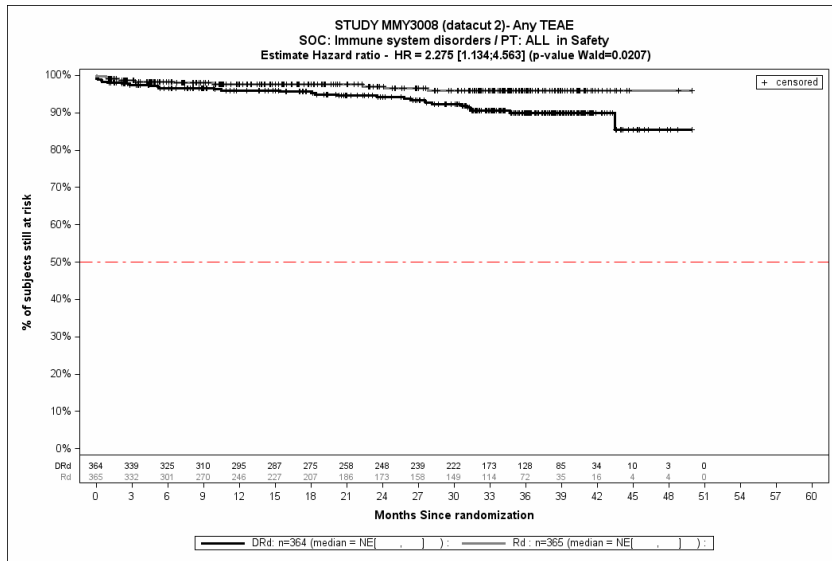
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

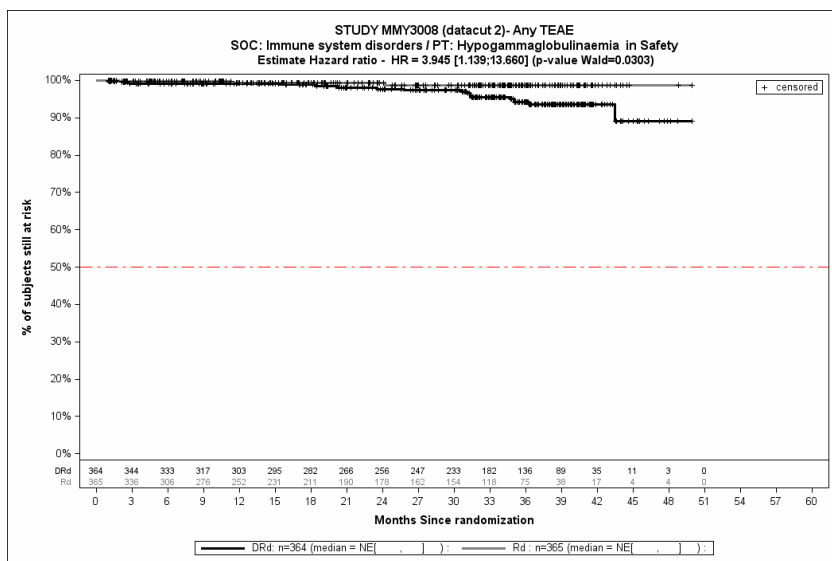
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflimmern*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypogammaglobulinämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONE

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	337/346 (97,4 %)	0,20 [0,13; 0,26]	342/354 (96,6 %)	0,26 [0,26; 0,33]	1,32 [0,55; 3,16] p=0,6911	1,01 [0,98; 1,03] p=0,5345	0,80 % [-1,70 %; 3,30 %] p=0,5359	1,25 [1,06; 1,46] p=0,0059
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	256/346 (74,0 %)	0,49 [0,49; 0,72]	269/354 (76,0 %)	0,72 [0,49; 0,95]	0,90 [0,64; 1,27] p=0,6000	0,97 [0,89; 1,06] p=0,5405	-2,00 % [-8,40 %; 4,40 %] p=0,5407	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9898
Neutropenie	174/346 (50,3 %)	10,38 [5,55; NA]	186/354 (52,5 %)	6,24 [3,52; 11,76]	0,92 [0,68; 1,23] p=0,6141	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5623	-2,20 % [-9,60 %; 5,20 %] p=0,5621	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3994
Thrombozytopenie	172/346 (49,7 %)	19,84 [4,99; NA]	190/354 (53,7 %)	7,66 [2,10; 11,20]	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3464	0,93 [0,81; 1,07] p=0,3091	-3,80 % [-11,20 %; 3,60 %] p=0,3104	0,88 [0,71; 1,08] p=0,2261
Anämie	107/346 (30,9 %)	NA [NA; NA]	131/354 (37,0 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,55; 1,04] p=0,1024	0,83 [0,68; 1,03] p=0,0869	-6,10 % [-13,10 %; 0,90 %] p=0,0855	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0059
Leukopenie	47/346 (13,6 %)	NA [NA; NA]	53/354 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,58; 1,38] p=0,6959	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6168	-1,30 % [-6,40 %; 3,80 %] p=0,6141	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4700

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Lymphopenie	39/346 (11,3 %)	NA [NA; NA]	36/354 (10,2 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,70; 1,87] p=0,6820	1,12 [0,74; 1,71] p=0,5936	1,20 % [-3,30 %; 5,70 %] p=0,5915	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7725
Febrile Neutropenie	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,17; 1,49] p=0,3242	0,51 [0,17; 1,50] p=0,2123	-1,40 % [-3,50 %; 0,80 %] p=0,2102	0,49 [0,17; 1,43] p=0,1897
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	256/346 (74,0 %)	6,44 [4,76; 8,35]	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]	3,06 [2,22; 4,21] p<0,0001	1,54 [1,36; 1,75] p<0,0001	26,00 % [19,00 %; 33,00 %] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004
Infektion der oberen Atemwege	106/346 (30,6 %)	NA [NA; NA]	49/354 (13,8 %)	NA [NA; NA]	2,74 [1,88; 3,99] p<0,0001	2,22 [1,63; 3,01] p<0,0001	16,80 % [10,80 %; 22,90 %] p<0,0001	1,78 [1,25; 2,53] p=0,0014
Bronchitis	72/346 (20,8 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	3,22 [2,00; 5,19] p<0,0001	2,73 [1,80; 4,13] p<0,0001	13,20 % [8,10 %; 18,20 %] p<0,0001	1,41 [0,86; 2,29] p=0,1697
Pneumonie	63/346 (18,2 %)	NA [NA; NA]	17/354 (4,8 %)	NA [NA; NA]	4,66 [2,63; 8,26] p<0,0001	3,78 [2,28; 6,29] p<0,0001	13,40 % [8,80 %; 17,90 %] p<0,0001	2,86 [1,64; 4,97] p=0,0002
Virale Infektion der oberen Atemwege	49/346 (14,2 %)	NA [NA; NA]	23/354 (6,5 %)	NA [NA; NA]	2,38 [1,42; 4,00] p=0,0011	2,19 [1,36; 3,52] p=0,0008	7,70 % [3,20 %; 12,20 %] p=0,0008	1,06 [0,60; 1,86] p=0,8385
Harnwegsinfektion	39/346 (11,3 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	3,61 [1,86; 7,02] p<0,0001	3,31 [1,77; 6,21] p<0,0001	7,90 % [4,00 %; 11,70 %] p<0,0001	1,93 [0,96; 3,86] p=0,0631

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Grippe	26/346 (7,5 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	2,33 [1,15; 4,72] p=0,0235	2,23 [1,14; 4,37] p=0,0157	4,10 % [0,80 %; 7,50 %] p=0,0156	0,49 [0,19; 1,26] p=0,1409
Herpes zoster	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	1,78 [0,89; 3,57] p=0,1375	1,75 [0,89; 3,42] p=0,0980	2,70 % [-0,50 %; 6,00 %] p=0,1003	1,00 [0,47; 2,13] p=0,9912
Infektion der unteren Atemwege	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0 %)	NA [NA; NA]	1,34 [0,65; 2,76] p=0,5342	1,32 [0,67; 2,61] p=0,4221	1,30 % [-1,80 %; 4,30 %] p=0,4198	0,92 [0,43; 1,95] p=0,8219
Pharyngitis	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,76 [0,76; 4,08] p=0,2606	1,73 [0,77; 3,90] p=0,1831	1,80 % [-0,90 %; 4,50 %] p=0,1832	0,97 [0,38; 2,44] p=0,9436
Atemwegsinfektion	14/346 (4,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	14,49 [1,90; 110,64] p=0,0009	14,16 [1,84; 108,72] p=0,0007	3,70 % [1,60 %; 5,90 %] p=0,0007	5,25 [0,63; 43,83] p=0,1255
Sinusitis	13/346 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	15,55 [1,82; 132,50] p=0,0014	13,12 [1,78; 96,93] p=0,0010	3,50 % [1,40 %; 5,50 %] p=0,0010	5,89 [0,71; 49,00] p=0,1007
Konjunktivitis	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,37; 2,28] p=1,0000	0,92 [0,38; 2,23] p=0,8563	-0,20 % [-2,70 %; 2,20 %] p=0,8575	0,48 [0,17; 1,34] p=0,1614
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	212/346 (61,3 %)	5,52 [2,17; 10,19]	184/354 (52,0 %)	9,00 [4,76; NA]	1,51 [1,11; 2,05] p=0,0116	1,18 [1,04; 1,34] p=0,0094	9,50 % [2,40 %; 16,70 %] p=0,0087	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1676

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Fieber	89/346 (25,7 %)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,93; 1,87] p=0,1503	1,23 [0,94; 1,62] p=0,1269	4,90 % [-1,40 %; 11,10 %] p=0,1261	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4323
Ödem peripher	68/346 (19,7 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,98 [1,30; 3,03] p=0,0019	1,79 [1,24; 2,58] p=0,0014	8,70 % [3,40 %; 14,00 %] p=0,0013	1,61 [1,08; 2,42] p=0,0195
Ermüdung	60/346 (17,3 %)	NA [NA; NA]	51/354 (14,4 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,83; 1,88] p=0,3213	1,21 [0,86; 1,71] p=0,2736	3,00 % [-2,40 %; 8,40 %] p=0,2768	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5595
Asthenie	48/346 (13,9 %)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,75; 1,83] p=0,5691	1,14 [0,78; 1,67] p=0,4946	1,70 % [-3,20 %; 6,60 %] p=0,4943	0,88 [0,56; 1,35] p=0,5498
Schüttelfrost	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	5,12 [2,09; 12,57] p=0,0001	4,76 [2,00; 11,33] p<0,0001	6,40 % [3,20 %; 9,60 %] p<0,0001	4,37 [1,80; 10,62] p=0,0011
Grippeähnliche Erkrankung	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3,76 [1,36; 10,43] p=0,0115	3,51 [1,33; 9,31] p=0,0069	3,50 % [1,00 %; 6,10 %] p=0,0069	2,17 [0,75; 6,25] p=0,1510
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	14/346 (4,0 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	2,42 [0,92; 6,39] p=0,1028	2,36 [0,92; 6,06] p=0,0647	2,30 % [-0,10 %; 4,80 %] p=0,0649	1,65 [0,60; 4,55] p=0,3316
Erythem an der Injektionsstelle	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,20; 0,82] p=0,0172	0,45 [0,24; 0,85] p=0,0116	-4,30 % [-7,60 %; -1,00 %] p=0,0104	0,42 [0,21; 0,83] p=0,0124

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Unwohlsein	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,38; 2,39] p=1,0000	0,96 [0,39; 2,33] p=0,9230	-0,10 % [-2,50 %; 2,30 %] p=0,9230	0,74 [0,28; 1,96] p=0,5472
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	195/346 (56,4 %)	6,90 [3,02; 13,14]	192/354 (54,2 %)	4,96 [2,92; 10,64]	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5807	1,04 [0,92; 1,19] p=0,5291	2,30 % [-4,90 %; 9,60 %] p=0,5281	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8482
Diarrhö	96/346 (27,7 %)	NA [NA; NA]	87/354 (24,6 %)	NA [NA; NA]	1,19 [0,85; 1,68] p=0,3548	1,14 [0,89; 1,46] p=0,3117	3,30 % [-3,10 %; 9,80 %] p=0,3125	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6384
Übelkeit	75/346 (21,7 %)	NA [NA; NA]	76/354 (21,5 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,70; 1,46] p=1,0000	1,01 [0,76; 1,33] p=0,9459	0,20 % [-5,80 %; 6,20 %] p=0,9459	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7400
Obstipation	64/346 (18,5 %)	NA [NA; NA]	65/354 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,69; 1,49] p=1,0000	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9405	0,20 % [-5,50 %; 5,90 %] p=0,9407	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8307
Erbrechen	61/346 (17,6 %)	NA [NA; NA]	55/354 (15,5 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,78; 1,73] p=0,5166	1,14 [0,81; 1,59] p=0,4533	2,10 % [-3,40 %; 7,60 %] p=0,4546	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7279
Abdominalschmerz	24/346 (6,9 %)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,55; 1,77] p=1,0000	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9648	-0,10 % [-3,90 %; 3,70 %] p=0,9648	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2467
Dyspepsie	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	1,99 [0,96; 4,13] p=0,0862	1,91 [0,96; 3,81] p=0,0593	3,00 % [-0,10 %; 6,20 %] p=0,0592	1,41 [0,67; 2,95] p=0,3636

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

<i>Jegliche UE</i> <i>4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schmerzen Oberbauch	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,74; 3,12] p=0,3338	1,49 [0,75; 2,98] p=0,2517	1,80 % [-1,30 %; 4,90 %] p=0,2516	1,11 [0,53; 2,33] p=0,7779
Abdominale Beschwerden	13/346 (3,8 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,80 [0,97; 8,07] p=0,0731	2,77 [0,97; 7,93] p=0,0437	2,40 % [0,00 %; 4,80 %] p=0,0456	2,47 [0,87; 7,01] p=0,0902
Stomatitis	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,38; 2,41] p=1,0000	0,96 [0,39; 2,32] p=0,9199	-0,10 % [-2,50 %; 2,20 %] p=0,9195	0,47 [0,16; 1,39] p=0,1719
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	178/346 (51,4 %)	16,16 [6,41; 36,50]	181/354 (51,1 %)	5,88 [4,17; 12,71]	1,02 [0,75; 1,37] p=0,9810	1,01 [0,87; 1,16] p=0,9204	0,40 % [-7,00 %; 7,70 %] p=0,9203	0,84 [0,68; 1,04] p=0,1192
Periphere sensorische Neuropathie	100/346 (28,9 %)	NA [NA; NA]	122/354 (34,5 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1311	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1119	-5,60 % [-12,40 %; 1,30 %] p=0,1108	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0195
Kopfschmerz	31/346 (9,0 %)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0 %)	NA [NA; NA]	2,43 [1,26; 4,66] p=0,0095	2,27 [1,23; 4,17] p=0,0064	5,00 % [1,40 %; 8,60 %] p=0,0064	1,62 [0,83; 3,16] p=0,1545
Schwindelgefühl	29/346 (8,4 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,77; 2,45] p=0,3448	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2755	2,10 % [-1,70 %; 6,00 %] p=0,2772	0,88 [0,48; 1,62] p=0,6824
Neuralgie	26/346 (7,5 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,91; 3,30] p=0,1247	1,68 [0,91; 3,08] p=0,0909	3,00 % [-0,50 %; 6,60 %] p=0,0903	1,60 [0,85; 3,01] p=0,1410

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Parästhesie	20/346 (5,8 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,57; 2,10] p=0,9066	1,09 [0,60; 2,00] p=0,7773	0,50 % [-2,90 %; 3,90 %] p=0,7782	0,76 [0,39; 1,50] p=0,4336
Synkope	11/346 (3,2 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	5,84 [1,28; 26,65] p=0,0192	5,65 [1,26; 25,42] p=0,0106	2,60 % [0,60 %; 4,60 %] p=0,0105	4,22 [0,91; 19,55] p=0,0660
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	159/346 (46,0 %)	32,49 [18,56; NA]	116/354 (32,8 %)	NA [NA; NA]	1,75 [1,28; 2,38] p=0,0005	1,40 [1,16; 1,68] p=0,0004	13,00 % [5,90 %; 20,20 %] p=0,0003	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7631
Rückenschmerzen	61/346 (17,6 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,59 [1,04; 2,44] p=0,0427	1,48 [1,03; 2,12] p=0,0333	5,70 % [0,50 %; 10,90 %] p=0,0322	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9951
Arthralgie	39/346 (11,3 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,91 [1,10; 3,32] p=0,0265	1,79 [1,09; 2,93] p=0,0191	4,90 % [0,80 %; 9,10 %] p=0,0191	0,90 [0,49; 1,63] p=0,7178
Schmerz in einer Extremität	38/346 (11,0 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,88 [1,08; 3,28] p=0,0332	1,76 [1,07; 2,89] p=0,0240	4,70 % [0,60 %; 8,80 %] p=0,0240	1,07 [0,61; 1,90] p=0,8122
Knochenschmerzen	25/346 (7,2 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	2,95 [1,36; 6,42] p=0,0062	2,84 [1,34; 6,05] p=0,0041	4,70 % [1,50 %; 7,90 %] p=0,0042	2,03 [0,92; 4,51] p=0,0810
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,88 [0,85; 4,15] p=0,1622	1,82 [0,86; 3,84] p=0,1124	2,30 % [-0,60 %; 5,20 %] p=0,1129	0,79 [0,32; 1,95] p=0,6139

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,79 [0,80; 3,99] p=0,2196	1,72 [0,81; 3,67] p=0,1547	2,10 % [-0,80 %; 4,90 %] p=0,1543	0,74 [0,29; 1,88] p=0,5250
Myalgie	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3,66 [1,33; 10,07] p=0,0121	3,53 [1,31; 9,51] p=0,0073	3,50 % [0,90 %; 6,10 %] p=0,0076	2,20 [0,77; 6,31] p=0,1417
Nackenschmerzen	13/346 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	14,47 [1,84; 113,96] p=0,0013	13,47 [1,78; 101,92] p=0,0009	3,50 % [1,40 %; 5,60 %] p=0,0010	5,41 [0,65; 45,16] p=0,1188
Wirbelsäulenschmerz	11/346 (3,2 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	11,52 [1,46; 91,14] p=0,0054	11,52 [1,43; 92,54] p=0,0032	2,90 % [1,00 %; 4,80 %] p=0,0033	2,58 [0,27; 24,83] p=0,4113
Muskelspasmen	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,46; 2,89] p=0,9420	1,15 [0,47; 2,78] p=0,7610	0,40 % [-2,00 %; 2,80 %] p=0,7596	0,42 [0,13; 1,38] p=0,1530
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	149/346 (43,1 %)	47,57 [31,08; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	2,92 [2,09; 4,09] p<0,0001	2,07 [1,64; 2,62] p<0,0001	22,30 % [15,60 %; 29,00 %] p<0,0001	1,91 [1,43; 2,55] p<0,0001
Husten	68/346 (19,7 %)	NA [47,57; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	2,92 [1,83; 4,66] p<0,0001	2,59 [1,69; 3,96] p<0,0001	12,10 % [7,00 %; 17,10 %] p<0,0001	1,77 [1,10; 2,85] p=0,0177
Dyspnoe	44/346 (12,7 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,14 [1,72; 5,72] p=0,0001	2,80 [1,62; 4,85] p=0,0001	8,10 % [4,10 %; 12,20 %] p<0,0001	2,60 [1,46; 4,64] p=0,0012

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Bronchospasmus	13/346 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	14,06 [1,82; 108,39] p=0,0014	13,33 [1,76; 101,29] p=0,0010	3,50 % [1,40 %; 5,60 %] p=0,0010	9,74 [1,24; 76,42] p=0,0303
Schmerzen im Oropharynx	13/346 (3,8 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [14,52; NA]	2,70 [0,95; 7,63] p=0,0859	2,64 [0,95; 7,30] p=0,0523	2,30 % [0,00 %; 4,70 %] p=0,0521	2,09 [0,73; 6,03] p=0,1708
Husten mit Auswurf	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,46 [0,86; 7,05] p=0,1347	2,42 [0,85; 6,87] p=0,0831	2,00 % [-0,30 %; 4,30 %] p=0,0841	0,55 [0,13; 2,31] p=0,4176
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	131/346 (37,9 %)	NA [NA; NA]	125/354 (35,3 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,82; 1,53] p=0,5168	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4671	2,60 % [-4,40 %; 9,70 %] p=0,4651	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9261
Appetit vermindert	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	46/354 (13,0 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,55; 1,41] p=0,6830	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5980	-1,30 % [-6,00 %; 3,40 %] p=0,5961	0,88 [0,57; 1,34] p=0,5368
Hyperglykämie	23/346 (6,6 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	1,86 [0,93; 3,73] p=0,1047	1,81 [0,93; 3,52] p=0,0738	3,00 % [-0,30 %; 6,30 %] p=0,0749	1,59 [0,79; 3,17] p=0,1922
Hypokalzämie	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1 %)	NA [14,95; NA]	1,27 [0,67; 2,41] p=0,5685	1,25 [0,68; 2,30] p=0,4630	1,30 % [-2,20 %; 4,70 %] p=0,4652	1,09 [0,57; 2,07] p=0,7937
Hypokaliämie	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	17/354 (4,8 %)	NA [NA; NA]	1,34 [0,70; 2,56] p=0,4647	1,32 [0,71; 2,44] p=0,3701	1,60 % [-1,90 %; 5,00 %] p=0,3742	1,08 [0,56; 2,07] p=0,8262

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

<i>Jegliche UE</i> <i>4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Hyperkaliämie	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,81; 4,60] p=0,1971	1,88 [0,81; 4,37] p=0,1340	2,00 % [-0,60 %; 4,70 %] p=0,1345	1,18 [0,47; 2,98] p=0,7311
Hyperurikämie	14/346 (4,0 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	2,44 [0,91; 6,50] p=0,1083	2,33 [0,91; 5,94] p=0,0683	2,30 % [-0,20 %; 4,70 %] p=0,0673	2,07 [0,79; 5,45] p=0,1409
Hyponatriämie	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,52; 2,87] p=0,8080	1,22 [0,53; 2,81] p=0,6445	0,60 % [-2,00 %; 3,20 %] p=0,6459	1,19 [0,52; 2,77] p=0,6802
Hypoalbuminämie	11/346 (3,2 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,22 [0,77; 6,44] p=0,2076	2,19 [0,77; 6,28] p=0,1313	1,70 % [-0,50 %; 3,90 %] p=0,1323	1,83 [0,62; 5,38] p=0,2722
Dehydration	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,37; 1,99] p=0,8839	0,86 [0,38; 1,96] p=0,7168	-0,50 % [-3,10 %; 2,10 %] p=0,7168	0,82 [0,35; 1,90] p=0,6432
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	95/346 (27,5 %)	NA [NA; NA]	97/354 (27,4 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,72; 1,42] p=1,0000	1,01 [0,79; 1,28] p=0,9529	0,20 % [-6,30 %; 6,70 %] p=0,9529	0,77 [0,57; 1,04] p=0,0860
Ausschlag	32/346 (9,2 %)	NA [NA; NA]	38/354 (10,7 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,52; 1,40] p=0,6164	0,87 [0,55; 1,36] p=0,5304	-1,40 % [-5,90 %; 3,00 %] p=0,5287	0,67 [0,40; 1,10] p=0,1110
Pruritus	25/346 (7,2 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	2,68 [1,27; 5,67] p=0,0103	2,61 [1,26; 5,41] p=0,0067	4,50 % [1,20 %; 7,70 %] p=0,0070	1,73 [0,80; 3,76] p=0,1642

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Ausschlag generalisiert	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,26; 1,52] p=0,4094	0,63 [0,26; 1,51] p=0,2953	-1,40 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,2926	0,60 [0,25; 1,45] p=0,2569
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	94/346 (27,2 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	2,19 [1,50; 3,22] p<0,0001	1,85 [1,36; 2,50] p<0,0001	12,40 % [6,50 %; 18,30 %] p<0,0001	1,57 [1,11; 2,24] p=0,0116
Hypertonie	45/346 (13,0 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,67 [2,37; 9,18] p<0,0001	4,17 [2,20; 7,92] p<0,0001	9,90 % [5,90 %; 13,80 %] p<0,0001	3,25 [1,65; 6,41] p=0,0007
Hypotonie	33/346 (9,5 %)	NA [NA; NA]	24/354 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,84; 2,54] p=0,2244	1,41 [0,85; 2,34] p=0,1763	2,80 % [-1,20 %; 6,80 %] p=0,1752	1,32 [0,78; 2,25] p=0,3064
Untersuchungen								
Gesamte SOC	76/346 (22,0 %)	NA [NA; NA]	75/354 (21,2 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,73; 1,50] p=0,8784	1,04 [0,78; 1,38] p=0,8062	0,80 % [-5,30 %; 6,80 %] p=0,8073	0,75 [0,53; 1,06] p=0,1007
Alaninaminotransferase erhöht	21/346 (6,1 %)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,63; 2,33] p=0,6731	1,20 [0,65; 2,20] p=0,5573	1,00 % [-2,40 %; 4,40 %] p=0,5559	0,77 [0,38; 1,55] p=0,4667
Aspartataminotransferase erhöht	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,62; 2,57] p=0,6447	1,24 [0,64; 2,41] p=0,5221	1,00 % [-2,10 %; 4,10 %] p=0,5203	0,82 [0,39; 1,76] p=0,6167

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gewicht erniedrigt	14/346 (4,0 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,51; 2,43] p=0,9318	1,11 [0,53; 2,33] p=0,7775	0,40 % [-2,40 %; 3,20 %] p=0,7773	0,89 [0,41; 1,97] p=0,7815
Kreatinin im Blut erhöht	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,32; 1,43] p=0,3994	0,69 [0,34; 1,41] p=0,3031	-1,60 % [-4,60 %; 1,40 %] p=0,3014	0,43 [0,19; 0,99] p=0,0476
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,62; 3,84] p=0,4714	1,53 [0,63; 3,71] p=0,3435	1,20 % [-1,30 %; 3,70 %] p=0,3426	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7737
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,37; 2,31] p=1,0000	0,92 [0,38; 2,24] p=0,8634	-0,20 % [-2,60 %; 2,20 %] p=0,8629	0,81 [0,32; 2,05] p=0,6573
C-reaktives Protein erhöht	6/346 (1,7 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,68] p=0,4661	0,61 [0,23; 1,64] p=0,3246	-1,10 % [-3,30 %; 1,10 %] p=0,3189	0,40 [0,12; 1,26] p=0,1165
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	70/346 (20,2 %)	NA [NA; NA]	61/354 (17,2 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,84; 1,82] p=0,3259	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2801	3,10 % [-2,60 %; 8,80 %] p=0,2806	0,91 [0,63; 1,30] p=0,5947
Schlaflosigkeit	32/346 (9,2 %)	NA [NA; NA]	32/354 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,62; 1,81] p=0,9517	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8445	0,40 % [-3,70 %; 4,50 %] p=0,8435	0,80 [0,48; 1,35] p=0,4021
Depression	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,37; 1,75] p=0,7273	0,81 [0,39; 1,71] p=0,5848	-0,80 % [-3,60 %; 2,10 %] p=0,5847	0,65 [0,29; 1,44] p=0,2875

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	67/346 (19,4 %)	NA [NA; NA]	38/354 (10,7 %)	NA [NA; NA]	2,04 [1,32; 3,15] p=0,0016	1,81 [1,25; 2,60] p=0,0012	8,60 % [3,40 %; 13,80 %] p=0,0011	1,23 [0,81; 1,89] p=0,3328
Kontusion	13/346 (3,8 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	6,82 [1,54; 30,17] p=0,0061	6,54 [1,50; 28,56] p=0,0037	3,20 % [1,00 %; 5,30 %] p=0,0038	2,45 [0,50; 12,05] p=0,2697
Sturz	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	1,58 [0,64; 3,92] p=0,4444	1,56 [0,64; 3,79] p=0,3213	1,30 % [-1,20 %; 3,70 %] p=0,3214	1,08 [0,41; 2,80] p=0,8778
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	60/346 (17,3 %)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1,61 [1,06; 2,47] p=0,0313	1,52 [1,05; 2,22] p=0,0241	6,00 % [0,70 %; 11,20 %] p=0,0258	1,11 [0,73; 1,70] p=0,6261
Vorhofflimmern	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	7/354 (2,0 %)	NA [NA; NA]	3,37 [1,40; 8,15] p=0,0062	3,15 [1,38; 7,22] p=0,0040	4,30 % [1,40 %; 7,20 %] p=0,0039	2,27 [0,94; 5,47] p=0,0688
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	50/346 (14,5 %)	NA [NA; NA]	29/354 (8,2 %)	15,28 [15,28; NA]	1,91 [1,17; 3,11] p=0,0118	1,77 [1,15; 2,72] p=0,0086	6,30 % [1,60 %; 10,90 %] p=0,0083	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4162
Katarakt	14/346 (4,0 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	3,82 [1,23; 11,88] p=0,0236	3,69 [1,21; 11,28] p=0,0137	2,90 % [0,60 %; 5,30 %] p=0,0136	1,48 [0,42; 5,21] p=0,5419

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	47/346 (13,6 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,80; 2,00] p=0,3697	1,23 [0,83; 1,82] p=0,3116	2,50 % [-2,30 %; 7,30 %] p=0,3099	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8242
Dysurie	11/346 (3,2 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,83 [1,06; 13,80] p=0,0501	3,73 [1,05; 13,25] p=0,0279	2,30 % [0,20 %; 4,40 %] p=0,0284	2,85 [0,77; 10,54] p=0,1166
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	25/346 (7,2 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	2,24 [1,10; 4,56] p=0,0354	2,12 [1,09; 4,14] p=0,0239	3,80 % [0,50 %; 7,10 %] p=0,0233	0,47 [0,18; 1,23] p=0,1214
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	20/346 (5,8 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	1,90 [0,90; 4,02] p=0,1261	1,85 [0,90; 3,81] p=0,0877	2,70 % [-0,40 %; 5,70 %] p=0,0883	0,94 [0,41; 2,16] p=0,8804
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,81 [0,81; 4,06] p=0,2054	1,74 [0,82; 3,69] p=0,1437	2,10 % [-0,70 %; 4,90 %] p=0,1442	1,08 [0,46; 2,53] p=0,8547
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	2,98 [1,16; 7,66] p=0,0302	2,86 [1,14; 7,17] p=0,0187	3,20 % [0,50 %; 5,80 %] p=0,0183	2,11 [0,80; 5,56] p=0,1308

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

<i>Jegliche UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE02AA (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=0,69 [0,53; 0,90]; p=0,0059).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,06 [2,22; 4,21]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,43 [1,17; 1,75]; p=0,0004). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,74 [1,88; 3,99]; p<0,0001), *Bronchitis* (OR=3,22 [2,00; 5,19]; p<0,0001), *Pneumonie* (OR=4,66 [2,63; 8,26]; p<0,0001), *Virale Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,38 [1,42; 4,00]; p=0,0011), *Harnwegsinfektion* (OR=3,61 [1,86; 7,02]; p<0,0001), *Grippe* (OR=2,33 [1,15; 4,72]; p=0,0235), *Atemwegsinfektion* (OR=14,49 [1,90; 110,64]; p=0,0009), *Sinusitis* (OR=15,55 [1,82; 132,50]; p=0,0014). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,78 [1,25; 2,53]; p=0,0014), *Pneumonie* (HR=2,86 [1,64; 4,97]; p=0,0002).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0116). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ödem peripher* (OR=1,98 [1,30; 3,03]; p=0,0019), *Schüttelfrost* (OR=5,12 [2,09; 12,57]; p=0,0001), *Grippeähnliche Erkrankung* (OR=3,76 [1,36; 10,43]; p=0,0115), *Erythem an der Injektionsstelle* (OR=0,40 [0,20; 0,82]; p=0,0172). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ödem peripher* (HR=1,61 [1,08; 2,42]; p=0,0195), *Schüttelfrost* (HR=4,37 [1,80; 10,62]; p=0,0011), *Erythem an der Injektionsstelle* (HR=0,42 [0,21; 0,83]; p=0,0124).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Kopfschmerz* (OR=2,43 [1,26; 4,66]; p=0,0095), *Synkope* (OR=5,84 [1,28; 26,65]; p=0,0192). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (HR=0,72 [0,55; 0,95]; p=0,0195).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,75 [1,28; 2,38]; p=0,0005). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der

Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Rückenschmerzen* (OR=1,59 [1,04; 2,44]; p=0,0427), *Arthralgie* (OR=1,91 [1,10; 3,32]; p=0,0265), *Schmerz in einer Extremität* (OR=1,88 [1,08; 3,28]; p=0,0332), *Knochenschmerzen* (OR=2,95 [1,36; 6,42]; p=0,0062), *Myalgie* (OR=3,66 [1,33; 10,07]; p=0,0121), *Nackenschmerzen* (OR=14,47 [1,84; 113,96]; p=0,0013), *Wirbelsäulenschmerz* (OR=11,52 [1,46; 91,14]; p=0,0054).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,92 [2,09; 4,09]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,91 [1,43; 2,55]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (OR=2,92 [1,83; 4,66]; p<0,0001), *Dyspnoe* (OR=3,14 [1,72; 5,72]; p=0,0001), *Bronchospasmus* (OR=14,06 [1,82; 108,39]; p=0,0014). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=1,77 [1,10; 2,85]; p=0,0177), *Dyspnoe* (HR=2,60 [1,46; 4,64]; p=0,0012), *Bronchospasmus* (HR=9,74 [1,24; 76,42]; p=0,0303).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pruritus* (OR=2,68 [1,27; 5,67]; p=0,0103).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,19 [1,50; 3,22]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,57 [1,11; 2,24]; p=0,0116). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=4,67 [2,37; 9,18]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=3,25 [1,65; 6,41]; p=0,0007).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Kreatinin im Blut erhöht* (HR=0,43 [0,19; 0,99]; p=0,0476).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,04 [1,32; 3,15]; p=0,0016). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Kontusion* (OR=6,82 [1,54; 30,17]; p=0,0061).

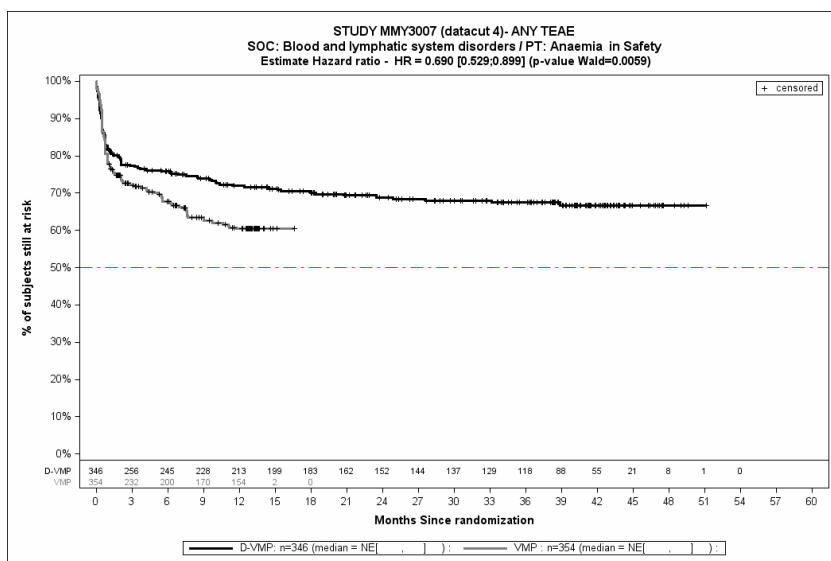
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,61 [1,06; 2,47]; p=0,0313). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Vorhofflimmern* (OR=3,37 [1,40; 8,15]; p=0,0062).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,91 [1,17; 3,11]; p=0,0118). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Katarakt* (OR=3,82 [1,23; 11,88]; p=0,0236).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,24 [1,10; 4,56]; p=0,0354). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,98 [1,16; 7,66]; p=0,0302). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

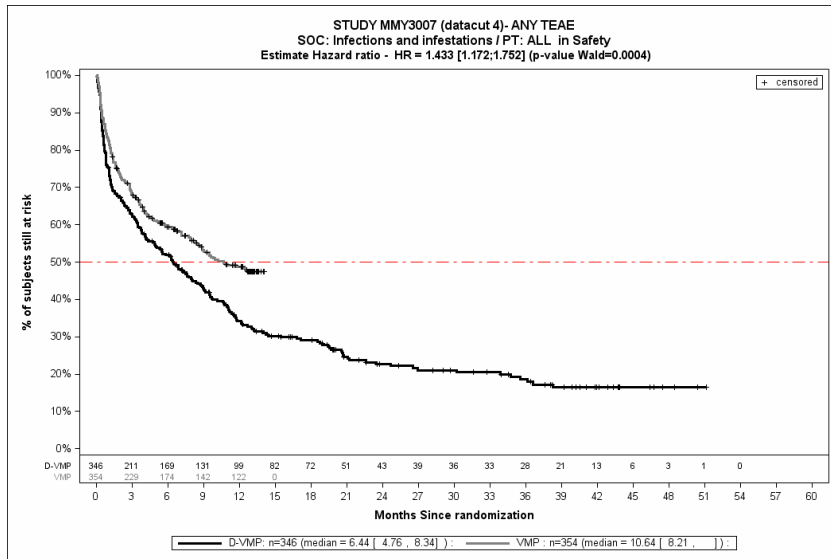
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt in Abbildung 4-166 bis Abbildung 4-180. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* für den 4. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

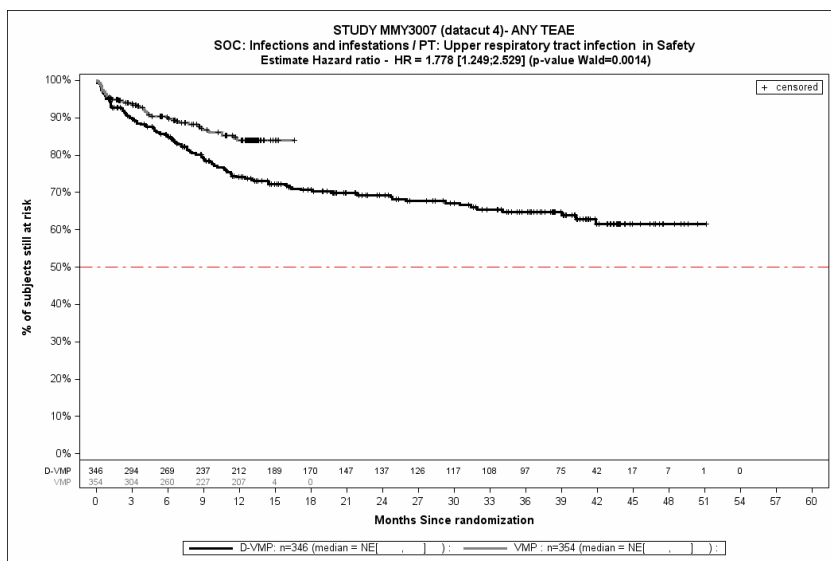
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT *Anämie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

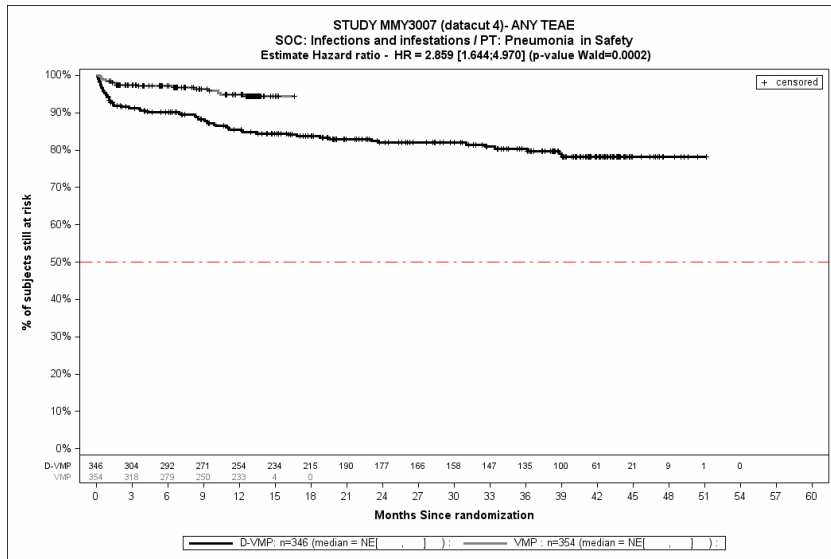
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

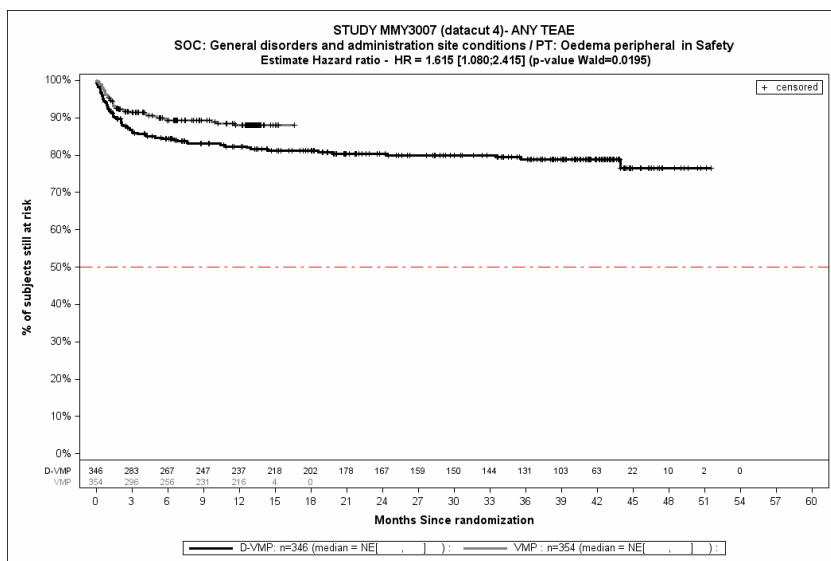
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

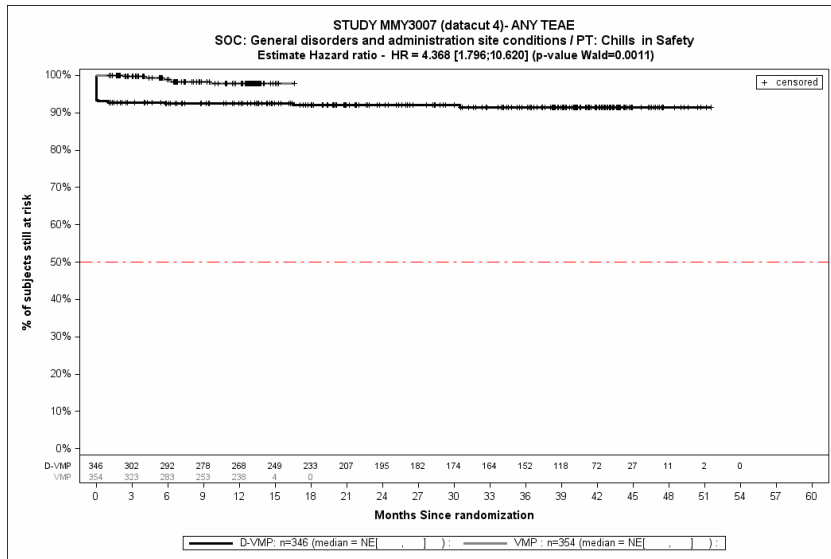
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pneumonie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

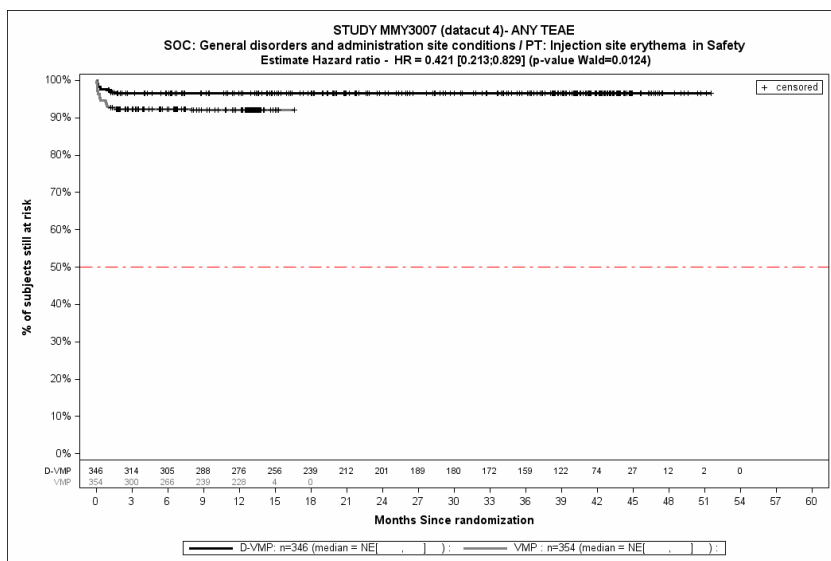
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ödem peripher*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

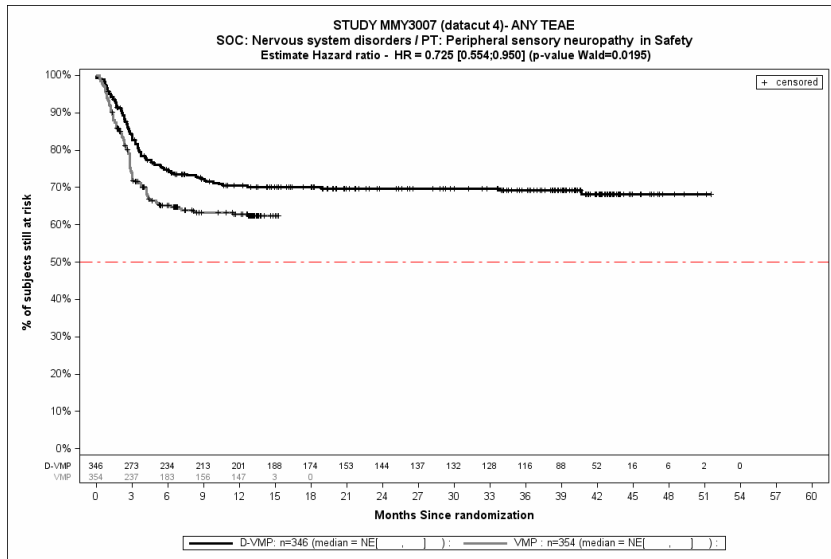
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schüttelfrost*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

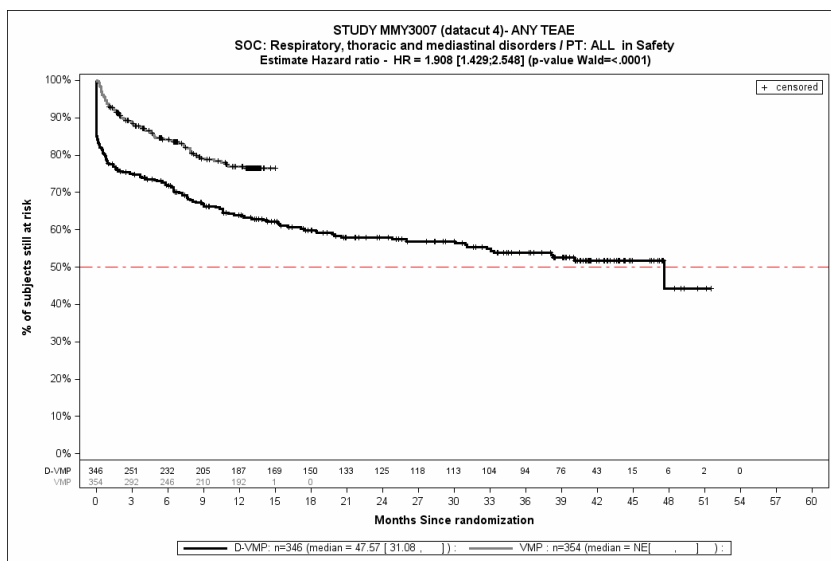
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Erythem an der Injektionsstelle*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

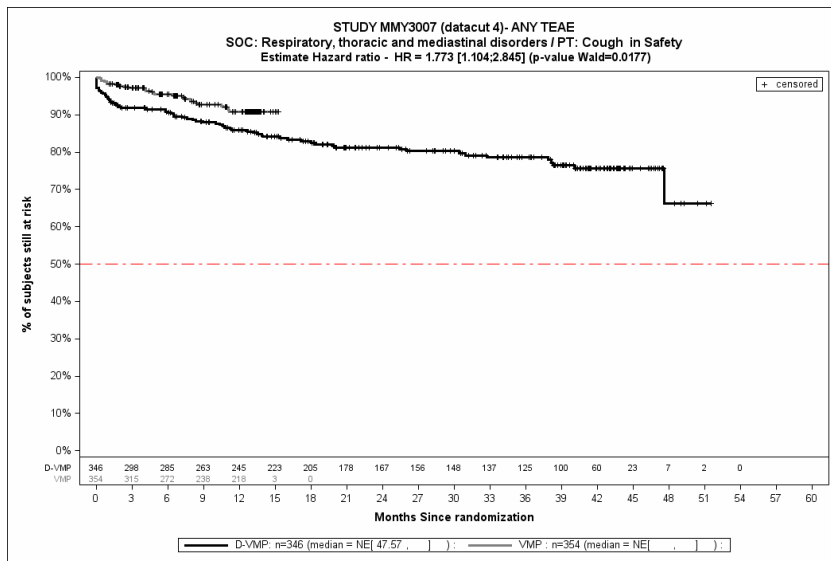
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

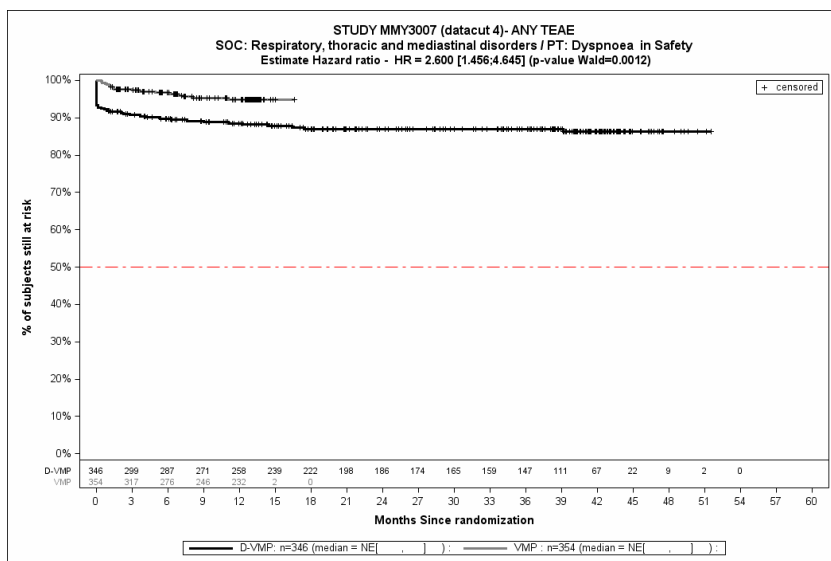
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

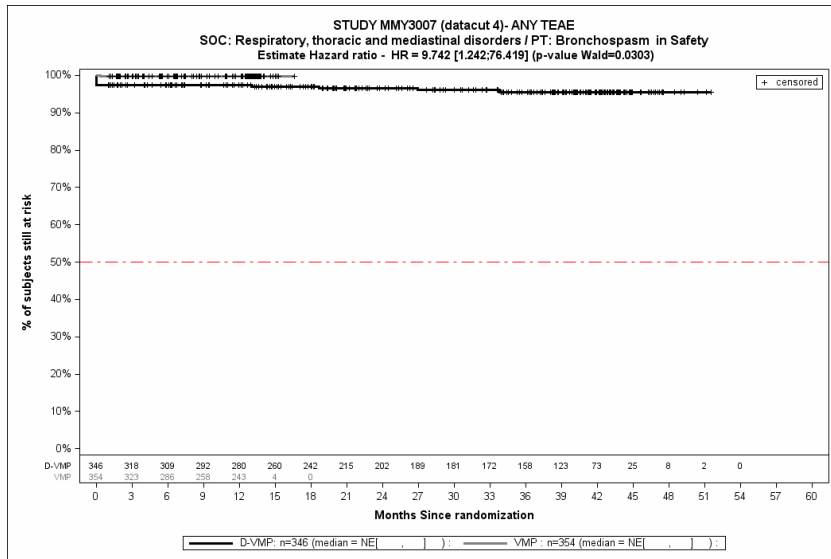
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Husten*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

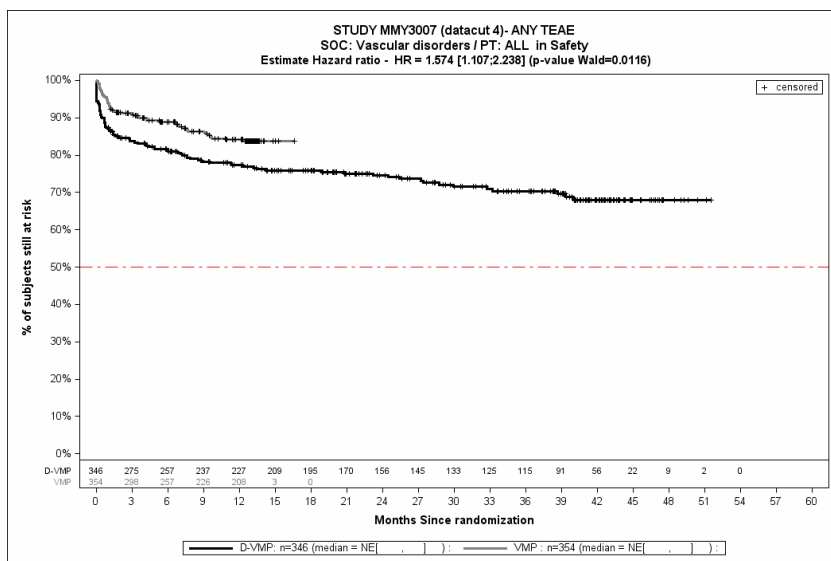
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

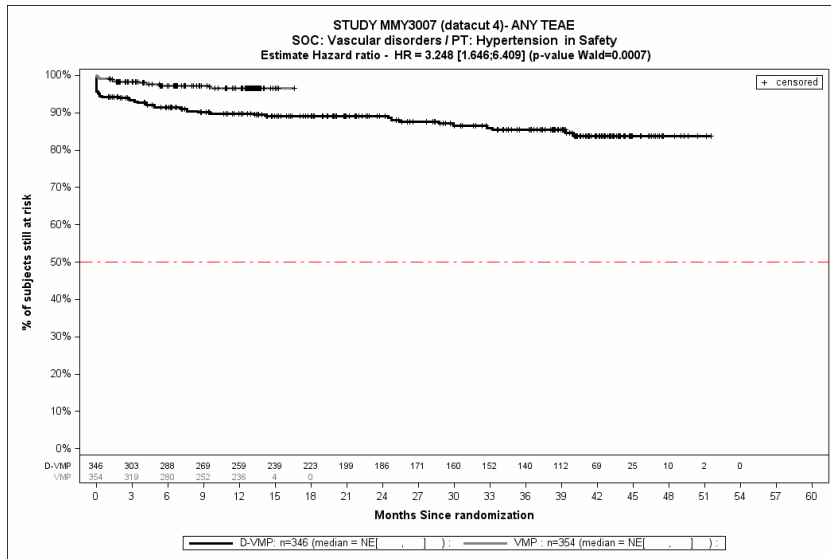
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bronchospasmus*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

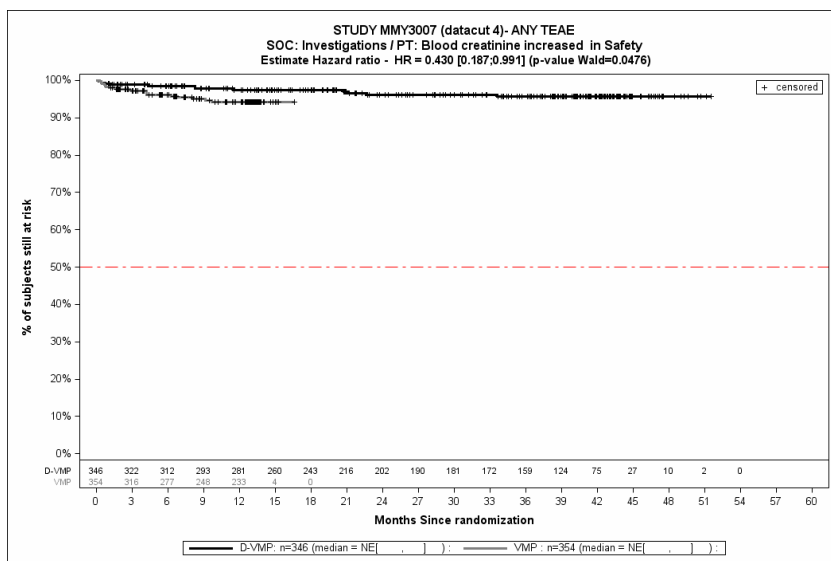
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypertonie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

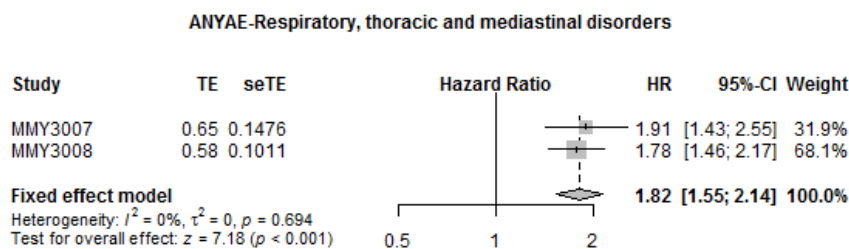
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kreatinin im Blut erhöht*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Es werden für die in der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten signifikanten Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffe die Forest Plots präsentiert, sofern keine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,05$) vorliegt, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.

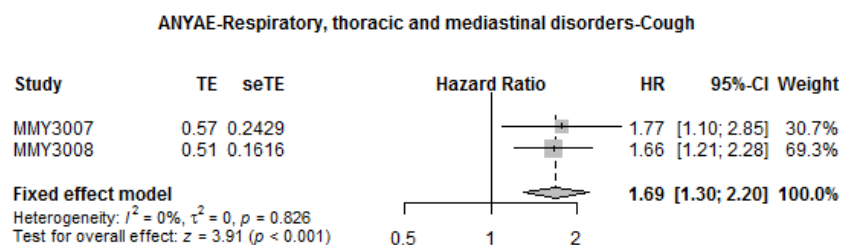
Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



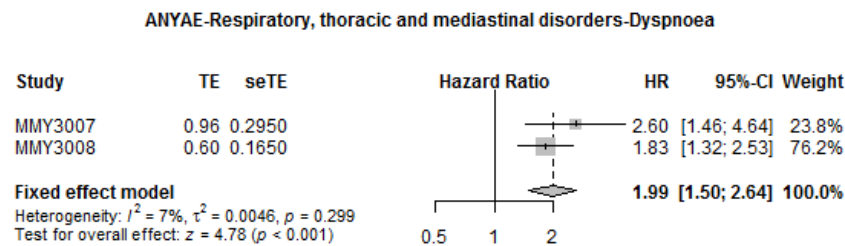
Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-181: Metaanalyse für *Jegliche UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

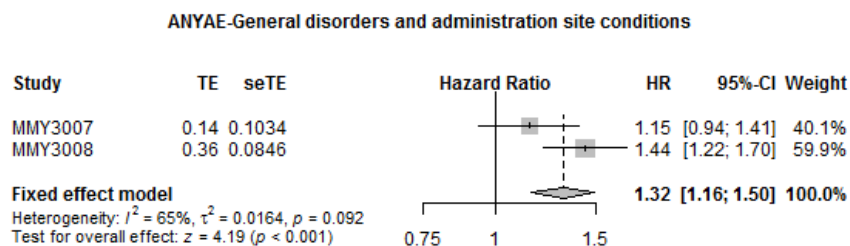
Abbildung 4-182: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Husten* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

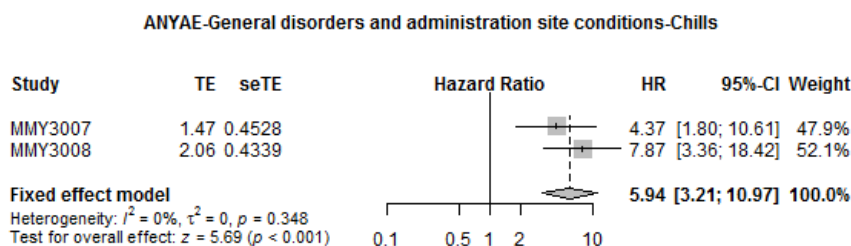
Abbildung 4-183: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Dyspnoe* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (HR=1,82 [1,55; 2,14]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=1,69 [1,30; 2,20]; $p < 0,0001$), *Dyspnoe* (HR=1,99 [1,50; 2,64]; $p < 0,0001$).



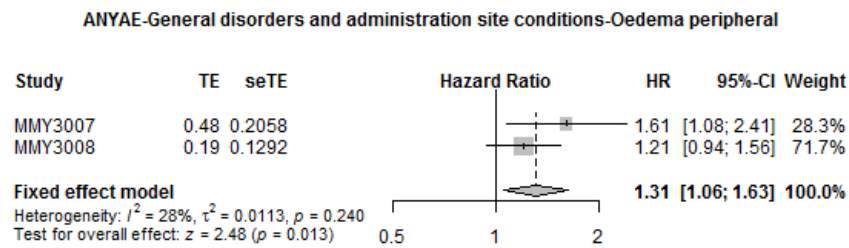
Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-184: Metaanalyse für *Jegliche UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

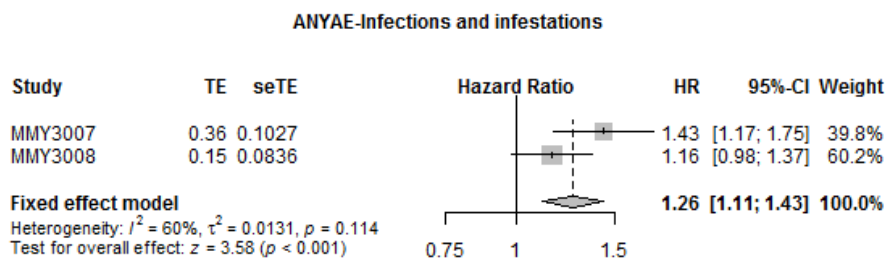
Abbildung 4-185: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Schüttelfrost* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

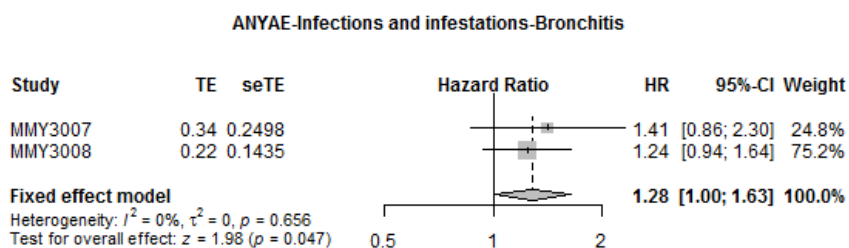
Abbildung 4-186: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Ödem peripher* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR=1,32 [1,16; 1,50]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Schüttelfrost* (HR=5,94 [3,21; 10,97]; $p < 0,0001$), *Ödem peripher* (HR=1,31 [1,06; 1,63]; $p = 0,013$).



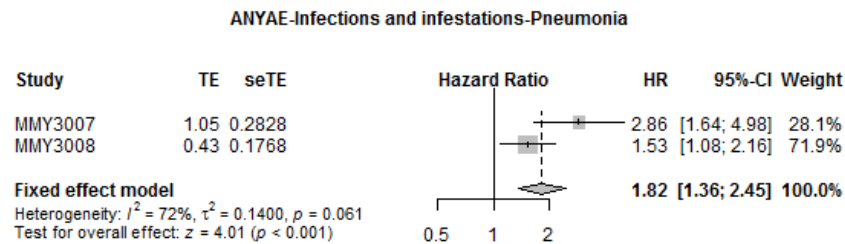
Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-187: Metaanalyse für *Jegliche UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



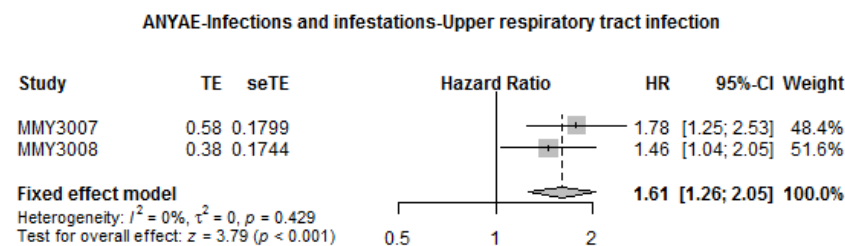
Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-188: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Bronchitis* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



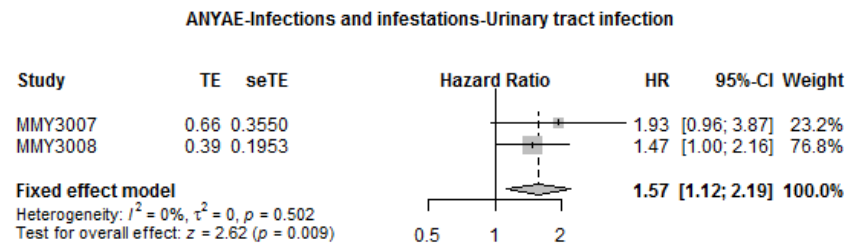
Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-189: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Pneumonie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

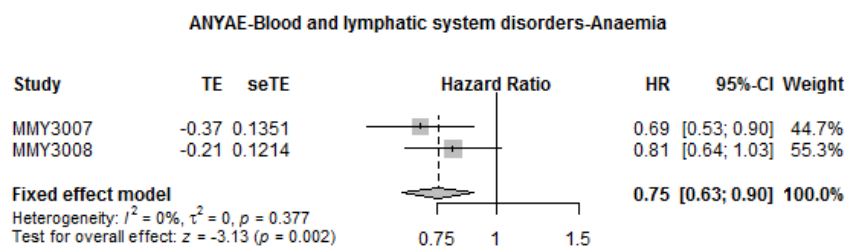
Abbildung 4-190: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Infektion der oberen Atemwege* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-191: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Harnwegsinfektion* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

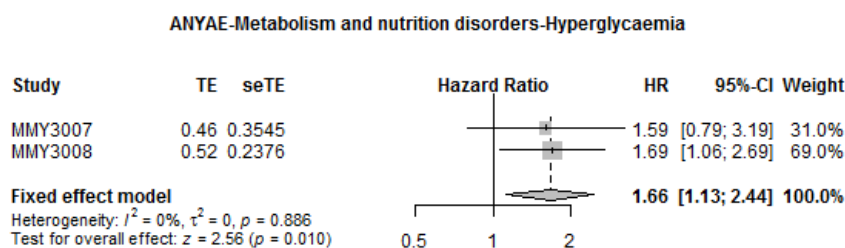
Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR=1,26 [1,11; 1,43]; $p=0,0003$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Bronchitis* (HR=1,28 [1,00; 1,63]; $p=0,047$), *Pneumonie* (HR=1,82 [1,36; 2,45]; $p<0,0001$), *Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,61 [1,26; 2,05]; $p=0,0001$), *Harnwegsinfektion* (HR=1,57 [1,12; 2,19]; $p=0,009$).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-192: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Anämie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

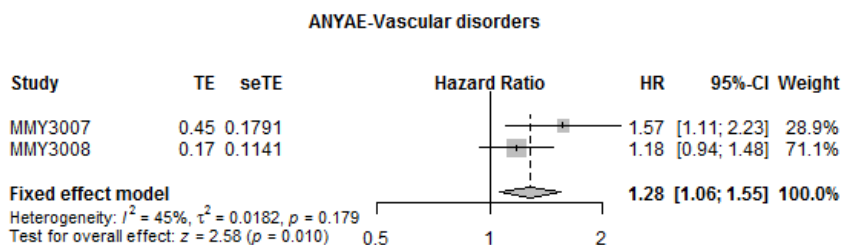
Innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=0,75 [0,63; 0,90]; $p=0,002$).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

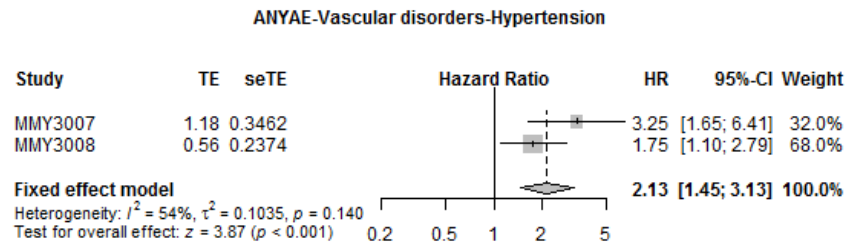
Abbildung 4-193: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Hyperglykämie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hyperglykämie* (HR=1,66 [1,13; 2,44]; $p=0,010$).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

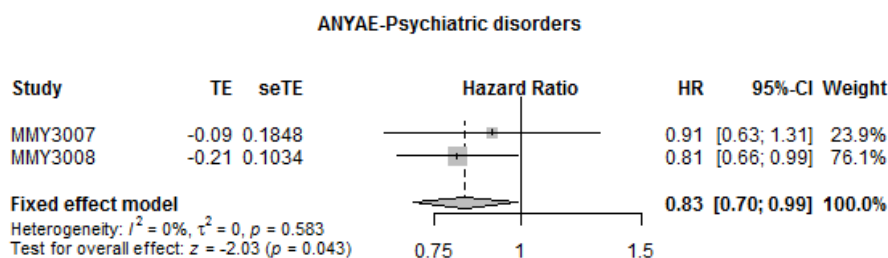
Abbildung 4-194: Metaanalyse für *Jegliche UE, SOC Gefäßerkrankungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-195: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Hypertonie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

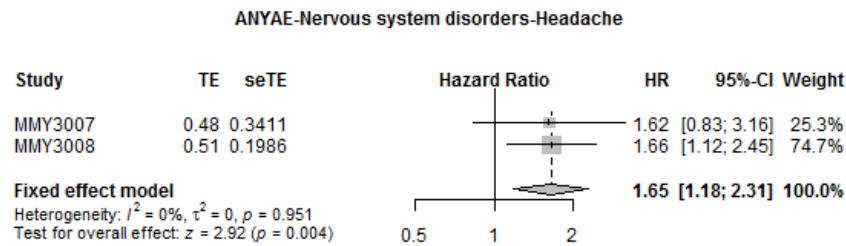
Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der *SOC Gefäßerkrankungen* (HR=1,28 [1,06; 1,55]; $p=0,010$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=2,13 [1,45; 3,13]; $p<0,001$).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-196: Metaanalyse für *Jegliche UE, SOC Psychiatrische Erkrankungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

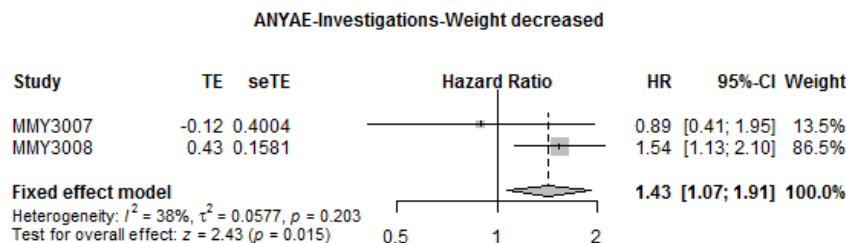
Es zeigen sich bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der *SOC Psychiatrische Erkrankungen* (HR=0,83 [0,70; 0,99] ($p=0,043$)).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-197: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Kopfschmerz* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Kopfschmerz* (HR=1,65 [1,18; 2,31]; $p=0,004$).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-198: Metaanalyse für *Jegliche UE, PT Gewicht erniedrigt* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=1,43 [1,07; 1,91]; $p=0,015$).

Für die Endpunkte *Jegliche UE, PT Ermüdung, Jegliche UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Jegliche UE, PT Neutropenie* und *Jegliche UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* liegt anhand der Heterogenitätstests bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,031$, $p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,019$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist.

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)**Studie MAIA**

Tabelle 4-88: *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* mit einer Häufigkeit ≥5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	329/364 (90,4 %)	0,72 [0,69; 1,08]	303/365 (83,0 %)	1,91 [1,64; 2,86]	1,95 [1,25; 3,05] p=0,0041	1,09 [1,03; 1,15] p=0,0030	7,40 % [2,50 %; 12,30 %] p=0,0028	1,35 [1,15; 1,59] p=0,0002
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	224/364 (61,5 %)	6,50 [1,81; 12,95]	189/365 (51,8 %)	14,72 [10,51; 25,07]	1,52 [1,12; 2,05] p=0,0078	1,19 [1,05; 1,35] p=0,0063	9,90 % [2,80 %; 16,90 %] p=0,0061	1,38 [1,13; 1,67] p=0,0013
Neutropenie	182/364 (50,0 %)	23,75 [12,95; NA]	129/365 (35,3 %)	NA [28,52; NA]	1,86 [1,38; 2,51] p<0,0001	1,42 [1,19; 1,68] p<0,0001	14,70 % [7,70 %; 21,80 %] p<0,0001	1,59 [1,26; 1,99] p<0,0001
Lymphopenie	55/364 (15,1 %)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,96; 2,34] p=0,0894	1,42 [0,97; 2,07] p=0,0708	4,40 % [-0,40 %; 9,30 %] p=0,0701	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1097
Anämie	43/364 (11,8 %)	NA [NA; NA]	72/365 (19,7 %)	NA [NA; NA]	0,54 [0,36; 0,82] p=0,0044	0,60 [0,42; 0,85] p=0,0033	-7,90 % [-13,10 %; -2,70 %] p=0,0030	0,52 [0,35; 0,76] p=0,0007
Leukopenie	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	18/365 (4,9 %)	NA [NA; NA]	2,39 [1,34; 4,24] p=0,0034	2,23 [1,31; 3,82] p=0,0024	6,10 % [2,20 %; 10,00 %] p=0,0023	2,24 [1,28; 3,91] p=0,0045

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Thrombozytopenie	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	32/365 (8,8 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,49; 1,45] p=0,6228	0,86 [0,53; 1,39] p=0,5287	-1,30 % [-5,10 %; 2,60 %] p=0,5279	0,75 [0,45; 1,26] p=0,2789
Febrile Neutropenie	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	38,18 [38,18; NA]	1,01 [0,43; 2,36] p=1,0000	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9859	0,00 % [-2,50 %; 2,50 %] p=0,9858	1,03 [0,44; 2,44] p=0,9427
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	117/364 (32,1 %)	NA [NA; NA]	85/365 (23,3 %)	NA [NA; NA]	1,56 [1,13; 2,17] p=0,0098	1,38 [1,09; 1,75] p=0,0078	8,80 % [2,40 %; 15,30 %] p=0,0071	1,28 [0,97; 1,70] p=0,0826
Pneumonie	50/364 (13,7 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,86 [1,14; 3,02] p=0,0159	1,73 [1,12; 2,65] p=0,0117	5,80 % [1,30 %; 10,20 %] p=0,0112	1,53 [0,97; 2,42] p=0,0692
Sepsis	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,50; 2,97] p=0,8367	1,21 [0,51; 2,88] p=0,6644	0,50 % [-1,80 %; 2,90 %] p=0,6645	1,05 [0,43; 2,54] p=0,9216
Infektion der unteren Atemwege	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,36; 2,27] p=1,0000	0,91 [0,38; 2,19] p=0,8318	-0,20 % [-2,50 %; 2,00 %] p=0,8311	0,77 [0,31; 1,90] p=0,5685
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	75/364 (20,6 %)	NA [NA; NA]	74/365 (20,3 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9930	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9196	0,30 % [-5,50 %; 6,10 %] p=0,9197	0,92 [0,66; 1,27] p=0,5993

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypokaliämie	32/364 (8,8 %)	NA [NA; NA]	32/365 (8,8 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,60; 1,68] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,60] p=0,9922	0,00 % [-4,10 %; 4,10 %] p=0,9922	0,84 [0,51; 1,38] p=0,4963
Hyperglykämie	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,99; 3,78] p=0,0748	1,85 [0,98; 3,46] p=0,0529	3,30 % [0,00 %; 6,50 %] p=0,0510	1,66 [0,87; 3,19] p=0,1269
Hypophosphatämie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,40 [0,92; 12,65] p=0,0942	3,28 [0,92; 11,74] p=0,0532	1,90 % [0,00 %; 3,80 %] p=0,0510	3,06 [0,84; 11,13] p=0,0900
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	61/364 (16,8 %)	NA [NA; NA]	50/365 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,85; 1,92] p=0,2872	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2433	3,10 % [-2,10 %; 8,30 %] p=0,2419	1,10 [0,76; 1,60] p=0,6152
Ermüdung	29/364 (8,0 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	2,30 [1,17; 4,56] p=0,0222	2,08 [1,14; 3,81] p=0,0151	4,10 % [0,80 %; 7,40 %] p=0,0140	1,92 [1,01; 3,65] p=0,0465
Asthenie	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,59; 2,64] p=0,6933	1,24 [0,60; 2,54] p=0,5591	0,80 % [-2,00 %; 3,70 %] p=0,5585	1,04 [0,50; 2,16] p=0,9252
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	60/364 (16,5 %)	NA [NA; NA]	50/365 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,83; 1,87] p=0,3423	1,20 [0,85; 1,70] p=0,2927	2,80 % [-2,40 %; 8,00 %] p=0,2911	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7163

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Diarrhö	24/364 (6,6 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,85; 3,18] p=0,1805	1,61 [0,86; 3,03] p=0,1336	2,50 % [-0,80 %; 5,80 %] p=0,1335	1,36 [0,71; 2,60] p=0,3595
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	47/364 (12,9 %)	NA [NA; NA]	50/365 (13,7 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,61; 1,43] p=0,8409	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7568	-0,80 % [-5,70 %; 4,20 %] p=0,7569	0,78 [0,52; 1,16] p=0,2146
Rückenschmerzen	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,43; 2,34] p=1,0000	1,00 [0,44; 2,27] p=0,9926	0,00 % [-2,50 %; 2,50 %] p=0,9926	0,84 [0,36; 1,96] p=0,6946
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	46/364 (12,6 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,85; 2,15] p=0,2389	1,31 [0,87; 1,99] p=0,1956	3,00 % [-1,60 %; 7,60 %] p=0,1973	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3622
Lungenembolie	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,50; 1,81] p=1,0000	0,95 [0,52; 1,75] p=0,8769	-0,30 % [-3,50 %; 3,00 %] p=0,8765	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7179
Dyspnoe	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	3,04 [0,98; 9,41] p=0,0708	3,00 [0,98; 9,17] p=0,0415	2,20 % [0,10 %; 4,40 %] p=0,0422	2,55 [0,82; 7,96] p=0,1066
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	45/364 (12,4 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,63 [1,00; 2,66] p=0,0640	1,55 [1,00; 2,41] p=0,0489	4,40 % [0,00 %; 8,80 %] p=0,0493	1,39 [0,87; 2,23] p=0,1658

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypertonie	24/364 (6,6 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,90 [0,95; 3,81] p=0,0919	1,83 [0,95; 3,52] p=0,0647	3,00 % [-0,20 %; 6,20 %] p=0,0642	1,64 [0,83; 3,23] p=0,1523
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	41/364 (11,3 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3994	1,24 [0,80; 1,90] p=0,3342	2,10 % [-2,20 %; 6,50 %] p=0,3331	1,05 [0,66; 1,67] p=0,8273
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	36/364 (9,9 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,61; 1,62] p=1,0000	1,00 [0,64; 1,54] p=0,9868	0,00 % [-4,30 %; 4,30 %] p=0,9867	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6545
Vorhofflimmern	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,38; 2,19] p=1,0000	0,91 [0,39; 2,12] p=0,8358	-0,30 % [-2,70 %; 2,20 %] p=0,8353	0,81 [0,34; 1,93] p=0,6410
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	34/364 (9,3 %)	NA [NA; NA]	37/365 (10,1 %)	37,91 [37,91; NA]	0,91 [0,55; 1,50] p=0,8120	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7146	-0,80 % [-5,00 %; 3,40 %] p=0,7148	0,84 [0,52; 1,34] p=0,4600
Akute Nierenschädigung	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	37,91 [37,91; NA]	1,31 [0,58; 2,94] p=0,6546	1,29 [0,60; 2,78] p=0,5130	0,90 % [-1,80 %; 3,50 %] p=0,5156	1,23 [0,54; 2,79] p=0,6212

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	28/364 (7,7 %)	NA [NA; NA]	34/365 (9,3 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,48; 1,37] p=0,5213	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4390	-1,60 % [-5,70 %; 2,50 %] p=0,4399	0,63 [0,38; 1,04] p=0,0702
Katarakt	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,52; 1,55] p=0,7955	0,90 [0,54; 1,50] p=0,6899	-0,80 % [-4,60 %; 3,10 %] p=0,6907	0,67 [0,40; 1,14] p=0,1416
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	24/364 (6,6 %)	NA [NA; NA]	27/365 (7,4 %)	37,91 [37,91; NA]	0,88 [0,50; 1,56] p=0,7729	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6645	-0,80 % [-4,50 %; 2,90 %] p=0,6651	0,83 [0,47; 1,44] p=0,4998
Schlaflosigkeit	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,33; 1,98] p=0,8131	0,81 [0,34; 1,94] p=0,6427	-0,60 % [-2,90 %; 1,80 %] p=0,6426	0,72 [0,30; 1,75] p=0,4720
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	24/365 (6,6 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,72] p=1,0000	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8836	-0,30 % [-3,80 %; 3,30 %] p=0,8837	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4367
Untersuchungen								
Gesamte SOC	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,56; 1,97] p=0,9999	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8728	0,30 % [-3,10 %; 3,60 %] p=0,8730	0,90 [0,49; 1,67] p=0,7379

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,23; 0,80] p=0,0101	0,46 [0,25; 0,82] p=0,0070	-4,90 % [-8,50 %; -1,40 %] p=0,0065	0,43 [0,23; 0,79] p=0,0062
Ausschlag generalisiert	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,45] p=0,3156	0,54 [0,20; 1,44] p=0,2118	-1,40 % [-3,60 %; 0,80 %] p=0,2091	0,52 [0,19; 1,40] p=0,1950
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,19 [0,83; 5,79] p=0,1598	2,18 [0,83; 5,72] p=0,1029	1,90 % [-0,40 %; 4,30 %] p=0,1033	1,82 [0,69; 4,82] p=0,2257
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,56; 3,25] p=0,6589	1,33 [0,57; 3,12] p=0,5062	0,80 % [-1,60 %; 3,20 %] p=0,5055	0,95 [0,40; 2,28] p=0,9098

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

Schwere UE <i>(CTCAE-Grad ≥3)</i> 1. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert $< 0,05$).

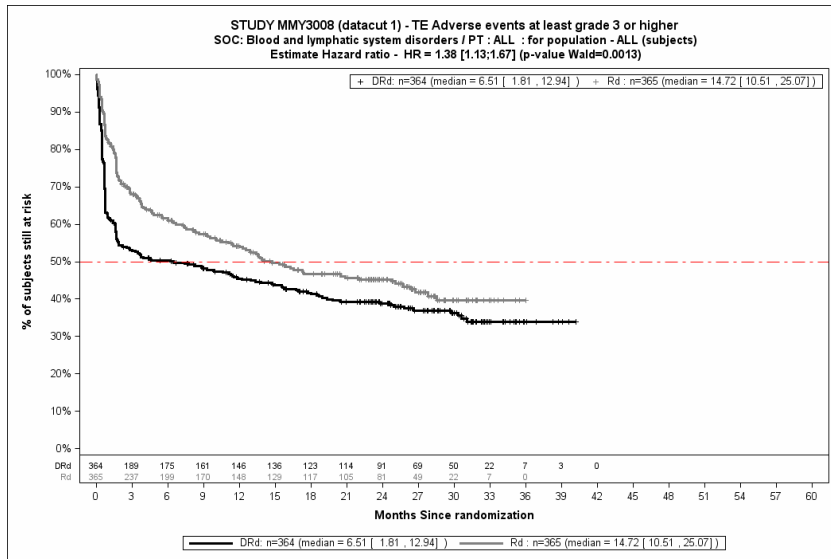
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,52 [1,12; 2,05]; p=0,0078), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,38 [1,13; 1,67]; p=0,0013). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,86 [1,38; 2,51]; p<0,0001), *Anämie* (OR=0,54 [0,36; 0,82]; p=0,0044), *Leukopenie* (OR=2,39 [1,34; 4,24]; p=0,0034). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,59 [1,26; 1,99]; p<0,0001), *Anämie* (HR=0,52 [0,35; 0,76]; p=0,0007), *Leukopenie* (HR=2,24 [1,28; 3,91]; p=0,0045).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,28 [0,97; 1,70]; p=0,0826). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,86 [1,14; 3,02]; p=0,0159).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=2,30 [1,17; 4,56]; p=0,0222). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,92 [1,01; 3,65]; p=0,0465).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,43 [0,23; 0,80]; p=0,0101). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,43 [0,23; 0,79]; p=0,0062.

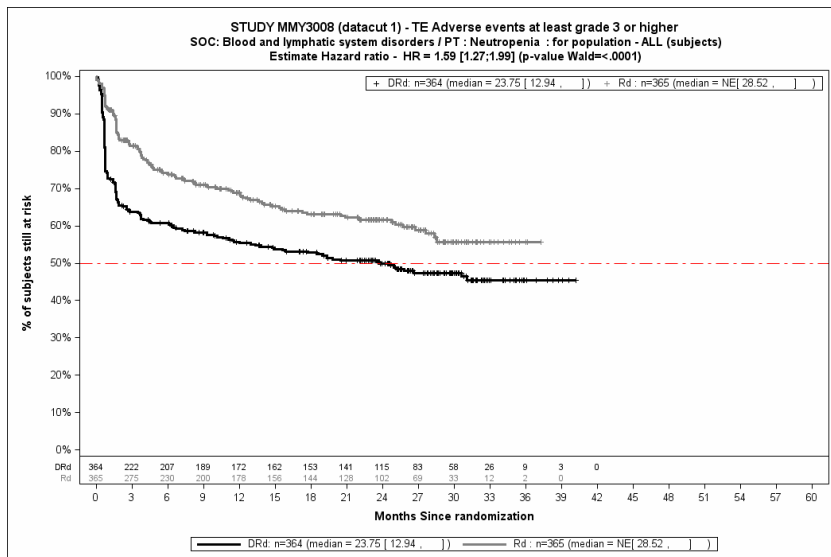
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt in Abbildung 4-199 bis Abbildung 4-204.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

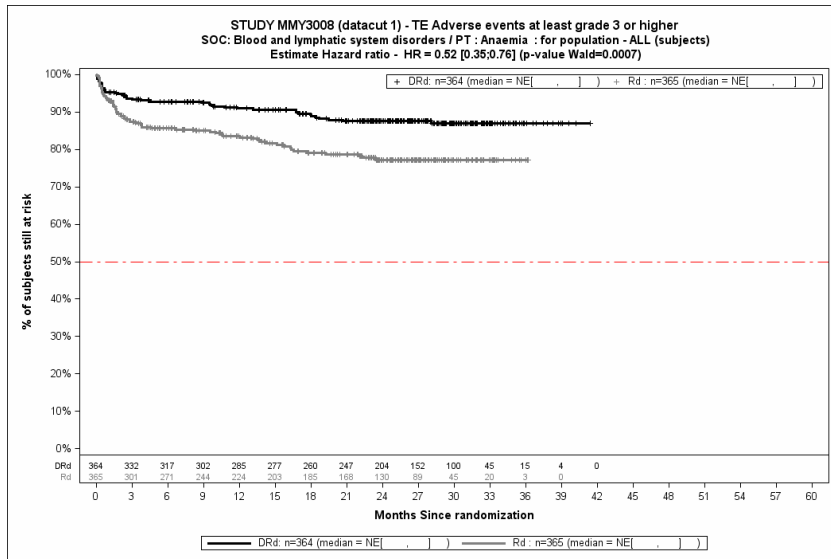
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

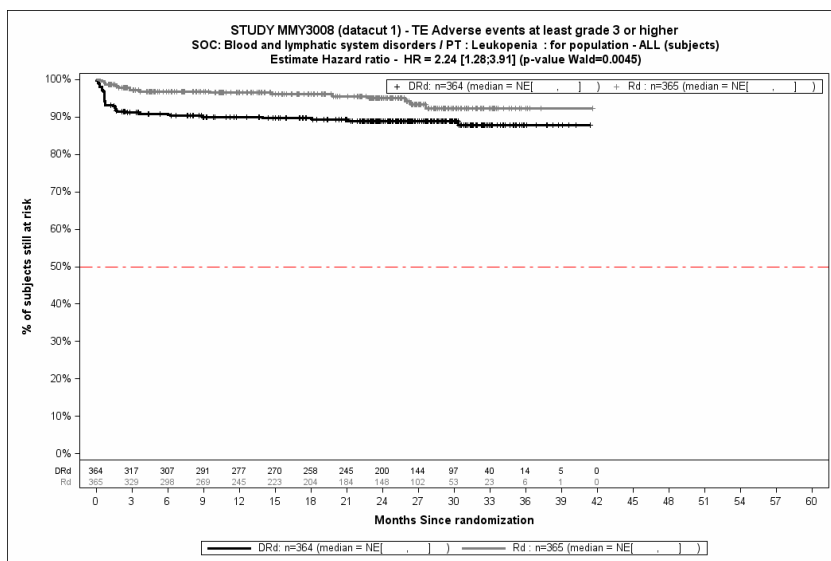
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

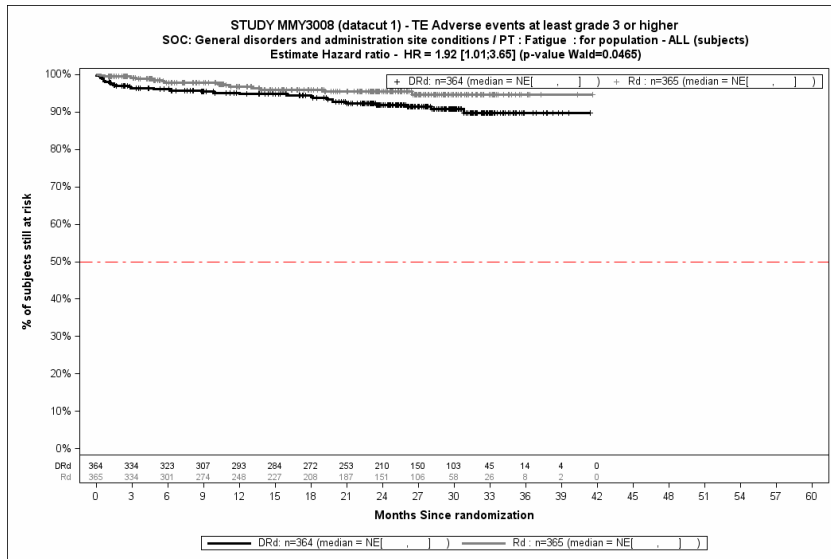
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Anämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

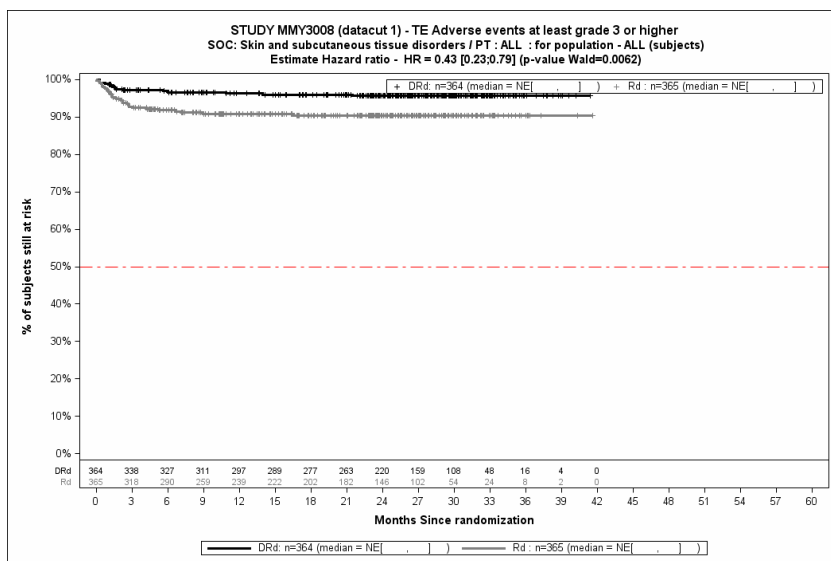
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Leukopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Ermüdung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-89: *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	336/364 (92,3 %)	0,72 [0,69; 1,08]	315/365 (86,3 %)	1,91 [1,64; 2,86]	1,93 [1,18; 3,16] p=0,0110	1,07 [1,02; 1,12] p=0,0081	6,00 % [1,60 %; 10,40 %] p=0,0077	1,35 [1,15; 1,57] p=0,0002
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	229/364 (62,9 %)	6,50 [1,81; 12,95]	192/365 (52,6 %)	14,72 [10,51; 25,07]	1,55 [1,15; 2,10] p=0,0048	1,20 [1,06; 1,36] p=0,0039	10,40 % [3,40 %; 17,40 %] p=0,0037	1,38 [1,14; 1,67] p=0,0012
Neutropenie	186/364 (51,1 %)	23,75 [12,95; NA]	129/365 (35,3 %)	NA [NA; NA]	1,94 [1,44; 2,63] p<0,0001	1,45 [1,22; 1,72] p<0,0001	15,80 % [8,80 %; 22,90 %] p<0,0001	1,63 [1,30; 2,04] p<0,0001
Lymphopenie	56/364 (15,4 %)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,99; 2,39] p=0,0715	1,44 [0,99; 2,10] p=0,0563	4,70 % [-0,10 %; 9,60 %] p=0,0556	1,41 [0,94; 2,13] p=0,1007
Anämie	49/364 (13,5 %)	NA [NA; NA]	75/365 (20,5 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,40; 0,89] p=0,0138	0,66 [0,47; 0,91] p=0,0106	-7,00 % [-12,40 %; -1,70 %] p=0,0100	0,54 [0,38; 0,78] p=0,0009
Leukopenie	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8 %)	NA [NA; NA]	2,04 [1,18; 3,54] p=0,0142	1,91 [1,16; 3,17] p=0,0102	5,30 % [1,30 %; 9,30 %] p=0,0097	1,87 [1,10; 3,18] p=0,0204
Thrombozytopenie	29/364 (8,0 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,52; 1,49] p=0,7270	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6285	-1,00 % [-5,00 %; 3,00 %] p=0,6279	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2802

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Febrile Neutropenie	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,53; 2,71] p=0,8250	1,19 [0,54; 2,63] p=0,6680	0,60 % [-2,00 %; 3,20 %] p=0,6670	1,09 [0,49; 2,43] p=0,8394
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	132/364 (36,3 %)	NA [44,98; NA]	98/365 (26,8 %)	NA [NA; NA]	1,56 [1,14; 2,14] p=0,0076	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0060	9,50 % [2,80 %; 16,10 %] p=0,0056	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1650
Pneumonie	53/364 (14,6 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1,72 [1,08; 2,74] p=0,0272	1,61 [1,07; 2,42] p=0,0206	5,50 % [0,90 %; 10,20 %] p=0,0200	1,40 [0,90; 2,17] p=0,1315
Grippe	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,62; 3,80] p=0,4825	1,51 [0,63; 3,64] p=0,3524	1,10 % [-1,20 %; 3,50 %] p=0,3517	1,10 [0,44; 2,71] p=0,8422
Bronchitis	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,25 [0,78; 6,49] p=0,1957	2,23 [0,78; 6,37] p=0,1232	1,70 % [-0,50 %; 3,80 %] p=0,1240	1,82 [0,63; 5,27] p=0,2668
Sepsis	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,31] p=1,0000	0,99 [0,44; 2,26] p=0,9852	0,00 % [-2,50 %; 2,50 %] p=0,9852	0,81 [0,35; 1,89] p=0,6320
Harnwegsinfektion	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,51; 3,07] p=0,8014	1,24 [0,52; 2,97] p=0,6322	0,60 % [-1,80 %; 2,90 %] p=0,6298	1,07 [0,44; 2,60] p=0,8724
Infektion der unteren Atemwege	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,02] p=0,8416	0,83 [0,35; 1,96] p=0,6679	-0,50 % [-2,90 %; 1,80 %] p=0,6665	0,69 [0,29; 1,68] p=0,4151

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	81/364 (22,3 %)	NA [NA; NA]	78/365 (21,4 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,74; 1,50] p=0,8520	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7820	0,80 % [-5,10 %; 6,80 %] p=0,7821	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5127
Hypokaliämie	37/364 (10,2 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,65; 1,74] p=0,8971	1,06 [0,68; 1,64] p=0,7995	0,60 % [-3,80 %; 4,90 %] p=0,7998	0,84 [0,53; 1,34] p=0,4640
Hyperglykämie	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	2,02 [1,03; 3,94] p=0,0536	1,92 [1,03; 3,57] p=0,0375	3,50 % [0,20 %; 6,80 %] p=0,0361	1,71 [0,89; 3,26] p=0,1052
Hypophosphatämie	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,75 [1,03; 13,73] p=0,0581	3,62 [1,02; 12,76] p=0,0329	2,20 % [0,20 %; 4,10 %] p=0,0313	3,36 [0,94; 12,05] p=0,0633
Hyponatriämie	9/364 (2,5 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,33; 2,00] p=0,8238	0,82 [0,35; 1,94] p=0,6522	-0,50 % [-2,90 %; 1,80 %] p=0,6511	0,76 [0,31; 1,83] p=0,5350
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	67/364 (18,4 %)	NA [NA; NA]	55/365 (15,1 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,86; 1,89] p=0,2582	1,22 [0,89; 1,69] p=0,2190	3,40 % [-2,00 %; 8,80 %] p=0,2179	1,07 [0,75; 1,54] p=0,6988
Ermüdung	31/364 (8,5 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	2,31 [1,19; 4,46] p=0,0172	2,07 [1,16; 3,71] p=0,0117	4,40 % [1,00 %; 7,80 %] p=0,0111	1,88 [1,01; 3,48] p=0,0466

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Asthenie	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,60; 2,46] p=0,7069	1,21 [0,62; 2,36] p=0,5795	0,90 % [-2,20 %; 3,90 %] p=0,5788	0,98 [0,49; 1,95] p=0,9499
Fieber	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,45; 2,80] p=0,9756	1,13 [0,46; 2,73] p=0,7927	0,30 % [-2,00 %; 2,60 %] p=0,7936	0,92 [0,37; 2,30] p=0,8648
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	65/364 (17,9 %)	NA [NA; NA]	56/365 (15,3 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,81; 1,78] p=0,4103	1,17 [0,84; 1,62] p=0,3563	2,50 % [-2,80 %; 7,90 %] p=0,3543	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9485
Diarrhö	25/364 (6,9 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,34 [0,73; 2,48] p=0,4258	1,32 [0,74; 2,37] p=0,3416	1,70 % [-1,80 %; 5,20 %] p=0,3415	1,09 [0,60; 1,99] p=0,7686
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	53/364 (14,6 %)	NA [NA; NA]	31/365 (8,5 %)	NA [NA; NA]	1,82 [1,14; 2,91] p=0,0144	1,71 [1,12; 2,59] p=0,0107	6,00 % [1,40 %; 10,70 %] p=0,0107	1,48 [0,95; 2,31] p=0,0863
Hypertonie	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	2,41 [1,23; 4,72] p=0,0115	2,29 [1,22; 4,30] p=0,0079	4,60 % [1,20 %; 8,00 %] p=0,0076	1,95 [1,02; 3,76] p=0,0448
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	52/364 (14,3 %)	NA [NA; NA]	55/365 (15,1 %)	NA [NA; NA]	0,94 [0,62; 1,41] p=0,8440	0,95 [0,67; 1,34] p=0,7631	-0,80 % [-5,90 %; 4,40 %] p=0,7631	0,77 [0,53; 1,13] p=0,1882

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Rückenschmerzen	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,37; 1,91] p=0,8431	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6848	-0,50 % [-3,10 %; 2,10 %] p=0,6847	0,72 [0,32; 1,61] p=0,4269
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	50/364 (13,7 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,92; 2,27] p=0,1335	1,39 [0,93; 2,08] p=0,1069	3,90 % [-0,80 %; 8,60 %] p=0,1080	1,29 [0,84; 1,99] p=0,2403
Lungenembolie	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,56; 1,99] p=0,9900	1,05 [0,58; 1,90] p=0,8625	0,30 % [-3,00 %; 3,60 %] p=0,8622	0,97 [0,53; 1,80] p=0,9286
Dyspnoe	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	3,04 [0,98; 9,41] p=0,0708	3,00 [0,98; 9,17] p=0,0415	2,20 % [0,10 %; 4,40 %] p=0,0422	2,65 [0,85; 8,23] p=0,0924
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	49/364 (13,5 %)	NA [NA; NA]	37/365 (10,1 %)	NA [NA; NA]	1,37 [0,87; 2,17] p=0,2130	1,32 [0,89; 1,96] p=0,1740	3,20 % [-1,40 %; 7,90 %] p=0,1726	1,10 [0,72; 1,69] p=0,6645
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	42/364 (11,5 %)	NA [NA; NA]	41/365 (11,2 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,65; 1,65] p=0,9854	1,03 [0,69; 1,53] p=0,8903	0,30 % [-4,20 %; 4,80 %] p=0,8905	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5579
Akute Nierenschädigung	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,68; 3,12] p=0,4238	1,43 [0,70; 2,93] p=0,3213	1,40 % [-1,40 %; 4,20 %] p=0,3250	1,16 [0,55; 2,46] p=0,6979

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Chronische Nierenerkrankung	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,68; 3,46] p=0,4121	1,50 [0,69; 3,26] p=0,3055	1,40 % [-1,30 %; 4,00 %] p=0,3047	1,22 [0,54; 2,74] p=0,6325
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	39/364 (10,7 %)	NA [NA; NA]	41/365 (11,2 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,60; 1,51] p=0,9203	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8269	-0,50 % [-5,10 %; 4,00 %] p=0,8272	0,71 [0,46; 1,10] p=0,1253
Katarakt	34/364 (9,3 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	0,94 [0,58; 1,54] p=0,9137	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8152	-0,50 % [-4,80 %; 3,80 %] p=0,8157	0,70 [0,44; 1,13] p=0,1435
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	38/364 (10,4 %)	NA [NA; NA]	38/365 (10,4 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,62; 1,61] p=1,0000	1,00 [0,65; 1,52] p=0,9881	0,00 % [-4,40 %; 4,40 %] p=0,9880	0,89 [0,56; 1,39] p=0,6018
Vorhofflimmern	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,35; 1,96] p=0,8401	0,84 [0,37; 1,91] p=0,6744	-0,50 % [-3,00 %; 1,90 %] p=0,6735	0,74 [0,32; 1,71] p=0,4788
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	32/364 (8,8 %)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,64; 1,81] p=0,8815	1,07 [0,66; 1,72] p=0,7785	0,60 % [-3,50 %; 4,70 %] p=0,7788	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3316

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Untersuchungen								
Gesamte SOC	28/364 (7,7 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,79; 2,58] p=0,2954	1,40 [0,80; 2,44] p=0,2322	2,20 % [-1,40 %; 5,80 %] p=0,2324	1,08 [0,60; 1,94] p=0,7940
Gewicht erniedrigt	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,45; 2,76] p=0,9930	1,11 [0,46; 2,70] p=0,8101	0,30 % [-2,00 %; 2,60 %] p=0,8107	0,94 [0,38; 2,34] p=0,9034
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,51; 1,54] p=0,7780	0,90 [0,54; 1,49] p=0,6731	-0,80 % [-4,70 %; 3,00 %] p=0,6739	0,79 [0,46; 1,34] p=0,3743
Schlaflosigkeit	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,35; 1,94] p=0,8211	0,83 [0,36; 1,89] p=0,6574	-0,60 % [-3,00 %; 1,90 %] p=0,6576	0,73 [0,31; 1,69] p=0,4591
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,64; 2,56] p=0,6071	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4895	1,10 % [-2,00 %; 4,10 %] p=0,4893	0,88 [0,44; 1,73] p=0,7024
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,26; 0,89] p=0,0264	0,52 [0,29; 0,90] p=0,0187	-4,40 % [-8,00 %; -0,80 %] p=0,0177	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0124

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Ausschlag generalisiert	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,45] p=0,3156	0,54 [0,20; 1,44] p=0,2118	-1,40 % [-3,60 %; 0,80 %] p=0,2091	0,52 [0,19; 1,40] p=0,1950
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,31 [0,95; 5,65] p=0,0881	2,30 [0,95; 5,56] p=0,0569	2,50 % [-0,10 %; 5,00 %] p=0,0571	1,85 [0,76; 4,52] p=0,1759
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert $< 0,05$).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,55 [1,15; 2,10]; p=0,0048), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,38 [1,14; 1,67]; p=0,0012). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,94 [1,44; 2,63]; p<0,0001), *Anämie* (OR=0,60 [0,40; 0,89]; p=0,0138), *Leukopenie* (OR=2,04 [1,18; 3,54]; p=0,0142). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,63 [1,30; 2,04]; p<0,0001), *Anämie* (HR=0,54 [0,38; 0,78]; p=0,0009), *Leukopenie* (HR=1,87 [1,10; 3,18]; p=0,0204).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,56 [1,14; 2,14]; p=0,0076). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,72 [1,08; 2,74]; p=0,0272).

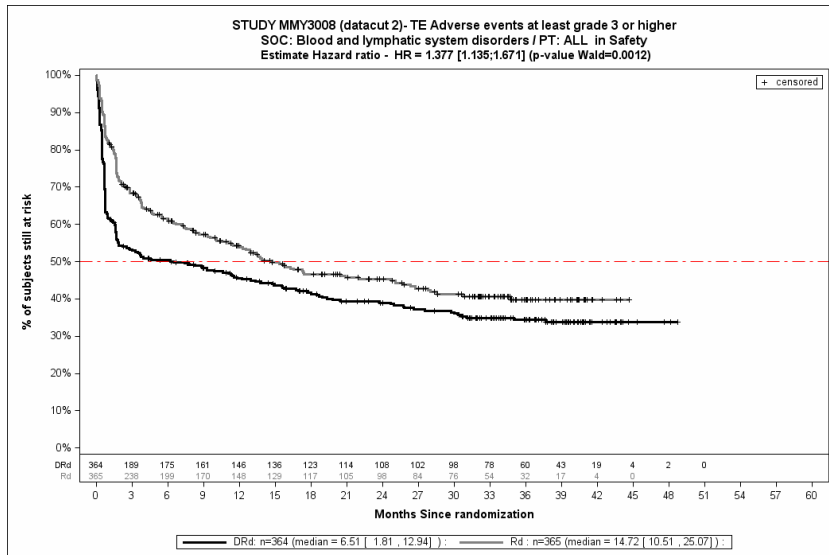
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=2,31 [1,19; 4,46]; p=0,0172). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,88 [1,01; 3,48]; p=0,0466).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,82 [1,14; 2,91]; p=0,0144). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=2,41 [1,23; 4,72]; p=0,0115). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=1,95 [1,02; 3,76]; p=0,0448).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,49 [0,26; 0,89]; p=0,0264). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,47 [0,26; 0,85]; p=0,0124.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 2. Datenschnitt in

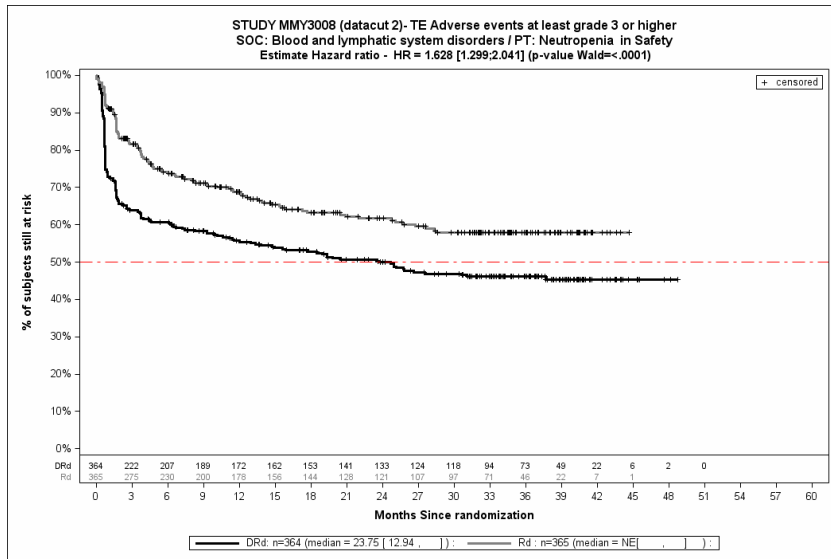
Abbildung 4-205 bis Abbildung 4-211. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* für den 2. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

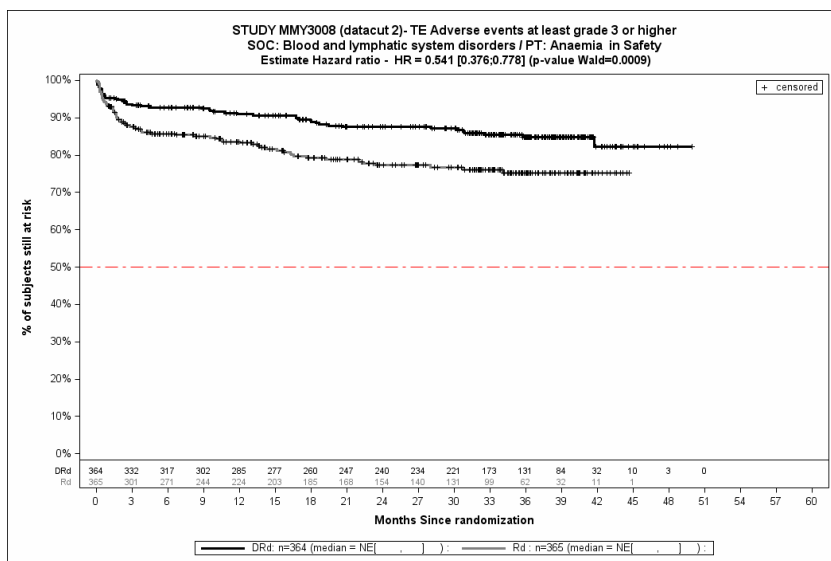
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

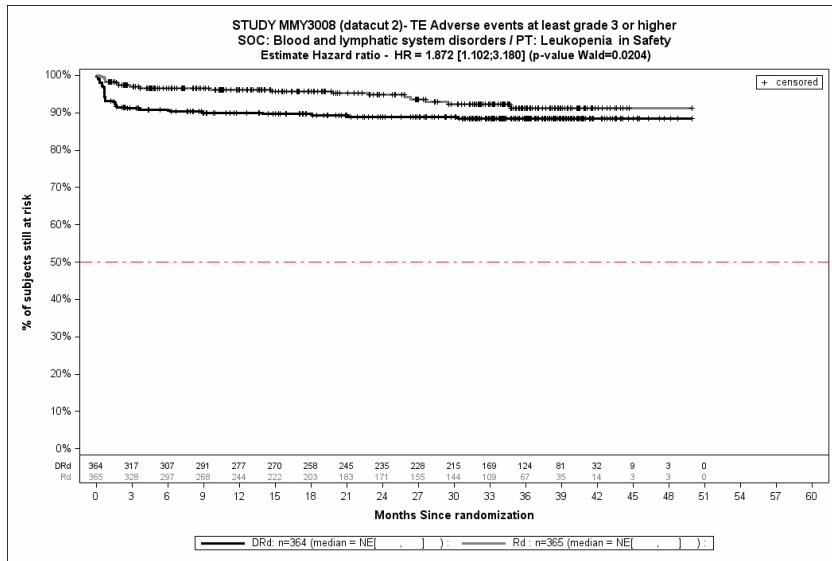
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

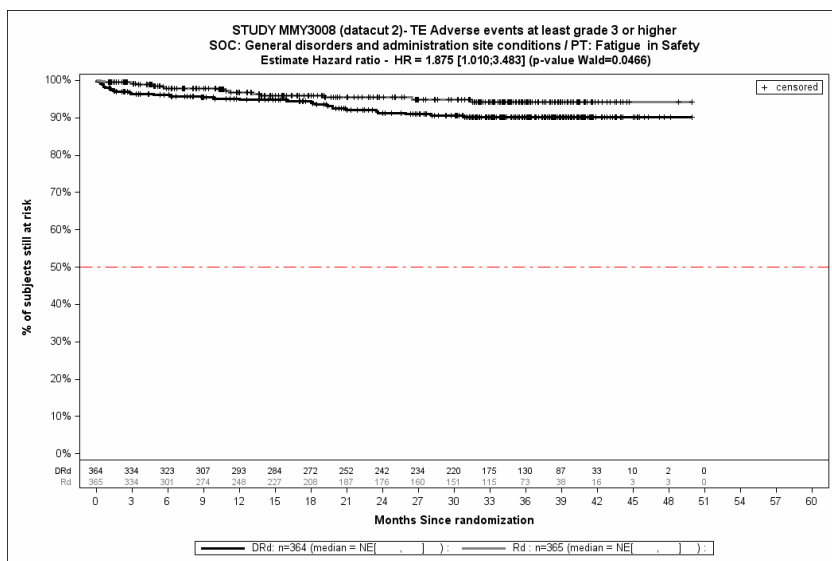
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

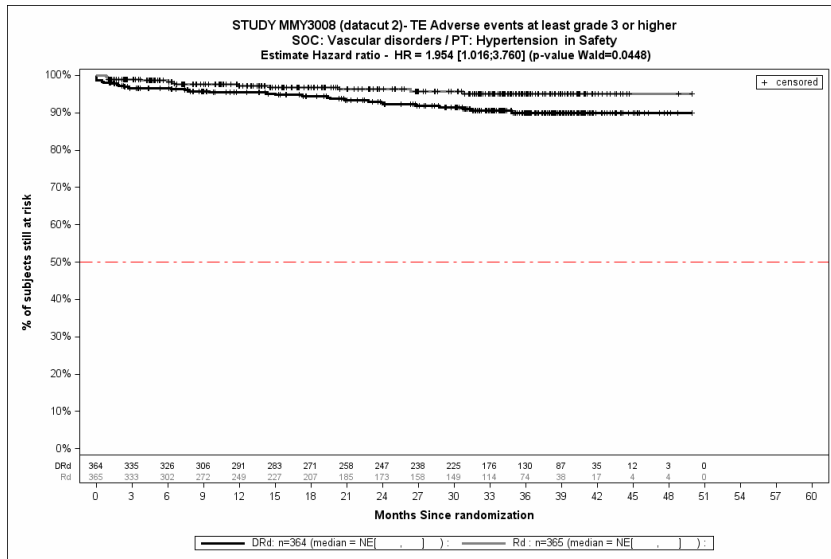
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

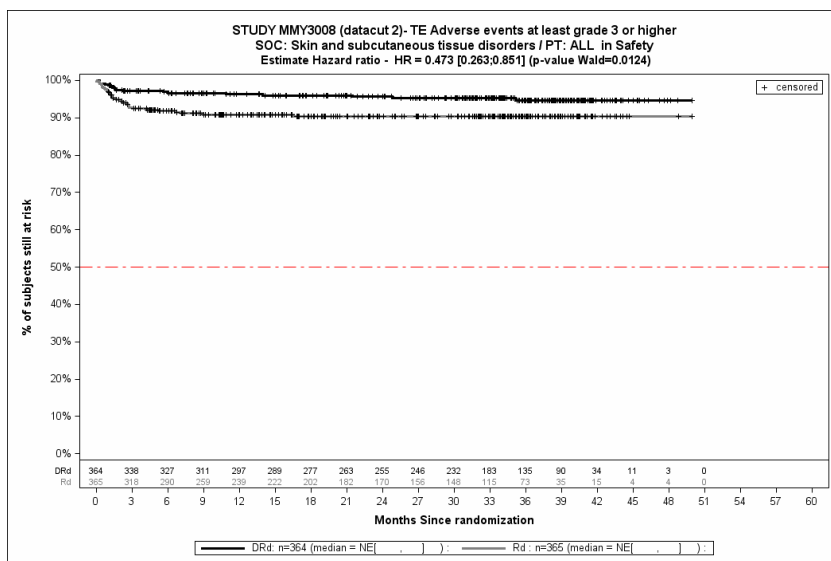
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Ermüdung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Hypertonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONE

Tabelle 4-90: *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE,

4. Datenschnitt

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	281/346 (81,2 %)	0,61 [0,49; 0,95]	276/354 (78,0 %)	0,95 [0,72; 1,08]	1,23 [0,85; 1,79] p=0,3195	1,04 [0,97; 1,12] p=0,2760	3,30 % [-2,60 %; 9,20 %] p=0,2734	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4315
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	211/346 (61,0 %)	2,10 [0,99; 7,66]	219/354 (61,9 %)	2,10 [1,15; 3,58]	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8895	0,99 [0,88; 1,11] p=0,8275	-0,80 % [-7,90 %; 6,30 %] p=0,8283	1,00 [0,82; 1,21] p=0,9733
Neutropenie	139/346 (40,2 %)	NA [NA; NA]	138/354 (39,0 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7813	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7223	1,30 % [-5,90 %; 8,50 %] p=0,7229	1,01 [0,80; 1,29] p=0,8988
Thrombozytopenie	120/346 (34,7 %)	NA [NA; NA]	134/354 (37,9 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4544	0,92 [0,76; 1,12] p=0,4079	-3,00 % [-10,00 %; 4,10 %] p=0,4116	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3478
Anämie	60/346 (17,3 %)	NA [NA; NA]	70/354 (19,8 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,58; 1,24] p=0,4534	0,88 [0,64; 1,19] p=0,3968	-2,50 % [-8,20 %; 3,30 %] p=0,3972	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0739
Leukopenie	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	30/354 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,55; 1,65] p=0,9759	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8649	-0,30 % [-4,40 %; 3,70 %] p=0,8651	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7768

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Lymphopenie	27/346 (7,8 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,72; 2,41] p=0,4534	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3678	1,70 % [-2,00 %; 5,40 %] p=0,3643	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4231
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	93/346 (26,9 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	2,17 [1,48; 3,18] p<0,0001	1,84 [1,36; 2,49] p<0,0001	12,30 % [6,40 %; 18,20 %] p<0,0001	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325
Pneumonie	46/346 (13,3 %)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0 %)	NA [NA; NA]	3,85 [2,05; 7,23] p<0,0001	3,36 [1,89; 5,97] p<0,0001	9,30 % [5,30 %; 13,40 %] p<0,0001	2,76 [1,49; 5,09] p=0,0012
Bronchitis	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,58 [0,97; 13,26] p=0,0738	3,54 [0,97; 12,90] p=0,0406	2,10 % [0,10 %; 4,10 %] p=0,0416	2,28 [0,59; 8,85] p=0,2334
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	46/346 (13,3 %)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,71; 1,74] p=0,7353	1,09 [0,74; 1,60] p=0,6514	1,10 % [-3,80 %; 6,00 %] p=0,6510	0,97 [0,63; 1,48] p=0,8777
Hyperglykämie	11/346 (3,2 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,56; 3,56] p=0,6077	1,41 [0,57; 3,45] p=0,4557	0,90 % [-1,50 %; 3,30 %] p=0,4555	1,20 [0,47; 3,04] p=0,7074
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	34/346 (9,8 %)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,76; 2,14] p=0,4313	1,25 [0,78; 2,01] p=0,3576	2,00 % [-2,30 %; 6,20 %] p=0,3633	1,08 [0,65; 1,81] p=0,7651

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Diarrhö	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,34; 2,04] p=0,8658	0,84 [0,36; 1,98] p=0,6908	-0,50 % [-3,00 %; 2,00 %] p=0,6910	0,85 [0,35; 2,05] p=0,7153
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	32/346 (9,2 %)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1 %)	NA [NA; NA]	1,34 [0,78; 2,32] p=0,3571	1,31 [0,79; 2,16] p=0,2896	2,20 % [-1,90 %; 6,20 %] p=0,2896	1,11 [0,65; 1,91] p=0,7050
Ermüdung	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,40 [0,58; 3,41] p=0,5977	1,38 [0,60; 3,19] p=0,4519	1,00 % [-1,50 %; 3,50 %] p=0,4535	1,26 [0,52; 3,04] p=0,6093
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	30/346 (8,7 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	2,19 [1,15; 4,19] p=0,0230	2,05 [1,13; 3,72] p=0,0158	4,40 % [0,90 %; 8,00 %] p=0,0153	1,70 [0,89; 3,24] p=0,1052
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	29/346 (8,4 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,64; 1,91] p=0,8326	1,09 [0,66; 1,81] p=0,7258	0,70 % [-3,30 %; 4,70 %] p=0,7248	0,74 [0,42; 1,31] p=0,2957
Synkope	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	10,44 [1,33; 82,07] p=0,0102	10,44 [1,30; 83,85] p=0,0057	2,60 % [0,80 %; 4,50 %] p=0,0058	7,43 [0,93; 59,55] p=0,0589
Periphere sensorische Neuropathie	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0 %)	NA [NA; NA]	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0706	0,37 [0,13; 1,01] p=0,0435	-2,50 % [-4,90 %; -0,10 %] p=0,0405	0,35 [0,13; 0,98] p=0,0450

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	26/346 (7,5 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	3,56 [1,58; 8,03] p=0,0019	3,30 [1,52; 7,15] p=0,0013	5,20 % [2,10 %; 8,40 %] p=0,0012	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0399
Hypertonie	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	3,41 [1,33; 8,70] p=0,0115	3,21 [1,31; 7,89] p=0,0072	3,80 % [1,00 %; 6,50 %] p=0,0069	2,34 [0,90; 6,09] p=0,0824
Untersuchungen								
Gesamte SOC	23/346 (6,6 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,67; 2,34] p=0,5951	1,23 [0,68; 2,22] p=0,4899	1,20 % [-2,30 %; 4,80 %] p=0,4886	0,90 [0,47; 1,73] p=0,7511
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	21/346 (6,1 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,73; 2,87] p=0,3656	1,42 [0,75; 2,69] p=0,2818	1,80 % [-1,50 %; 5,10 %] p=0,2832	0,96 [0,47; 1,97] p=0,9022
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	20/346 (5,8 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	1,89 [0,89; 4,00] p=0,1332	1,84 [0,89; 3,80] p=0,0930	2,60 % [-0,40 %; 5,70 %] p=0,0926	1,12 [0,51; 2,48] p=0,7726
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	16/346 (4,6 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,87 [0,81; 4,29] p=0,1951	1,83 [0,82; 4,08] p=0,1345	2,10 % [-0,70 %; 4,90 %] p=0,1354	1,20 [0,50; 2,90] p=0,6842

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,54 [0,96; 13,03] p=0,0790	3,51 [0,95; 12,92] p=0,0438	2,10 % [0,10 %; 4,10 %] p=0,0438	1,36 [0,31; 6,00] p=0,6837
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	2,57 [0,80; 8,22] p=0,1664	2,54 [0,80; 8,02] p=0,0997	1,70 % [-0,30 %; 3,80 %] p=0,1008	0,68 [0,16; 2,97] p=0,6081
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,32] p=0,2032	0,42 [0,13; 1,31] p=0,1243	-1,60 % [-3,70 %; 0,40 %] p=0,1182	0,38 [0,12; 1,23] p=0,1067
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert $< 0,05$).

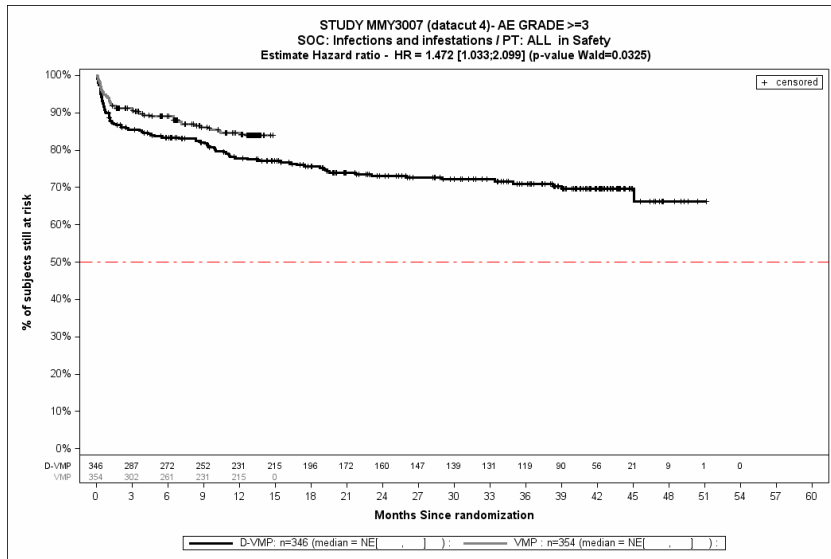
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,17 [1,48; 3,18]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,47 [1,03; 2,10]; $p = 0,0325$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=3,85 [2,05; 7,23]; $p < 0,0001$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=2,76 [1,49; 5,09]; $p = 0,0012$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,19 [1,15; 4,19]; $p = 0,0230$). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Synkope* (OR=10,44 [1,33; 82,07]; $p = 0,0102$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (HR=0,35 [0,13; 0,98]; $p = 0,0450$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,56 [1,58; 8,03]; $p = 0,0019$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,38 [1,04; 5,44]; $p = 0,0399$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=3,41 [1,33; 8,70]; $p = 0,0115$).

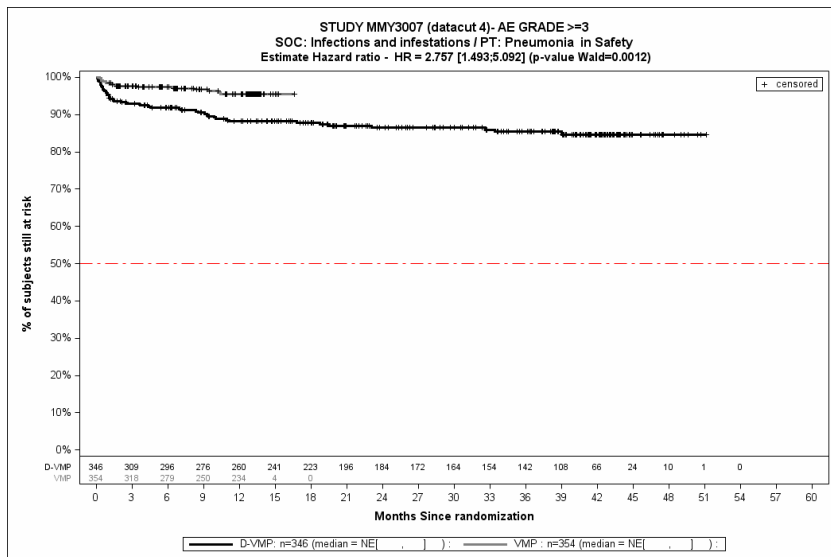
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt in Abbildung 4-212 bis Abbildung 4-215. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* für den 4. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

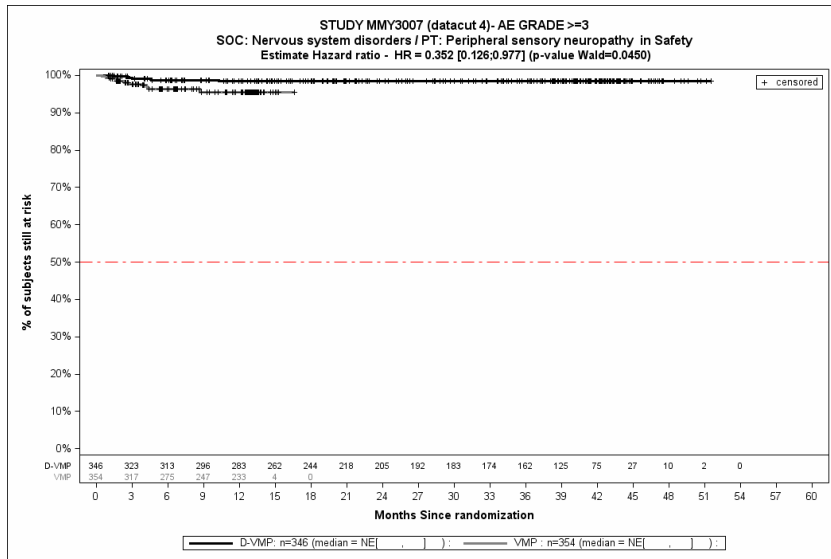
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

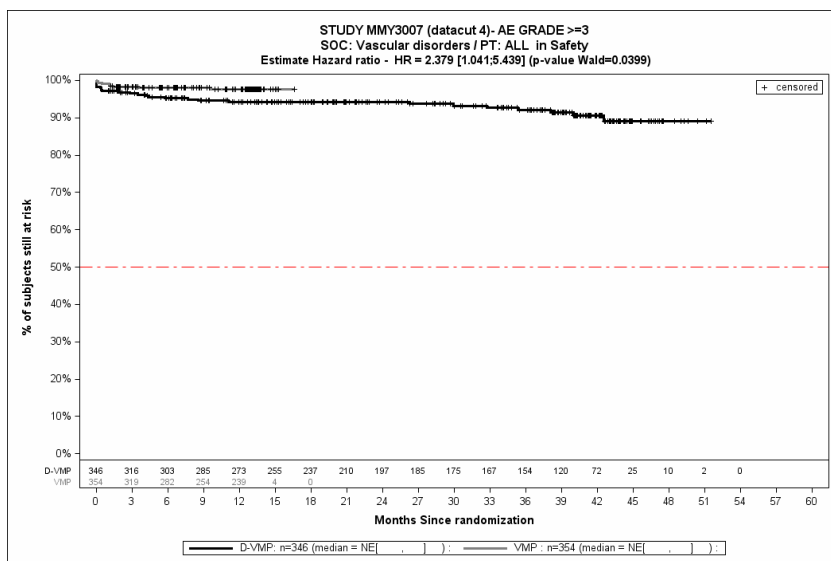
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Pneumonie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

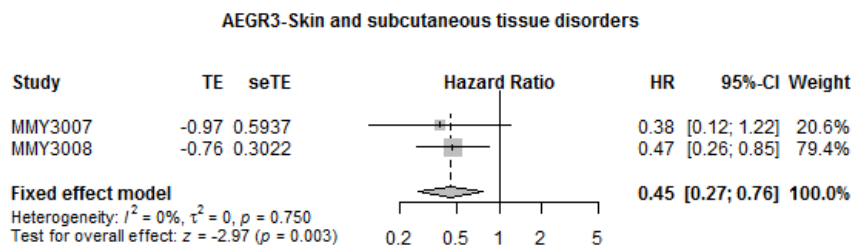
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Es werden für die in der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten signifikanten Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffe die Forest Plots präsentiert, sofern keine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,05$) vorliegt, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

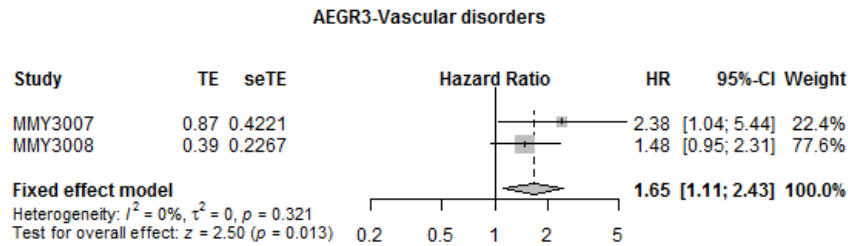
Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

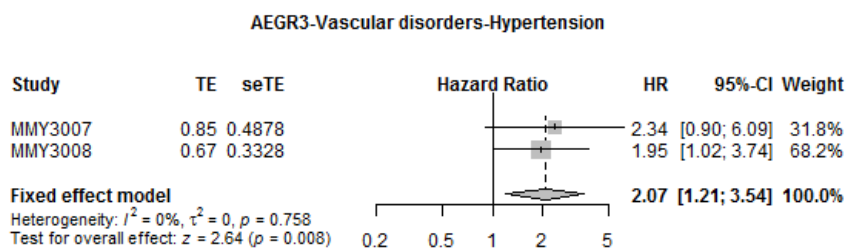
Abbildung 4-216: Metaanalyse für *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,45 [0,27; 0,76]; $p=0,003$.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

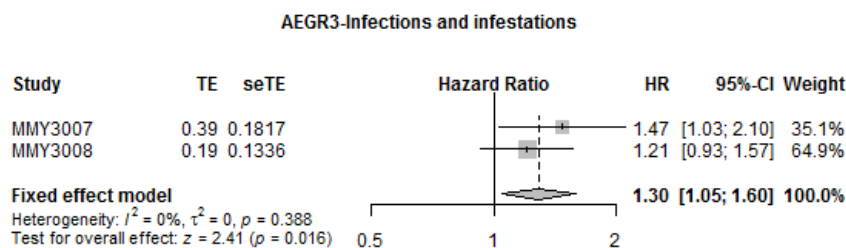
Abbildung 4-217: Metaanalyse für *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, SOC *Gefäßkrankungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

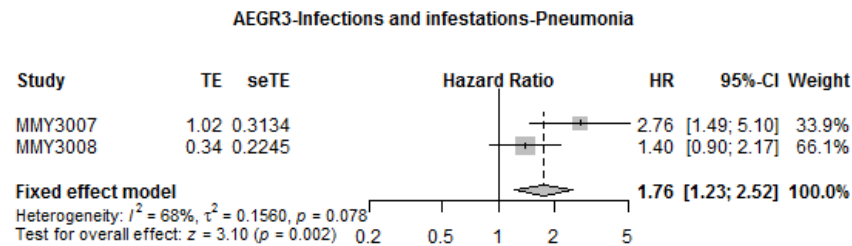
Abbildung 4-218: Metaanalyse für *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, PT *Hypertonie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Gefäßkrankungen* (HR=1,65 [1,11; 2,43]; p=0,013). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=2,07 [1,21; 3,54]; p=0,008).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

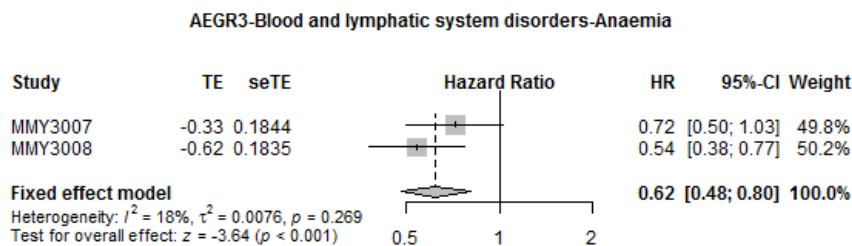
Abbildung 4-219: Metaanalyse für *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-220: Metaanalyse für *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, PT *Pneumonie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR=1,30 [1,05; 1,60]; $p=0,016$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=1,76 [1,23; 2,52]; $p=0,002$).



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-221: Metaanalyse für *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, PT *Anämie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=0,62 [0,48; 0,80]; $p<0,001$).

Für die Endpunkte *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*, PT *Neutropenie* liegt anhand der Heterogenitätstests bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,021$, $p=0,004$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist.

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**Studie MAIA**

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	229/364 (62,9 %)	12,85 [7,56; 16,89]	229/365 (62,7 %)	9,82 [7,62; 12,71]	1,01 [0,74; 1,37] p=1,0000	1,00 [0,90; 1,12] p=0,9576	0,20 % [-6,80 %; 7,10 %] p=0,9576	0,95 [0,79; 1,14] p=0,5555
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	120/364 (33,0 %)	NA [NA; NA]	79/365 (21,6 %)	NA [NA; NA]	1,79 [1,28; 2,51] p=0,0008	1,52 [1,20; 1,94] p=0,0006	11,30 % [5,00 %; 17,70 %] p=0,0005	1,44 [1,09; 1,92] p=0,0115
Pneumonie	48/364 (13,2 %)	NA [NA; NA]	27/365 (7,4 %)	NA [NA; NA]	1,90 [1,16; 3,13] p=0,0138	1,78 [1,14; 2,79] p=0,0101	5,80 % [1,40 %; 10,20 %] p=0,0097	1,58 [0,98; 2,54] p=0,0587
Bronchitis	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,41 [0,85; 6,81] p=0,1353	2,41 [0,85; 6,79] p=0,0837	1,90 % [-0,30 %; 4,20 %] p=0,0860	2,01 [0,71; 5,72] p=0,1911
Grippe	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	1,89 [0,69; 5,18] p=0,3156	1,85 [0,70; 4,91] p=0,2117	1,40 % [-0,80 %; 3,60 %] p=0,2110	1,48 [0,55; 4,01] p=0,4411
Infektion der unteren Atemwege	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,38; 2,19] p=1,0000	0,92 [0,40; 2,12] p=0,8377	-0,30 % [-2,70 %; 2,20 %] p=0,8373	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5752

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,76; 2,01] p=0,4542	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3836	1,90 % [-2,40 %; 6,30 %] p=0,3856	1,05 [0,66; 1,67] p=0,8402
Rückenschmerzen	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,51 [0,61; 3,75] p=0,5000	1,49 [0,62; 3,60] p=0,3667	1,10 % [-1,30 %; 3,50 %] p=0,3664	1,34 [0,55; 3,29] p=0,5211
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	39/364 (10,7 %)	NA [NA; NA]	35/365 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,70; 1,84] p=0,6956	1,12 [0,73; 1,73] p=0,6074	1,20 % [-3,20 %; 5,50 %] p=0,6068	1,00 [0,63; 1,58] p=1,0000
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	35/364 (9,6 %)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,55; 1,43] p=0,7036	0,90 [0,58; 1,38] p=0,6145	-1,10 % [-5,50 %; 3,30 %] p=0,6155	0,80 [0,51; 1,26] p=0,3392
Vorhofflimmern	8/364 (2,2 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,66 [0,27; 1,62] p=0,4927	0,66 [0,27; 1,61] p=0,3611	-1,10 % [-3,50 %; 1,30 %] p=0,3600	0,59 [0,24; 1,46] p=0,2577
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	31/364 (8,5 %)	NA [NA; NA]	36/365 (9,9 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,52; 1,40] p=0,6148	0,86 [0,55; 1,37] p=0,5280	-1,40 % [-5,60 %; 2,90 %] p=0,5308	0,76 [0,47; 1,23] p=0,2618

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Fieber	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,68; 3,22] p=0,4166	1,47 [0,69; 3,12] p=0,3130	1,40 % [-1,40 %; 4,20 %] p=0,3169	1,34 [0,62; 2,90] p=0,4498
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,89] p=0,0363	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0195	-2,20 % [-4,00 %; -0,40 %] p=0,0191	0,17 [0,04; 0,77] p=0,0217
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	31/364 (8,5 %)	NA [NA; NA]	20/365 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1,60 [0,89; 2,86] p=0,1493	1,54 [0,90; 2,65] p=0,1132	3,00 % [-0,70 %; 6,70 %] p=0,1119	1,31 [0,74; 2,30] p=0,3549
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	27/365 (7,4 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,65; 1,93] p=0,7804	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6765	0,80 % [-3,10 %; 4,70 %] p=0,6762	0,98 [0,58; 1,66] p=0,9450
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,61; 1,76] p=0,9979	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8904	0,30 % [-3,70 %; 4,30 %] p=0,8912	0,95 [0,57; 1,59] p=0,8527
Lungenembolie	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,35; 1,75] p=0,6936	0,79 [0,37; 1,71] p=0,5494	-0,80 % [-3,40 %; 1,80 %] p=0,5492	0,73 [0,33; 1,62] p=0,4453

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	22/364 (6,0 %)	NA [NA; NA]	23/365 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,52; 1,75] p=0,9970	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8736	-0,30 % [-3,70 %; 3,20 %] p=0,8734	0,80 [0,45; 1,44] p=0,4604
Akute Nierenschädigung	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,35; 1,74] p=0,6804	0,79 [0,36; 1,69] p=0,5371	-0,80 % [-3,50 %; 1,80 %] p=0,5382	0,67 [0,30; 1,49] p=0,3296
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	20/364 (5,5 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,56; 2,01] p=0,9918	1,06 [0,57; 1,94] p=0,8611	0,30 % [-3,00 %; 3,60 %] p=0,8618	0,95 [0,51; 1,79] p=0,8778
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	18/365 (4,9 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,55; 2,07] p=0,9866	1,06 [0,57; 1,97] p=0,8525	0,30 % [-2,90 %; 3,50 %] p=0,8521	0,93 [0,49; 1,78] p=0,8276
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	23/365 (6,3 %)	38,18 [38,18; NA]	0,77 [0,41; 1,46] p=0,5290	0,79 [0,43; 1,43] p=0,4293	-1,40 % [-4,70 %; 2,00 %] p=0,4288	0,73 [0,39; 1,37] p=0,3263
Anämie	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,32] p=0,2270	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1487	-1,70 % [-3,90 %; 0,60 %] p=0,1465	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0929

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

<i>Schwerwiegende UE 1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,48] p=0,4541	0,71 [0,34; 1,46] p=0,3481	-1,40 % [-4,20 %; 1,50 %] p=0,3464	0,52 [0,25; 1,09] p=0,0848
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	0,12 [0,03; 0,55] p=0,0021	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0015	-3,50 % [-5,70 %; -1,40 %] p=0,0013	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0065
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 25 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

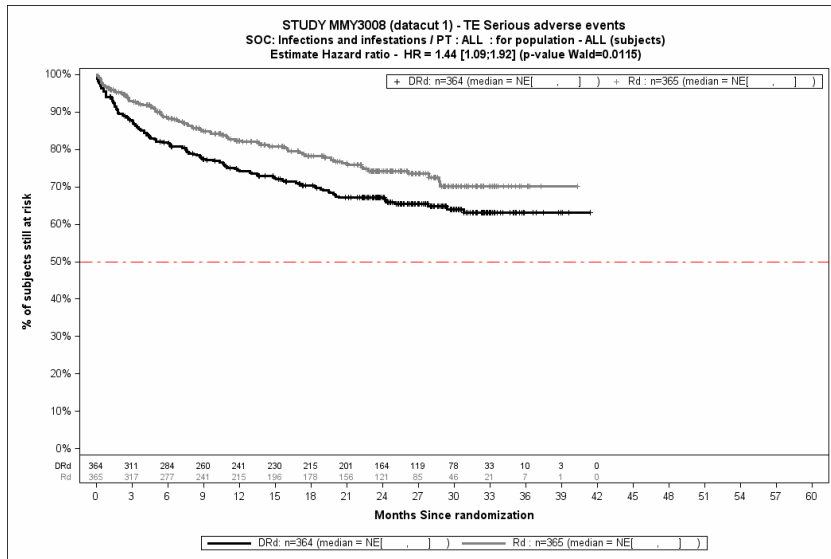
Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,79 [1,28; 2,51]; p=0,0008), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,44 [1,09; 1,92]; p=0,0115). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,90 [1,16; 3,13]; p=0,0138)

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (OR=0,19 [0,04; 0,89]; p=0,0363). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (HR=0,17 [0,04; 0,77]; p=0,0217).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,12 [0,03; 0,55]; p=0,0021). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,13 [0,03; 0,56]; p=0,0065.

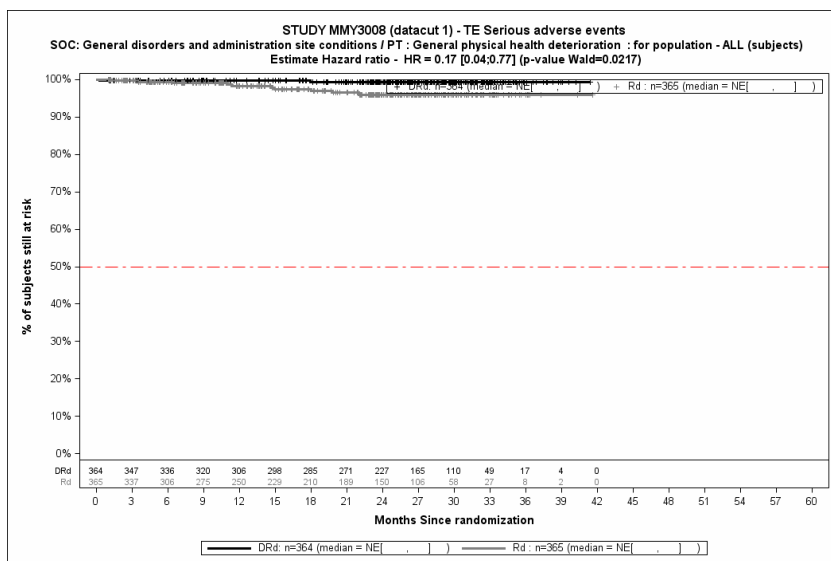
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt in Abbildung 4-222 bis Abbildung 4-224.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

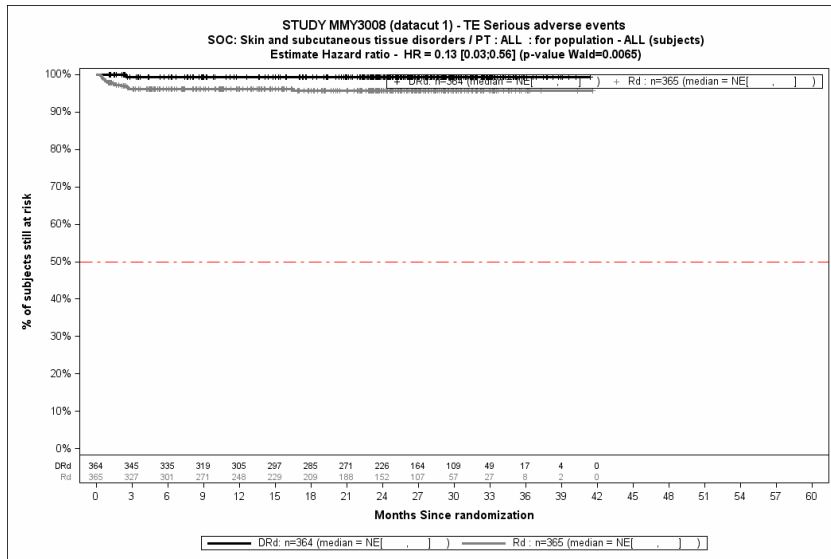
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt

<i>Schwerwiegende UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	248/364 (68,1 %)	12,85 [7,56; 16,89]	247/365 (67,7 %)	9,82 [7,62; 12,71]	1,02 [0,75; 1,40] p=0,9472	1,01 [0,91; 1,11] p=0,8837	0,50 % [-6,30 %; 7,30 %] p=0,8844	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3335
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	130/364 (35,7 %)	NA [44,98; NA]	90/365 (24,7 %)	NA [NA; NA]	1,71 [1,24; 2,37] p=0,0014	1,45 [1,16; 1,82] p=0,0011	11,10 % [4,50 %; 17,70 %] p=0,0009	1,32 [1,01; 1,74] p=0,0419
Pneumonie	51/364 (14,0 %)	NA [NA; NA]	32/365 (8,8 %)	NA [NA; NA]	1,70 [1,06; 2,71] p=0,0339	1,60 [1,05; 2,43] p=0,0257	5,30 % [0,70 %; 9,80 %] p=0,0251	1,38 [0,88; 2,15] p=0,1585
Grippe	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,94 [0,81; 4,64] p=0,1928	1,89 [0,82; 4,38] p=0,1308	2,00 % [-0,60 %; 4,50 %] p=0,1303	1,41 [0,59; 3,36] p=0,4343
Bronchitis	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	2,36 [0,91; 6,14] p=0,1065	2,35 [0,91; 6,09] p=0,0673	2,20 % [-0,20 %; 4,60 %] p=0,0689	1,92 [0,73; 5,00] p=0,1842
Infektion der unteren Atemwege	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,35; 1,97] p=0,8467	0,84 [0,37; 1,91] p=0,6805	-0,50 % [-3,00 %; 1,90 %] p=0,6795	0,71 [0,30; 1,65] p=0,4246
Harnwegsinfektion	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	1,71 [0,61; 4,76] p=0,4368	1,69 [0,62; 4,65] p=0,3025	1,10 % [-1,00 %; 3,20 %] p=0,3004	1,48 [0,54; 4,09] p=0,4473

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	43/364 (11,8 %)	NA [NA; NA]	40/365 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,09 [0,69; 1,72] p=0,7966	1,08 [0,72; 1,62] p=0,7082	0,90 % [-3,70 %; 5,50 %] p=0,7082	0,92 [0,60; 1,43] p=0,7210
Diarrhö	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6 %)	NA [NA; NA]	1,87 [0,69; 5,06] p=0,3141	1,85 [0,69; 4,94] p=0,2108	1,40 % [-0,80 %; 3,60 %] p=0,2129	1,59 [0,58; 4,32] p=0,3635
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	43/364 (11,8 %)	NA [NA; NA]	37/365 (10,1 %)	NA [NA; NA]	1,18 [0,74; 1,88] p=0,5475	1,16 [0,77; 1,76] p=0,4716	1,70 % [-2,90 %; 6,20 %] p=0,4728	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9470
Rückenschmerzen	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	1,51 [0,61; 3,75] p=0,5000	1,49 [0,62; 3,60] p=0,3667	1,10 % [-1,30 %; 3,50 %] p=0,3664	1,36 [0,55; 3,33] p=0,5030
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	40/364 (11,0 %)	NA [NA; NA]	24/365 (6,6 %)	NA [NA; NA]	1,74 [1,03; 2,95] p=0,0499	1,66 [1,03; 2,70] p=0,0372	4,40 % [0,30 %; 8,50 %] p=0,0365	1,26 [0,75; 2,10] p=0,3850
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	37/364 (10,2 %)	NA [NA; NA]	43/365 (11,8 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,53; 1,34] p=0,5479	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4718	-1,70 % [-6,20 %; 2,90 %] p=0,4726	0,75 [0,48; 1,17] p=0,2111

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Vorhofflimmern	8/364 (2,2 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,23; 1,35] p=0,2778	0,57 [0,24; 1,35] p=0,1937	-1,70 % [-4,10 %; 0,80 %] p=0,1922	0,49 [0,21; 1,18] p=0,1136
Herzinsuffizienz	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,17; 1,45] p=0,2915	0,50 [0,18; 1,44] p=0,1883	-1,40 % [-3,40 %; 0,70 %] p=0,1899	0,45 [0,15; 1,31] p=0,1414
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	35/364 (9,6 %)	NA [NA; NA]	38/365 (10,4 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,57; 1,48] p=0,8177	0,92 [0,60; 1,43] p=0,7235	-0,80 % [-5,20 %; 3,60 %] p=0,7253	0,77 [0,48; 1,22] p=0,2617
Fieber	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,68 [0,79; 3,58] p=0,2385	1,65 [0,79; 3,45] p=0,1717	2,00 % [-0,90 %; 4,80 %] p=0,1753	1,45 [0,68; 3,08] p=0,3366
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0,17 [0,04; 0,79] p=0,0206	0,18 [0,04; 0,81] p=0,0114	-2,50 % [-4,40 %; -0,60 %] p=0,0108	0,15 [0,03; 0,67] p=0,0134
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	34/364 (9,3 %)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,68; 1,92] p=0,6974	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6029	1,10 % [-3,00 %; 5,20 %] p=0,6025	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8811
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	33/364 (9,1 %)	NA [NA; NA]	29/365 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,69; 1,92] p=0,6888	1,14 [0,71; 1,84] p=0,5941	1,10 % [-3,00 %; 5,20 %] p=0,5967	1,03 [0,63; 1,70] p=0,9032

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

<i>Schwerwiegende UE</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Lungenembolie	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,43; 2,01] p=1,0000	0,93 [0,45; 1,95] p=0,8566	-0,30 % [-3,00 %; 2,50 %] p=0,8566	0,85 [0,40; 1,81] p=0,6742
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	23/364 (6,3 %)	NA [NA; NA]	24/365 (6,6 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,74] p=1,0000	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8809	-0,30 % [-3,80 %; 3,30 %] p=0,8807	0,80 [0,45; 1,43] p=0,4568
Akute Nierenschädigung	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	14/365 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,39; 1,87] p=0,8403	0,86 [0,40; 1,82] p=0,6875	-0,60 % [-3,20 %; 2,10 %] p=0,6884	0,72 [0,33; 1,58] p=0,4168
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	21/364 (5,8 %)	NA [NA; NA]	23/365 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,50; 1,68] p=0,8919	0,92 [0,52; 1,63] p=0,7712	-0,50 % [-4,00 %; 3,00 %] p=0,7705	0,66 [0,36; 1,19] p=0,1661
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	20/364 (5,5 %)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,8788	0,91 [0,51; 1,64] p=0,7553	-0,50 % [-3,90 %; 2,90 %] p=0,7568	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4449
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	19/364 (5,2 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,52; 1,94] p=1,0000	1,01 [0,54; 1,85] p=0,9869	0,00 % [-3,20 %; 3,20 %] p=0,9869	0,88 [0,46; 1,66] p=0,6818

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	23/365 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,41; 1,46] p=0,5290	0,79 [0,43; 1,43] p=0,4293	-1,40 % [-4,70 %; 2,00 %] p=0,4288	0,70 [0,37; 1,29] p=0,2518
Febrile Neutropenie	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	9/365 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,45; 2,81] p=0,9850	1,12 [0,46; 2,74] p=0,8017	0,30 % [-2,00 %; 2,60 %] p=0,8010	1,04 [0,42; 2,56] p=0,9366
Anämie	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,32] p=0,2270	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1487	-1,70 % [-3,90 %; 0,60 %] p=0,1465	0,43 [0,16; 1,14] p=0,0900
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1 %)	NA [NA; NA]	0,12 [0,03; 0,55] p=0,0021	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0015	-3,50 % [-5,70 %; -1,40 %] p=0,0013	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0065
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Tabelle TSFAE05A_9MO_EMA (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

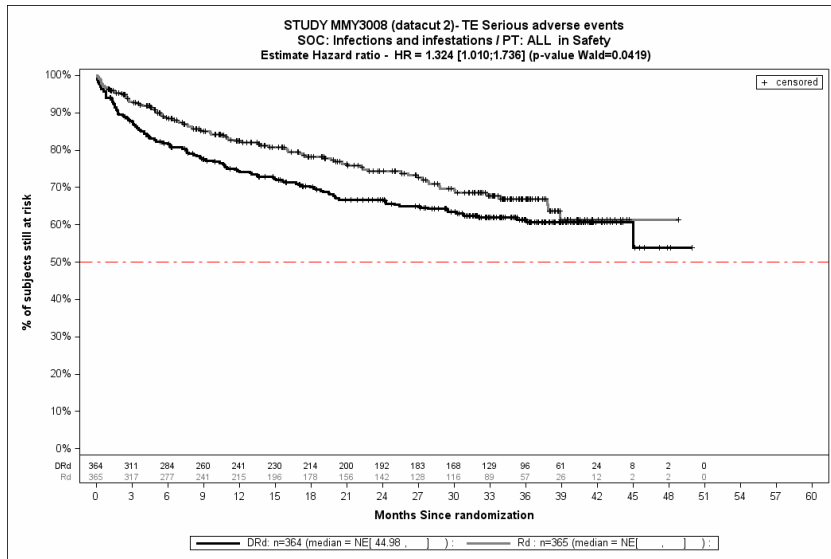
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,71 [1,24; 2,37]; p=0,0014), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,32 [1,01; 1,74]; p=0,0419). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,70 [1,06; 2,71]; p=0,0339)

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,74 [1,03; 2,95]; p=0,0499). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (OR=0,17 [0,04; 0,79]; p=0,0206). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (HR=0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0134).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,12 [0,03; 0,55]; p=0,0021). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,13 [0,03; 0,56]; p=0,0065.

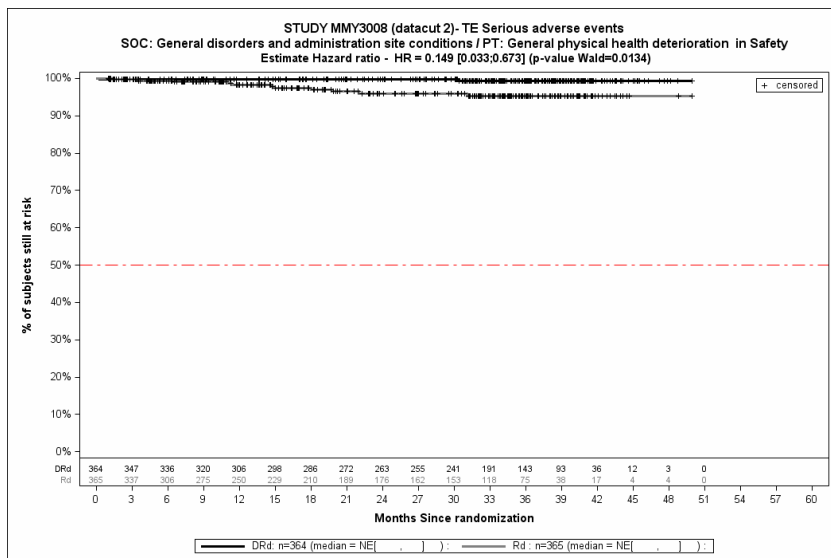
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 2. Datenschnitt in Abbildung 4-225 bis Abbildung 4-227. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* für den 2. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

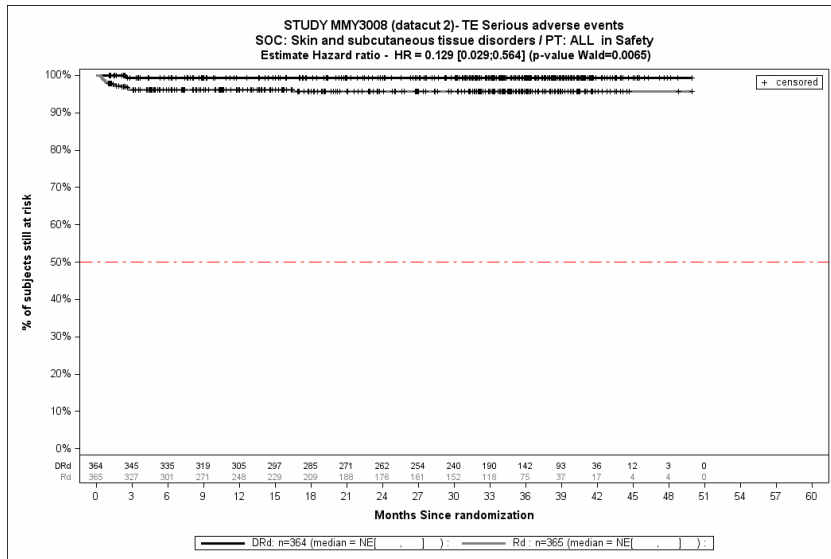
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONE

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt

<i>Schwerwiegende UE</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	166/346 (48,0 %)	35,91 [23,46; NA]	115/354 (32,5 %)	NA [NA; NA]	1,98 [1,44; 2,72] p<0,0001	1,47 [1,23; 1,77] p<0,0001	15,40 % [8,40 %; 22,40 %] p<0,0001	1,20 [0,93; 1,54] p=0,1540
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	88/346 (25,4 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	2,59 [1,72; 3,89] p<0,0001	2,15 [1,54; 3,00] p<0,0001	13,60 % [7,90 %; 19,20 %] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014
Pneumonie	41/346 (11,8 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,28 [2,14; 8,55] p<0,0001	3,81 [2,00; 7,26] p<0,0001	8,70 % [4,90 %; 12,60 %] p<0,0001	2,88 [1,45; 5,71] p=0,0024
Infektion der unteren Atemwege	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,54 [0,95; 13,14] p=0,0812	3,42 [0,95; 12,25] p=0,0451	2,00 % [0,00 %; 4,00 %] p=0,0449	2,11 [0,54; 8,17] p=0,2815
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	24/346 (6,9 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	2,17 [1,06; 4,44] p=0,0468	2,05 [1,05; 4,01] p=0,0317	3,60 % [0,30 %; 6,80 %] p=0,0314	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1677
Herzkrankungen								
Gesamte SOC	21/346 (6,1 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,69; 2,66] p=0,4733	1,33 [0,71; 2,48] p=0,3748	1,50 % [-1,80 %; 4,80 %] p=0,3757	0,93 [0,46; 1,87] p=0,8446

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,54; 1,96] p=1,0000	1,02 [0,55; 1,89] p=0,9382	0,10 % [-3,30 %; 3,50 %] p=0,9389	0,69 [0,35; 1,39] p=0,2990
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	2,23 [1,00; 4,99] p=0,0673	2,17 [1,00; 4,70] p=0,0443	3,00 % [0,10 %; 5,90 %] p=0,0455	1,07 [0,43; 2,62] p=0,8887
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,98 [0,91; 4,29] p=0,1100	1,94 [0,92; 4,10] p=0,0748	2,70 % [-0,30 %; 5,70 %] p=0,0786	1,14 [0,49; 2,64] p=0,7566
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,54; 2,18] p=0,9634	1,08 [0,55; 2,11] p=0,8230	0,40 % [-2,80 %; 3,50 %] p=0,8228	0,88 [0,43; 1,78] p=0,7186
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	16/346 (4,6 %)	NA [NA; NA]	21/354 (5,9 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,39; 1,51] p=0,5468	0,78 [0,42; 1,46] p=0,4387	-1,30 % [-4,60 %; 2,00 %] p=0,4371	0,74 [0,39; 1,42] p=0,3683
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3,12 [1,12; 8,64] p=0,0361	3,05 [1,12; 8,32] p=0,0218	2,90 % [0,40 %; 5,40 %] p=0,0216	1,81 [0,62; 5,33] p=0,2797

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

<i>Schwerwiegende UE</i> <i>4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,03 [0,69; 5,99] p=0,2919	2,00 [0,70; 5,76] p=0,1890	1,40 % [-0,70 %; 3,60 %] p=0,1898	0,52 [0,12; 2,16] p=0,3642
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,47] p=0,3069	0,51 [0,17; 1,46] p=0,1997	-1,40 % [-3,50 %; 0,70 %] p=0,1975	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1209
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE05AA (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

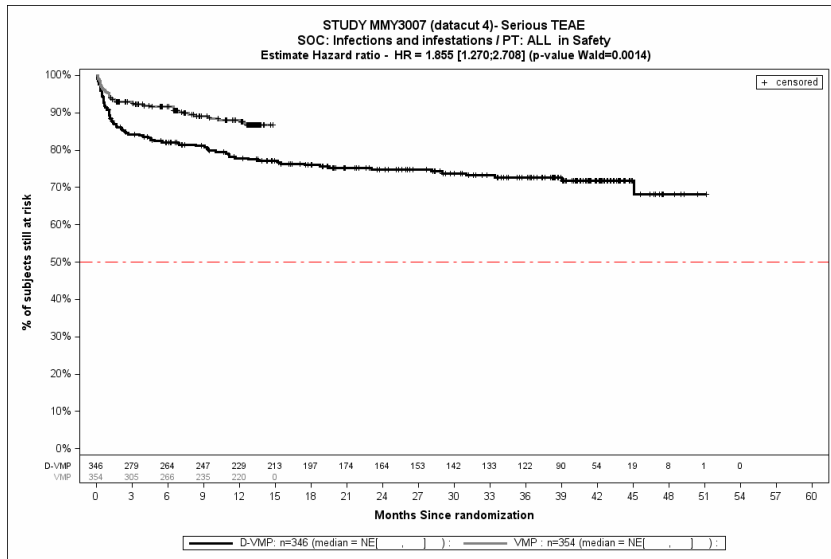
Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,59 [1,72; 3,89]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,85 [1,27; 2,71]; p=0,0014). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=4,28 [2,14; 8,55]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=2,88 [1,45; 5,71]; p=0,0024).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,17 [1,06; 4,44]; p=0,0468). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,12 [1,12; 8,64]; p=0,0361). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

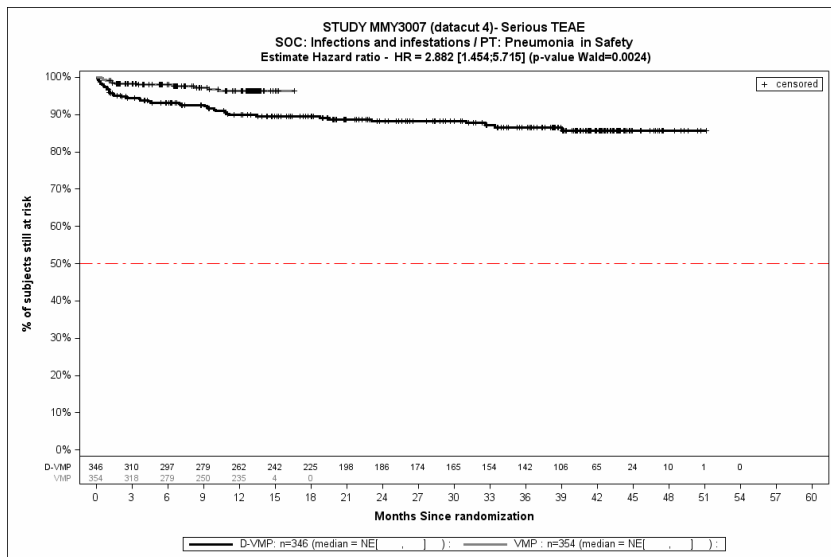
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt in Abbildung 4-228 und Abbildung 4-229. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* für den 4. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

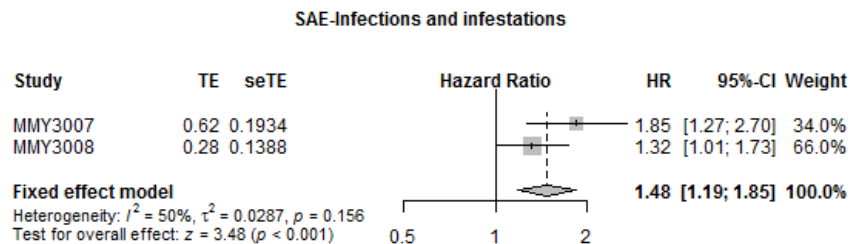
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Pneumonie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Es werden für die in der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten signifikanten Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffe die Forest Plots präsentiert, sofern keine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,05$) vorliegt, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.

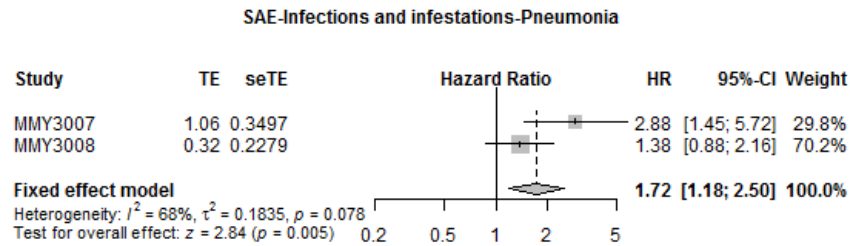
Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-230: Metaanalyse für *Schwerwiegende UE*, SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-231: Metaanalyse für *Schwerwiegende UE, PT Pneumonie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR=1,48 [1,19; 1,85]; $p=0,001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=1,72 [1,18; 2,50]; $p=0,005$).

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen**Studie MAIA**Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 1. Datenschnitt

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>I. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	26/364 (7,1 %)	NA [NA; NA]	58/365 (15,9 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,24; 0,65] p=0,0003	0,45 [0,29; 0,69] p=0,0002	-8,80 % [-13,30 %; -4,20 %] p=0,0002	0,39 [0,25; 0,62] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,22; 2,26] p=0,7660	0,71 [0,23; 2,22] p=0,5547	-0,60 % [-2,40 %; 1,30 %] p=0,5531	0,63 [0,20; 1,98] p=0,4241
Ermüdung	4/364 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 % [0,00 %; 2,20 %] p=0,0457	NA [NA; NA] NA
Asthenie	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,25] p=0,3823	0,25 [0,03; 2,28] p=0,1837	-0,80 % [-2,00 %; 0,40 %] p=0,1822	0,22 [0,02; 1,96] p=0,1744
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1549	NA [NA; NA] NA
Fieber	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen I. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen(einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	4/364 (1,1 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,20; 2,99] p=0,9787	0,78 [0,21; 2,89] p=0,7149	-0,30 % [-1,90 %; 1,30 %] p=0,7139	0,58 [0,15; 2,21] p=0,4288
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,06; 16,29] p=1,0000	0,95 [0,06; 14,22] p=0,9721	0,00 % [-0,80 %; 0,70 %] p=0,9718	0,51 [0,03; 8,32] p=0,6364
Invasives lobuläres Mammakarzinom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Mantelzell-Lymphom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230	NA [NA; NA] NA
Prostatakarzinom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230	NA [NA; NA] NA
Brustkrebs	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinale Neubildung	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
Neuroendokrines Karzinom der Haut	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
Kleinzelliges Lungenkarzinom	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/364 (0,8 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,49] p=1,0000	0,77 [0,18; 3,37] p=0,7322	-0,20 % [-1,70 %; 1,20 %] p=0,7306	0,67 [0,15; 3,02] p=0,6059
Herzstillstand	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099	NA [NA; NA] NA
Stauungsinsuffizienz	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092	NA [NA; NA] NA
Herz- und Atemstillstand	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193	NA [NA; NA] NA
Akutes Koronarsyndrom	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
Myokardinfarkt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Tachykardie ventrikulär	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen 1. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/364 (0,8 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	1,47 [0,24; 8,96] p=1,0000	1,46 [0,25; 8,64] p=0,6757	0,30 % [-0,90 %; 1,40 %] p=0,6735	1,32 [0,22; 7,94] p=0,7594
Verwirrtheitszustand	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230	NA [NA; NA] NA
Delirium	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193	NA [NA; NA] NA
Psychose	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201	NA [NA; NA] NA
Depression	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1536	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,07] p=0,4541	0,40 [0,08; 2,07] p=0,2574	-0,80 % [-2,20 %; 0,60 %] p=0,2559	0,35 [0,07; 1,83] p=0,2157
Neutropenische Sepsis	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 16,81] p=1,0000	1,03 [0,06; 17,16] p=0,9834	0,00 % [-0,70 %; 0,80 %] p=0,9833	0,96 [0,06; 15,38] p=0,9763

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Abdominalsepsis	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Erysipel	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Grippe	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Sepsis	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1501	NA [NA; NA] NA
Rückenschmerzen	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099	NA [NA; NA] NA
Muskelspasmen	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,35] p=0,1702	0,29 [0,06; 1,34] p=0,0897	-1,40 % [-3,00 %; 0,20 %] p=0,0924	0,23 [0,05; 1,09] p=0,0641

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Apoplektischer Insult	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,07; 15,79] p=1,0000	1,02 [0,07; 15,34] p=0,9905	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9906	0,80 [0,05; 12,79] p=0,8732
Entmarkung	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145	NA [NA; NA] NA
Hirnfarkt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104	NA [NA; NA] NA
Demenz vom Alzheimertyp	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
Intrakranielle Blutung	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104	NA [NA; NA] NA
Ischämischer Schlaganfall	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1533	NA [NA; NA] NA
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1578	NA [NA; NA] NA
Chronische Nierenerkrankung	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Nierenversagen	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,21] p=0,3668	0,25 [0,03; 2,22] p=0,1745	-0,80 % [-2,00 %; 0,40 %] p=0,1766	0,21 [0,02; 1,88] p=0,1627
Thrombozytopenie	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,05; 5,43] p=0,9905	0,50 [0,05; 5,40] p=0,5550	-0,30 % [-1,20 %; 0,70 %] p=0,5573	0,40 [0,04; 4,47] p=0,4603
Anämie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Neutropenie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,23] p=0,6335	0,33 [0,03; 3,28] p=0,3228	-0,50 % [-1,60 %; 0,50 %] p=0,3195	0,31 [0,03; 3,01] p=0,3147
Aszites	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193	NA [NA; NA] NA
Diarrhö	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Divertikelperforation	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
Pankreatitis	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,26] p=0,3839	0,26 [0,03; 2,25] p=0,1845	-0,80 % [-2,00 %; 0,40 %] p=0,1862	0,24 [0,03; 2,19] p=0,2078
Dyspnoe	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,13] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,80] p=0,9834	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9835	0,97 [0,06; 15,54] p=0,9825
Lungenembolie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,70 %; 0,10 %] p=0,0828	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Gewicht erniedrigt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen I. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypokalzämie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,50 % [-5,40 %; -1,60 %] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Dermatose, akute febrile neutrophile	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3331	NA [NA; NA] NA
Dermatitis exfoliativa	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,80 %; 0,10 %] p=0,0813	NA [NA; NA] NA
Ausschlag generalisiert	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,80 %; 0,10 %] p=0,0811	NA [NA; NA] NA
Makulöser Ausschlag	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
Ausschlag makulo-papulös	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Stevens-Johnson-Syndrom	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>1. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Toxischer Hautausschlag	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Urtikaria	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1564	NA [NA; NA] NA
Tiefe Beinvenenthrombose	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1564	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle TSFAE14 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen* sind die zum Abbruch führenden primären SOC und die jeweiligen PT der Tabelle 4-94 zu entnehmen.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Auf Ebene der primären SOC und der jeweiligen PT werden für die Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in den zeitadjustierten Analysen keine signifikanten Ergebnisse für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* erhalten, sodass eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven entfällt.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA, 2. Datenschnitt

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	30/364 (8,2 %)	NA [NA; NA]	63/365 (17,3 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,27; 0,67] p=0,0003	0,48 [0,32; 0,72] p=0,0002	-9,00 % [-13,80 %; -4,30 %] p=0,0002	0,41 [0,26; 0,63] p<0,0001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,28; 2,55] p=0,9766	0,84 [0,29; 2,48] p=0,7562	-0,30 % [-2,20 %; 1,60 %] p=0,7554	0,58 [0,19; 1,74] p=0,3327
Adenokarzinom des Kolons	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,06; 16,29] p=1,0000	0,95 [0,06; 14,22] p=0,9721	0,00 % [-0,80 %; 0,70 %] p=0,9718	0,59 [0,04; 9,54] p=0,7142
Invasives lobuläres Mammakarzinom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Mantelzell-Lymphom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230	NA [NA; NA] NA
Non-Hodgkin's lymphoma	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Prostatakarzinom	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3230	NA [NA; NA] NA
Akute Leukämie des B-Vorläuferzelltyps	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
Brustkrebs	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinale Neubildung	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
Intraduktale proliferative Brustläsion	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Neuroendokrines Karzinom der Haut	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
kleinzelliges Lungenkarzinom	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,22; 2,26] p=0,7660	0,71 [0,23; 2,22] p=0,5547	-0,60 % [-2,40 %; 1,30 %] p=0,5531	0,63 [0,20; 1,98] p=0,4268

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Ermüdung	4/364 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 % [0,00 %; 2,20 %] p=0,0457	NA [NA; NA] NA
Asthenie	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,25] p=0,3823	0,25 [0,03; 2,28] p=0,1837	-0,80 % [-2,00 %; 0,40 %] p=0,1822	0,22 [0,02; 1,96] p=0,1744
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1549	NA [NA; NA] NA
Fieber	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/364 (0,8 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,49] p=1,0000	0,77 [0,18; 3,37] p=0,7322	-0,20 % [-1,70 %; 1,20 %] p=0,7306	0,67 [0,15; 3,02] p=0,6059
Herzstillstand	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099	NA [NA; NA] NA
Stauungsinsuffizienz	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092	NA [NA; NA] NA
Herz- und Atemstillstand	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Akutes Koronarsyndrom	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
Myokardinfarkt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Tachykardie ventrikulär	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	3/364 (0,8 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80 % [-0,10 %; 1,80 %] p=0,0791	NA [NA; NA] NA
Rückenschmerzen	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3099	NA [NA; NA] NA
Leistenschmerzen	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Muskelspasmen	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3092	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> 2. Datenschnitt	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/364 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	0,97 [0,19; 4,92] p=1,0000	0,97 [0,20; 4,76] p=0,9743	0,00 % [-1,30 %; 1,30 %] p=0,9742	0,83 [0,17; 4,15] p=0,8234
Verwirrtheitszustand	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,62] p=1,0000	0,97 [0,06; 15,77] p=0,9809	0,00 % [-0,80 %; 0,70 %] p=0,9808	0,69 [0,04; 11,01] p=0,7905
Delirium	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193	NA [NA; NA] NA
Psychose	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201	NA [NA; NA] NA
Depression	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1536	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,70] p=0,6799	0,50 [0,09; 2,71] p=0,4076	-0,60 % [-1,90 %; 0,80 %] p=0,4101	0,40 [0,07; 2,20] p=0,2938
Thrombozytopenie	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,00] p=1,0000	0,99 [0,14; 6,97] p=0,9924	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9924	0,77 [0,11; 5,47] p=0,7920

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Anämie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Neutropenie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,07] p=0,4541	0,40 [0,08; 2,07] p=0,2574	-0,80 % [-2,20 %; 0,60 %] p=0,2559	0,35 [0,07; 1,83] p=0,2157
Neutropenische Sepsis	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 16,81] p=1,0000	1,03 [0,06; 17,16] p=0,9834	0,00 % [-0,70 %; 0,80 %] p=0,9833	0,96 [0,06; 15,38] p=0,9763
Abdominalsepsis	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Erysipel	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Grippe	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Sepsis	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,16] p=0,1031	0,25 [0,05; 1,15] p=0,0540	-1,70 % [-3,40 %; 0,00 %] p=0,0554	0,20 [0,04; 0,95] p=0,0424
Apoplektischer Insult	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,07; 15,79] p=1,0000	1,02 [0,07; 15,34] p=0,9905	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9906	0,80 [0,05; 12,79] p=0,8732
Entmarkung	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3145	NA [NA; NA] NA
Hirnfarkt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104	NA [NA; NA] NA
Demenz vom Alzheimerotyp	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
Intrakranielle Blutung	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104	NA [NA; NA] NA
Ischämischer Zerebralinfarkt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Ischämischer Schlaganfall	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1533	NA [NA; NA] NA
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 % [-0,20 %; 1,30 %] p=0,1578	NA [NA; NA] NA
Chronische Nierenerkrankung	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Nierenversagen	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3201	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,23] p=0,6335	0,33 [0,03; 3,28] p=0,3228	-0,50 % [-1,60 %; 0,50 %] p=0,3195	0,31 [0,03; 3,01] p=0,3147
Aszites	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3193	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI] (Monate)^b	OR [95 %-KI] p-Wert^c	RR [95 %-KI] p-Wert^c	RD [95 %-KI] p-Wert^c	HR [95 %-KI] p-Wert^d
Diarrhö	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Divertikelperforation	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
Pankreatitis	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,26] p=0,3839	0,26 [0,03; 2,25] p=0,1845	-0,80 % [-2,00 %; 0,40 %] p=0,1862	0,24 [0,03; 2,19] p=0,2078
Dyspnoe	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,13] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,80] p=0,9834	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9835	0,97 [0,06; 15,54] p=0,9825
Lungenembolie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,70 %; 0,10 %] p=0,0828	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gewicht erniedrigt	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA
Hypokalzämie	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3188	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,50 % [-5,40 %; -1,60 %] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Dermatose, akute febrile neutrophile	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3331	NA [NA; NA] NA
Dermatitis exfoliativa	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,80 %; 0,10 %] p=0,0813	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Ausschlag generalisiert	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,80 %; 0,10 %] p=0,0811	NA [NA; NA] NA
Makulöser Ausschlag	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3243	NA [NA; NA] NA
Ausschlag makulo-papulös	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Stevens-Johnson-Syndrom	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3236	NA [NA; NA] NA
Toxischer Hautausschlag	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Urtikaria	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,70 %; 0,10 %] p=0,0820	NA [NA; NA] NA
Tiefe Beinvenenthrombose	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80 % [-1,70 %; 0,10 %] p=0,0820	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>2. Datenschnitt</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

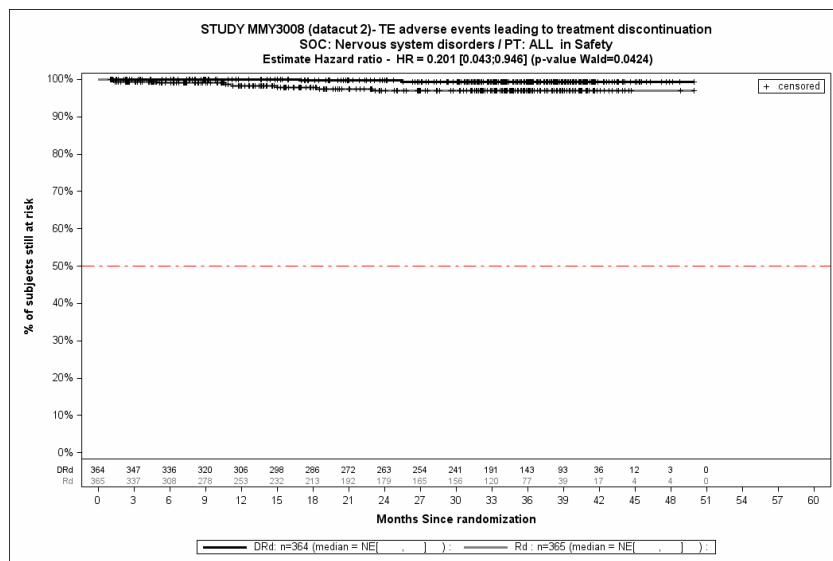
Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen* sind die zum Abbruch führenden primären SOC und die jeweiligen PT der Tabelle 4-95 zu entnehmen.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,20 [0,04; 0,95]; p=0,0424.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 2. Datenschnitt in der Abbildung 4-232. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* für den 2. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONETabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE, 4. Datenschnitt

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtrate	24/346 (6,9 %)	NA [NA; NA]	33/354 (9,3 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,41; 1,26] p=0,3088	0,75 [0,45; 1,23] p=0,2469	-2,30 % [-6,30 %; 1,60 %] p=0,2458	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0134
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	6/346 (1,7 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,33; 3,21] p=1,0000	1,02 [0,33; 3,21] p=0,9698	0,00 % [-1,90 %; 2,00 %] p=0,9699	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356
Pneumonie	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	2,97 [0,31; 28,63] p=0,6378	2,97 [0,30; 28,86] p=0,3255	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3243	0,99 [0,06; 15,92] p=0,9971
Infektion der oberen Atemwege	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1570	NA [NA; NA] NA
Meningitis durch Pneumokokken	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,32] p=1,0000	1,01 [0,06; 16,46] p=0,9932	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9932	NA [NA; NA] p=0,9975
Enterokokken-Bakteriämie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3238	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Beckeninfektion	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3183	NA [NA; NA] NA
Pneumonie durch Bakterien	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3238	NA [NA; NA] NA
Tuberkulöse Pleuritis	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3238	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4,02 [0,45; 36,04] p=0,3785	3,98 [0,45; 35,57] p=0,1816	0,90 % [-0,40 %; 2,10 %] p=0,1808	2,54 [0,26; 24,82] p=0,4222
Gallengangkarzinom	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Kolorektales Adenokarzinom	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Adenokarzinom der Speiseröhre	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Nierenzellkarzinom	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3325	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Adenokarzinom des Kolons	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	3,06 [0,32; 29,45] p=0,6112	3,03 [0,32; 28,58] p=0,3082	0,60 % [-0,50 %; 1,70 %] p=0,3102	1,83 [0,17; 20,23] p=0,6235
Anämie	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9807	0,98 [0,06; 15,73] p=0,9893
Neutropenie	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Thrombozytopenie	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,28] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,70] p=1,0000	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=1,0000	0,84 [0,05; 13,45] p=0,9017
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,53] p=1,0000	0,77 [0,18; 3,39] p=0,7354	-0,30 % [-1,70 %; 1,20 %] p=0,7329	0,69 [0,15; 3,09] p=0,6265
Akute respiratorische Insuffizienz	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3098	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Pneumonitis	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Tachypnoe	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Giemen	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Epistaxis	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Interstitielle Lungenerkrankung	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3224	NA [NA; NA] NA
Pneumothorax spontan	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3238	NA [NA; NA] NA
Lungenembolie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Untersuchungen								
Gesamte SOC	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1585	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz akut	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9807	1,00 [0,06; 16,00] p=1,0000
Rektalblutung	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3111	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erbrechen	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,3774	0,25 [0,03; 2,22] p=0,1807	-0,90 % [-2,10 %; 0,40 %] p=0,1755	0,26 [0,03; 2,29] p=0,2228
Ermüdung	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,84] p=1,0000	0,52 [0,05; 5,99] p=0,5929	-0,30 % [-1,20 %; 0,70 %] p=0,5876	0,54 [0,05; 5,95] p=0,6143
Generalisiertes Ödem	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Unwohlsein	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3013	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,07; 16,17] p=1,0000	1,04 [0,07; 15,74] p=0,9774	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9777	0,63 [0,04; 10,88] p=0,7523

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <i>4. Datenschnitt</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Marasmus	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3098	NA [NA; NA] NA
Tumorlysesyndrom	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0021	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0015	-3,30 % [-5,40 %; -1,30 %] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135
Morbus Parkinson	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3164	NA [NA; NA] NA
Ataxie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3425	NA [NA; NA] NA
Hirnfarkt	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Ischämischer Schlaganfall	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Neuralgie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,40 %; 0,20 %] p=0,1518	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Parästhesie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3183	NA [NA; NA] NA
Periphere motorische Neuropathie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Periphere sensorische Neuropathie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0144	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Agitiertheit	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,61] p=1,0000	0,52 [0,05; 5,48] p=0,5772	-0,30 % [-1,30 %; 0,70 %] p=0,5785	NA [NA; NA] p=0,9964
Nierenversagen	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3111	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Akute Nierenschädigung	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Chronische Nierenerkrankung	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Hypovolämischer Schock	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3224	NA [NA; NA] NA
Oberschenkelfraktur	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3224	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1579	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen 4. Datenschnitt	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erythema multiforme	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3238	NA [NA; NA] NA
Ausschlag generalisiert	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE14 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

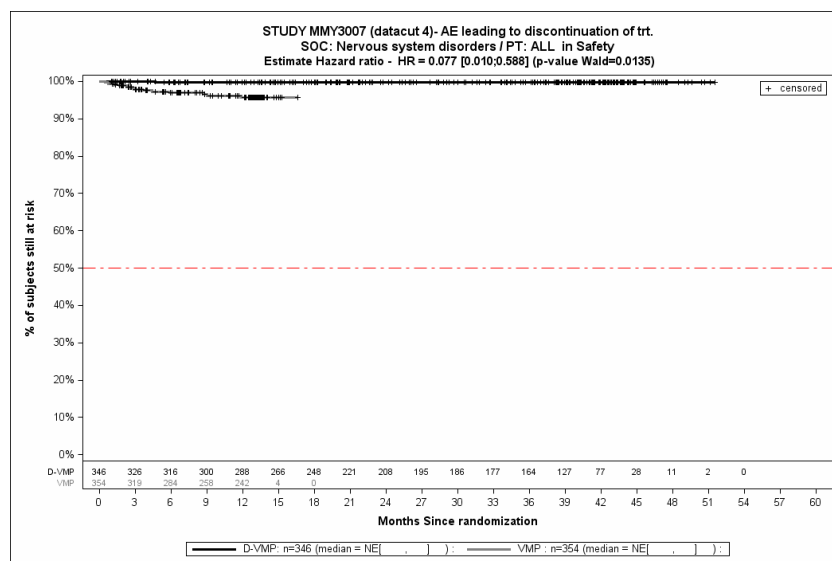
Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen* sind die zum Abbruch führenden primären SOC und die jeweiligen PT der Tabelle 4-96 zu entnehmen.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,08 [0,01; 0,59]; p=0,0021), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=0,08 [0,01; 0,59]; p=0,0135).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt in der Abbildung 4-233. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* für den 4. Datenschnitt in Anhang 4-K.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

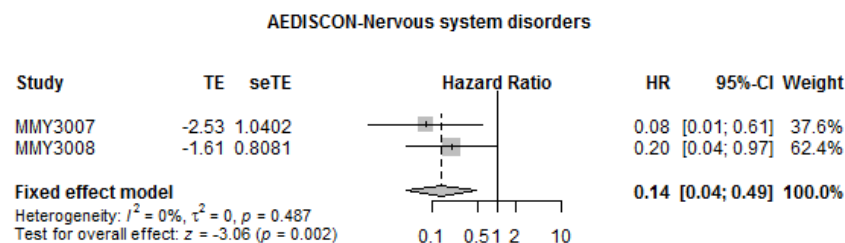
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Es werden für die in der Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten signifikanten Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffe die Forest Plots präsentiert, sofern keine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,05$) vorliegt, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. In Anhang 4-I findet sich eine tabellarische Übersicht aller metaanalytischen Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Einzelstudien auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 bewertet und für alle Studien als gegeben erachtet. Somit wird davon ausgegangen, dass auch die metaanalytische Zusammenfassung dieses Endpunktes auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-234: Metaanalyse für UE, die zum Therapieabbruch führen, SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* (HR=0,14 [0,04; 0,49]; $p=0,002$).

4.3.1.3.1.10.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* werden in diesem Abschnitt nicht nach primärer SOC und jeweiligem PT aufgeschlüsselt dargestellt. Handelt es sich bereits um eine SOC oder einen einzelnen PT, dann sind diese in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten SMQ oder HLT finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2. Für alle anderen *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* befindet sich in Anhang 4-H eine Auflistung der unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* aggregierten PT, die dann ebenfalls in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2 unter dem entsprechenden Schweregrad mit den jeweiligen PT aufgeführt sind.

Eine Metaanalyse wird aufgrund der unterschiedlichen präspezifizierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nicht dargestellt. Sich auf SOC- oder PT-Ebene ergebende mögliche Metaanalysen finden sich in den jeweiligen Abschnitten 4.3.1.3.1.10.2.

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

Studie MAIA

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen (nur für den D-Rd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	149/364 (40,9 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,90 % [35,80 %; 45,90 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	10/364 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70 % [1,10 %; 4,40 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [0,20 %; 2,60 %] p=0,0244	NA [NA; NA] NA
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	152/364 (41,8 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70 % [36,60 %; 46,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

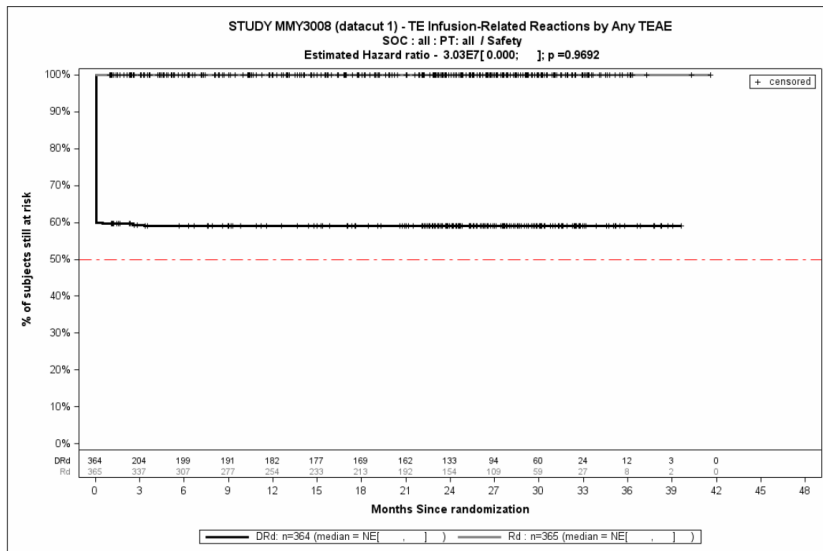
UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [1,30 %; 4,80 %] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
MAIA	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [0,20 %; 2,60 %] p=0,0244	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle TSFAE06A (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab berichtet, da nur in diesem Arm Infusionen mit Daratumumab verabreicht werden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 149 Ereignisse (40,9 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=40,90 % [35,80 %; 45,90 %]; $p < 0,0001$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 10 Ereignisse (2,7 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=2,70 % [1,10 %; 4,40 %]; $p = 0,0013$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=1,40 % [0,20 %; 2,60 %]; $p = 0,0244$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm keine Ereignisse (0 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 152 Ereignisse (41,8 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=41,70 % [36,60 %; 46,80 %]; $p < 0,0001$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 11 Ereignisse (3,0 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=3,00 % [1,30 %; 4,80 %]; $p = 0,0007$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %) In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=1,40 % [0,20 %; 2,60 %]; $p = 0,0244$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm keine Ereignisse (0 %).

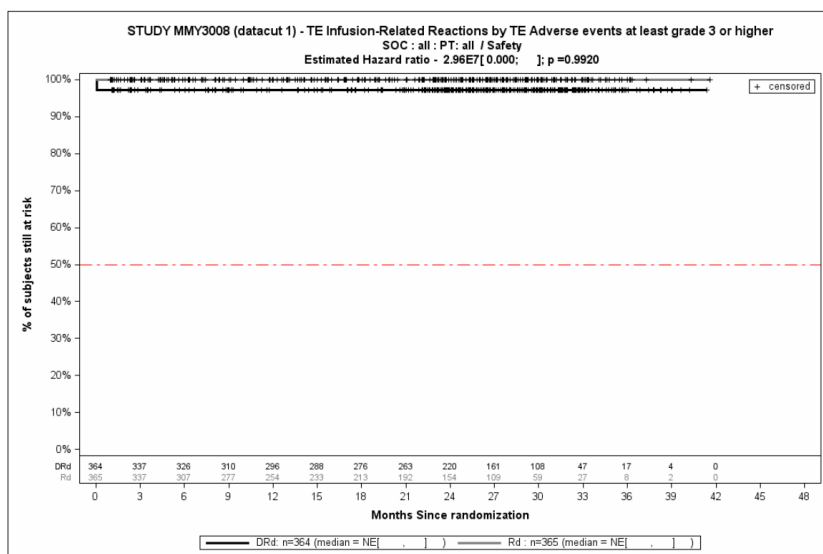
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-235, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-236 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-237. Die Abbildung 4-238, die Abbildung 4-239 und die Abbildung 4-240 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt. Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen* können keine Kaplan-Meier-Kurven erstellt werden, da sowohl zum 1. Datenschnitt als auch zum 2. Datenschnitt keine Ereignisse vorliegen.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

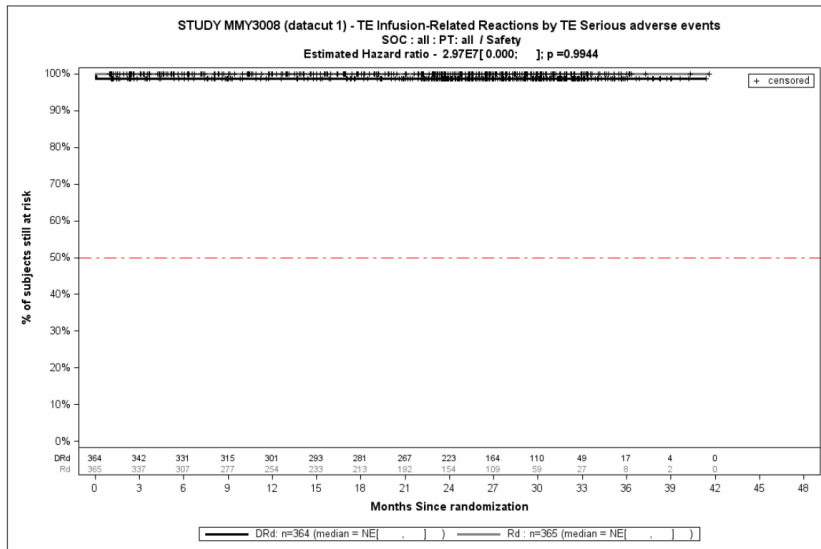
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

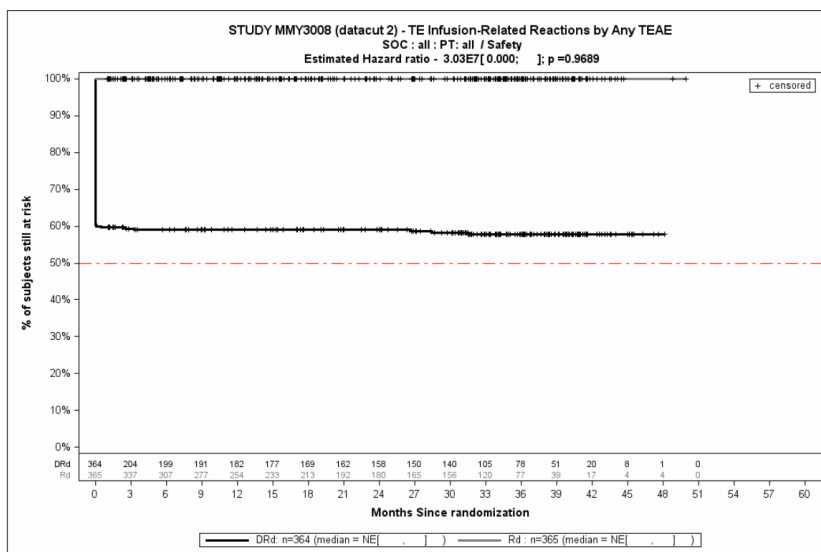
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

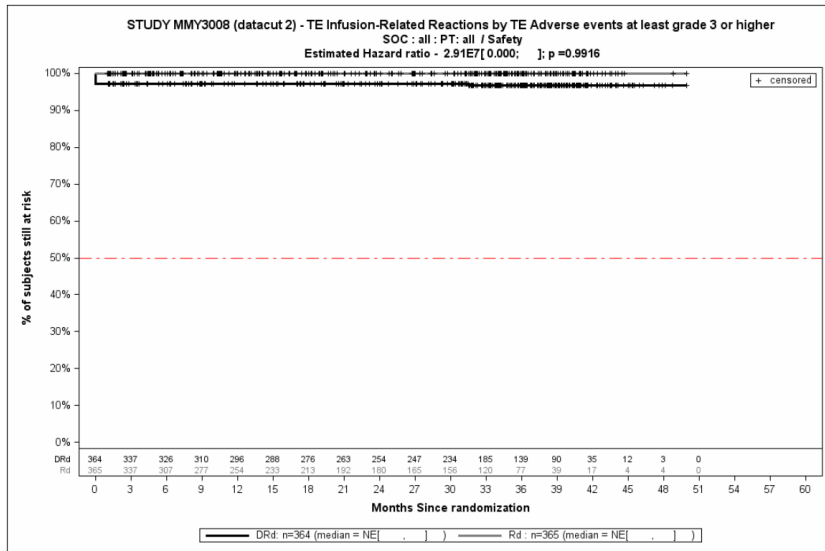
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

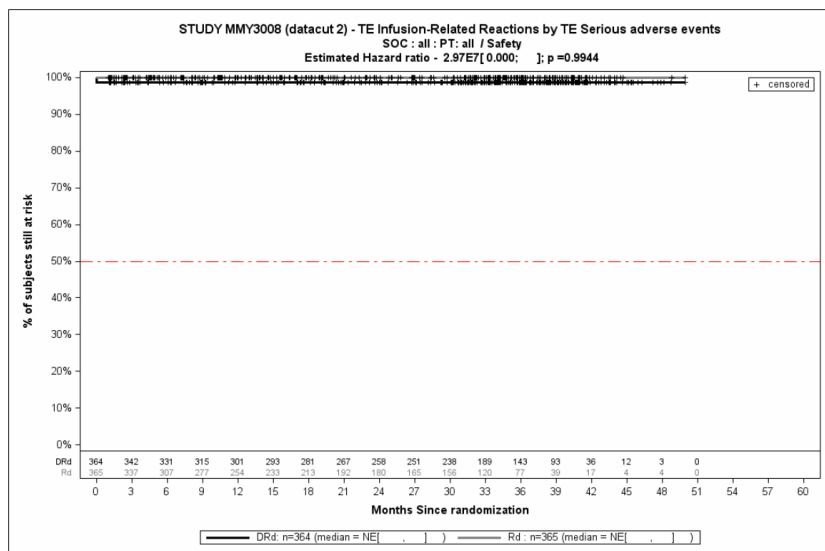
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	314/364 (86,3 %)	4,21 [3,32; 5,09]	268/365 (73,4 %)	5,39 [4,67; 6,90]	2,26 [1,55; 3,29] p<0,0001	1,17 [1,09; 1,26] p<0,0001	12,80 % [7,00 %; 18,60 %] p<0,0001	1,17 [0,99; 1,38] p=0,0601
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	117/364 (32,1 %)	NA [NA; NA]	85/365 (23,3 %)	NA [NA; NA]	1,56 [1,13; 2,17] p=0,0098	1,38 [1,09; 1,75] p=0,0078	8,80 % [2,40 %; 15,30 %] p=0,0071	1,28 [0,97; 1,70] p=0,0826
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	120/364 (33,0 %)	NA [NA; NA]	79/365 (21,6 %)	NA [NA; NA]	1,79 [1,28; 2,51] p=0,0008	1,52 [1,20; 1,94] p=0,0006	11,30 % [5,00 %; 17,70 %] p=0,0005	1,44 [1,09; 1,92] p=0,0115
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,07] p=0,4541	0,40 [0,08; 2,07] p=0,2574	-0,80 % [-2,20 %; 0,60 %] p=0,2559	0,35 [0,07; 1,83] p=0,2157
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	319/364 (87,6 %)	4,21 [3,32; 5,09]	279/365 (76,4 %)	5,39 [4,67; 6,90]	2,17 [1,46; 3,22] p=0,0001	1,15 [1,07; 1,23] p<0,0001	11,20 % [5,60 %; 16,70 %] p<0,0001	1,16 [0,98; 1,36] p=0,0811

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

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	132/364 (36,3 %)	NA [44,98; NA]	98/365 (26,8 %)	NA [NA; NA]	1,56 [1,14; 2,14] p=0,0076	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0060	9,50 % [2,80 %; 16,10 %] p=0,0056	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1650
Schwerwiegende UE								
MAIA	130/364 (35,7 %)	NA [44,98; NA]	90/365 (24,7 %)	NA [NA; NA]	1,71 [1,24; 2,37] p=0,0014	1,45 [1,16; 1,82] p=0,0011	11,10 % [4,50 %; 17,70 %] p=0,0009	1,32 [1,01; 1,74] p=0,0419
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,07] p=0,4541	0,40 [0,08; 2,07] p=0,2574	-0,80 % [-2,20 %; 0,60 %] p=0,2559	0,35 [0,07; 1,83] p=0,2157

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 21, Tabelle 25, Tabelle TSFAE14 (2); Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008, Tabelle TSFAE02A_9MO_EMA, Tabelle TSFAE05A_9MO_EMA (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 314 Ereignisse (86,3 %) und im Kontrollarm 268 Ereignisse (73,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,26 [1,55; 3,29]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,17 [1,09; 1,26]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=12,80 % [7,00 %; 18,60 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,21 Monate im Behandlungsarm und 5,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,99; 1,38]; p=0,0601).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (32,1 %) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (23,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,56 [1,13; 2,17]; p=0,0098), das Relative Risiko (RR=1,38 [1,09; 1,75]; p=0,0078) und die Risikodifferenz (RD=8,80 % [2,40 %; 15,30 %]; p=0,0071) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,97; 1,70]; p=0,0826).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 120 Ereignisse (33,0 %) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (21,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,79 [1,28; 2,51]; p=0,0008), das Relative Risiko (RR=1,52 [1,20; 1,94]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=11,30 % [5,00 %; 17,70 %]; p=0,0005) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,44 [1,09; 1,92]; p=0,0115).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,5 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (1,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,07; 1,83]; p=0,2157).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 319 Ereignisse (87,6 %) und im Kontrollarm 279 Ereignisse (76,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,17 [1,46; 3,22]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=1,15 [1,07; 1,23]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=11,20 % [5,60 %; 16,70 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,21 Monate im Behandlungsarm und 5,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung

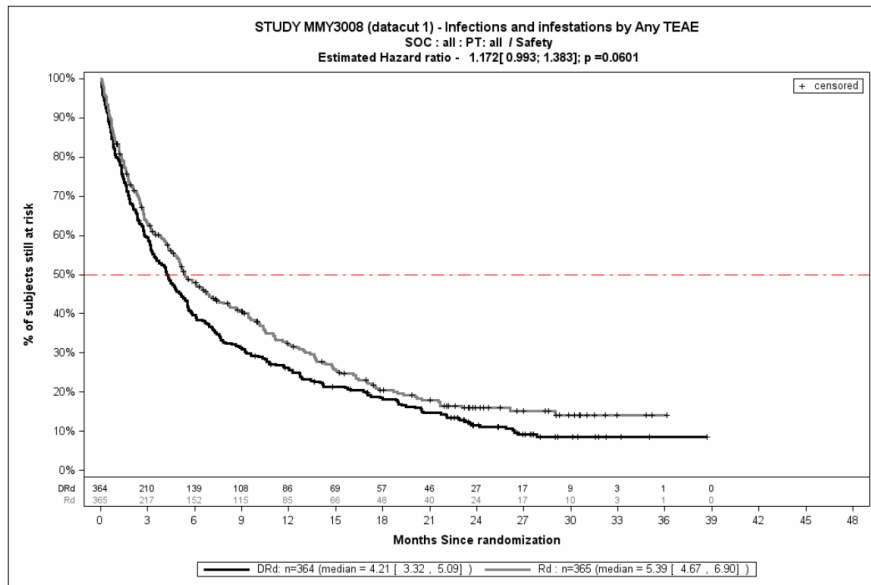
des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,98; 1,36]; p=0,0811).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 132 Ereignisse (36,3 %) und im Kontrollarm 98 Ereignisse (26,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,56 [1,14; 2,14]; p=0,0076), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,09; 1,68]; p=0,0060) und die Risikodifferenz (RD=9,50 % [2,80 %; 16,10 %]; p=0,0056) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,93; 1,57]; p=0,1650).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 130 Ereignisse (35,7 %) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (24,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,71 [1,24; 2,37]; p=0,0014), das Relative Risiko (RR=1,45 [1,16; 1,82]; p=0,0011) und die Risikodifferenz (RD=11,10 % [4,50 %; 17,70 %]; p=0,0009) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,32 [1,01; 1,74]; p=0,0419).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,5 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (1,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,07; 1,83]; p=0,2157).

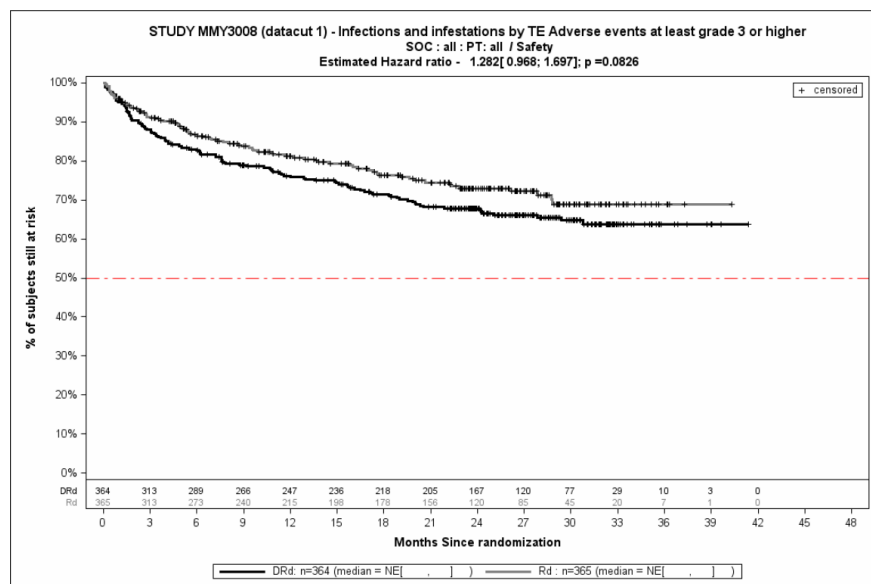
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-241, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-242, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* Abbildung 4-243 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-244. Die Abbildung 4-245, die Abbildung 4-246, die Abbildung 4-247 und die Abbildung 4-248 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

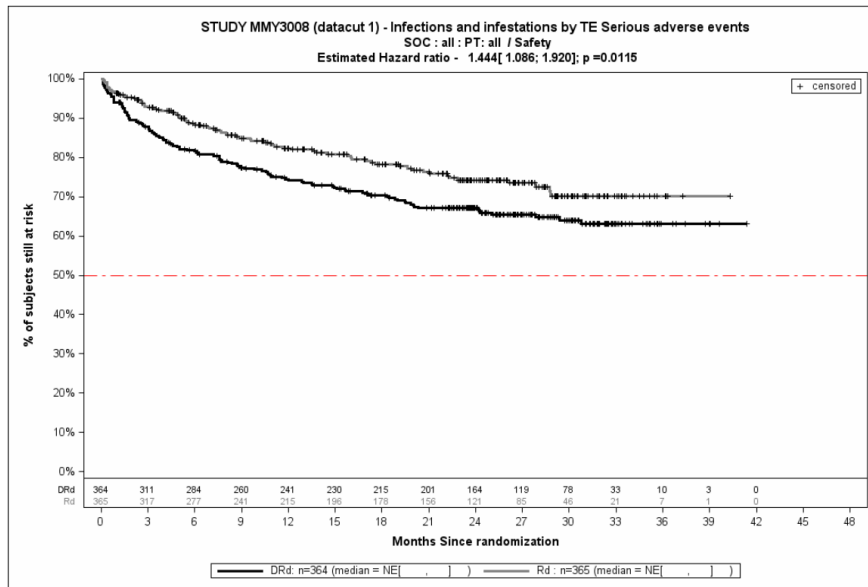
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

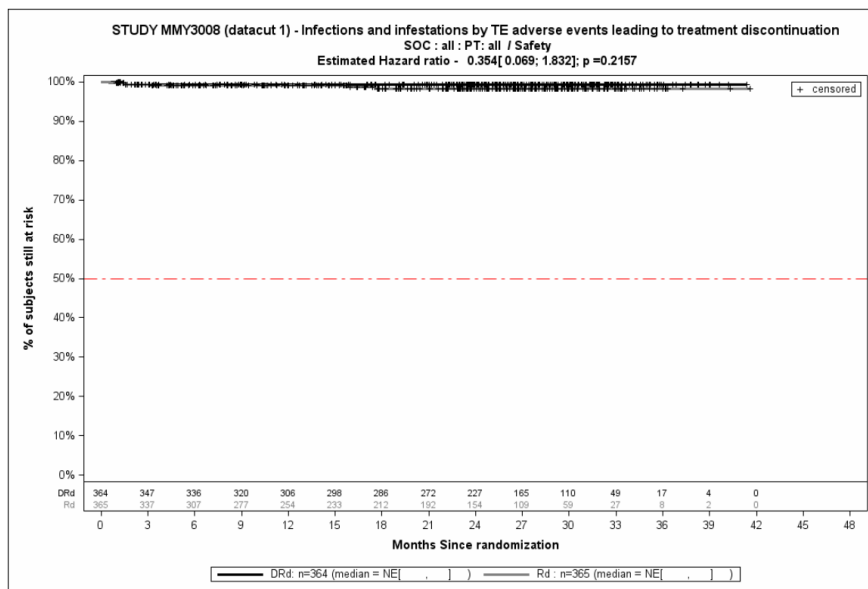
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

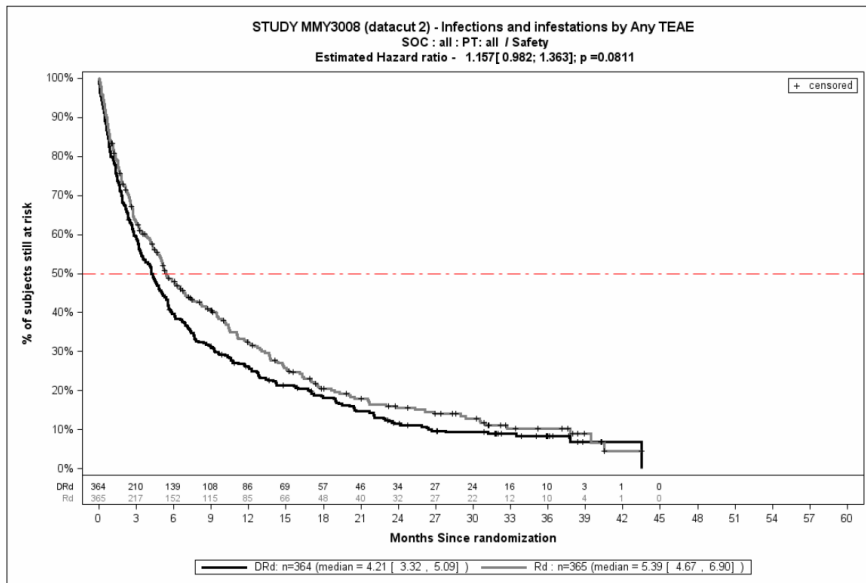
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

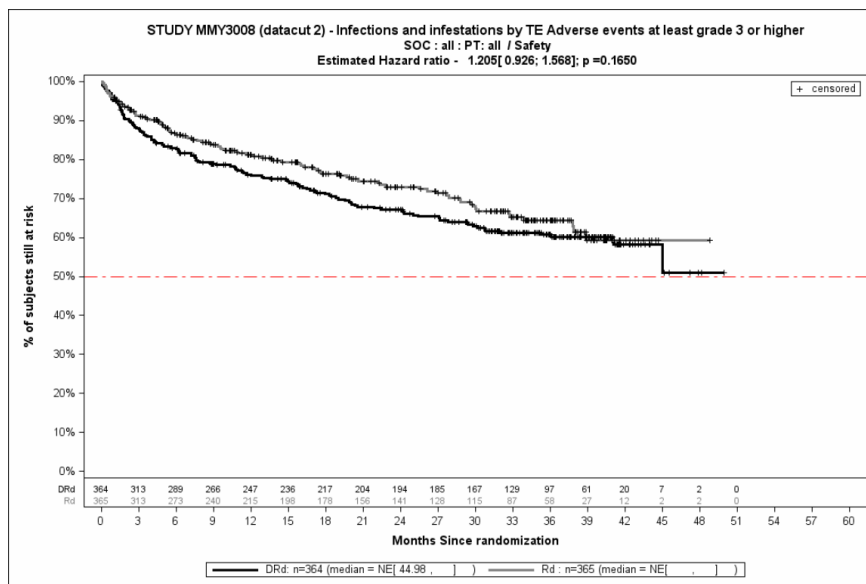
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

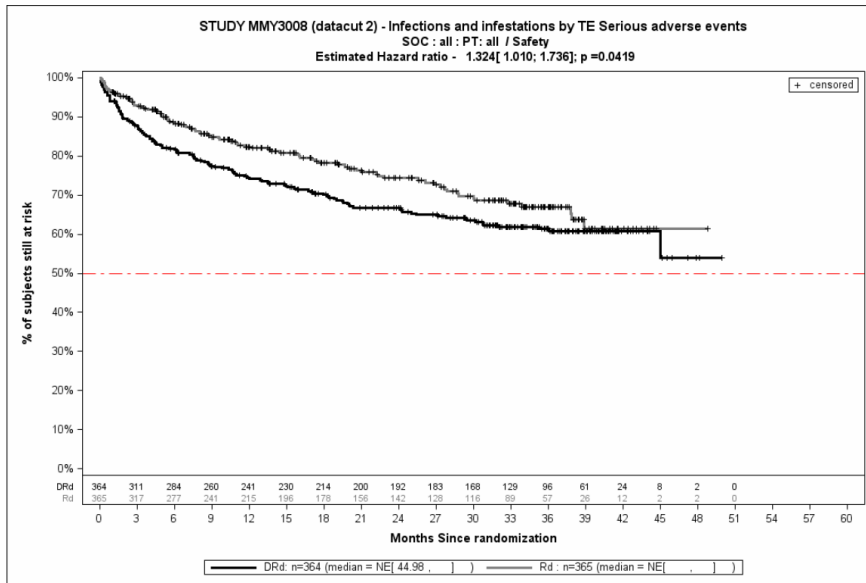
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

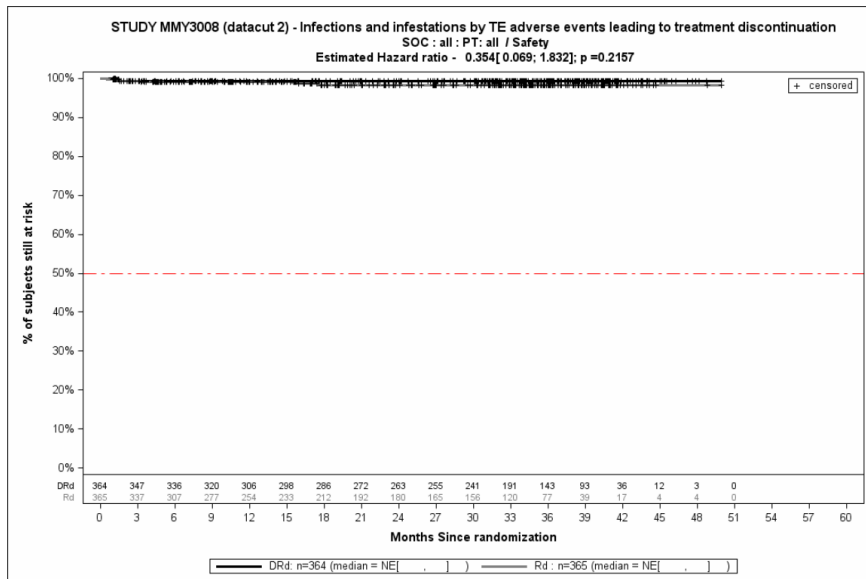
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - <i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	45/364 (12,4 %)	NA [NA; NA]	57/365 (15,6 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,50; 1,15] p=0,2348	0,79 [0,55; 1,13] p=0,1958	-3,30 % [-8,40 %; 1,70 %] p=0,1941	0,69 [0,47; 1,02] p=0,0627
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	5,13 [0,59; 44,71] p=0,2176	5,13 [0,58; 45,55] p=0,1018	1,10 % [-0,20 %; 2,40 %] p=0,0993	4,27 [0,50; 36,73] p=0,1866
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	5,12 [0,59; 44,59] p=0,2183	5,12 [0,57; 45,56] p=0,1022	1,10 % [-0,20 %; 2,40 %] p=0,1000	4,15 [0,48; 35,71] p=0,1948
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	47/364 (12,9 %)	NA [NA; NA]	62/365 (17,0 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1413	0,76 [0,53; 1,07] p=0,1158	-4,20 % [-9,30 %; 1,00 %] p=0,1141	0,64 [0,44; 0,94] p=0,0232

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

UE von besonderem Interesse - <i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	5,13 [0,59; 44,71] p=0,2176	5,13 [0,58; 45,55] p=0,1018	1,10 % [-0,20 %; 2,40 %] p=0,0993	4,12 [0,48; 35,46] p=0,1970
Schwerwiegende UE								
MAIA	5/364 (1,4 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	5,12 [0,59; 44,59] p=0,2183	5,12 [0,57; 45,56] p=0,1022	1,10 % [-0,20 %; 2,40 %] p=0,1000	4,17 [0,48; 35,86] p=0,1932
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (12,4 %) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (15,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,47; 1,02]; p=0,0627).

Zum 1 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,27 [0,50; 36,73]; p=0,1866).

Zum 1 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,15 [0,48; 35,71]; p=0,1948).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

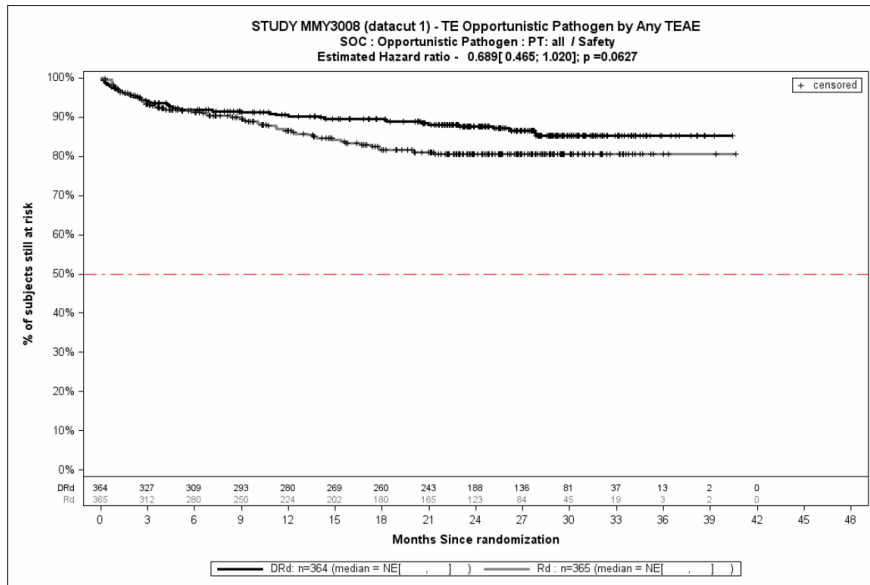
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (12,9 %) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (17,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0232).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,12 [0,48; 35,46]; p=0,1970).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,17 [0,48; 35,86]; p=0,1932).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

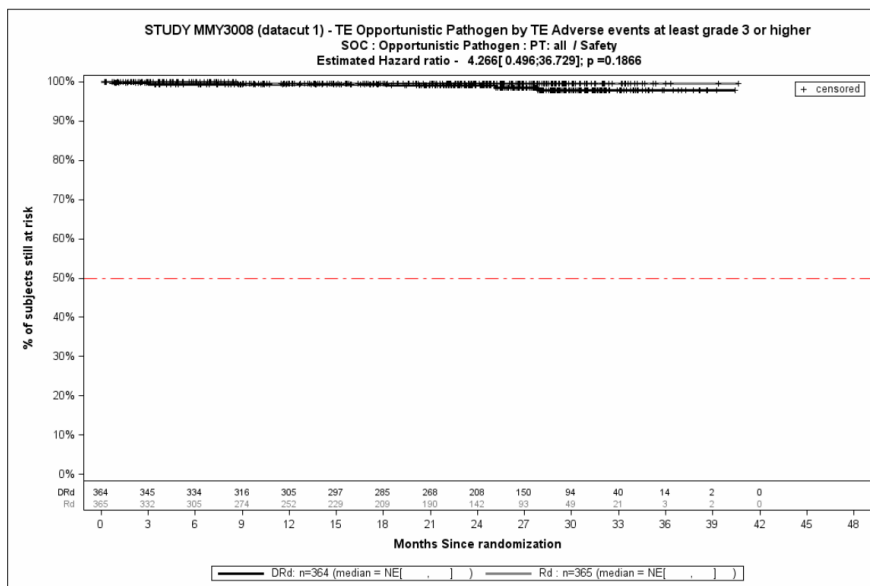
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-249, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-250 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in Abbildung 4-251. Die Abbildung 4-252, die Abbildung 4-253 und die Abbildung 4-254 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt. Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* können keine Kaplan-Meier-Kurven erstellt werden, da sowohl zum 1. Datenschnitt als auch zum 2. Datenschnitt keine Ereignisse vorliegen.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

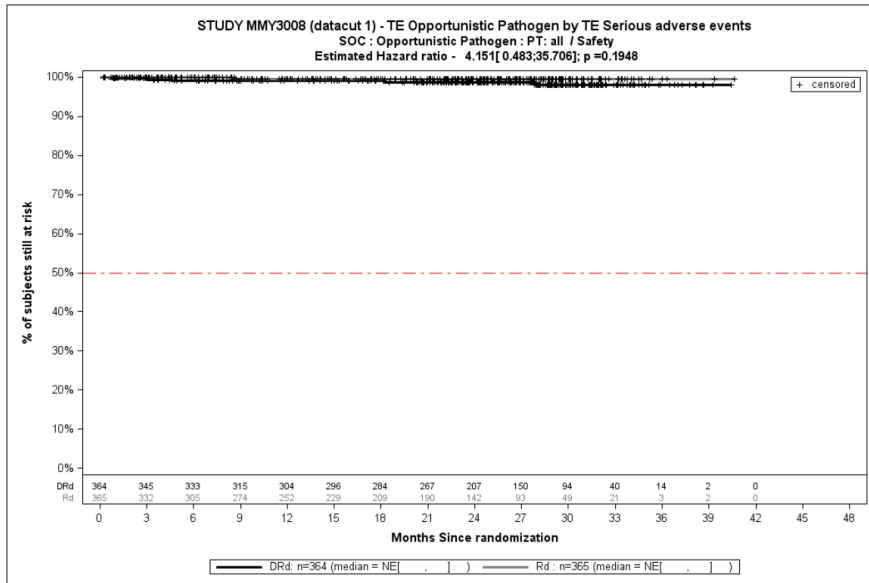
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

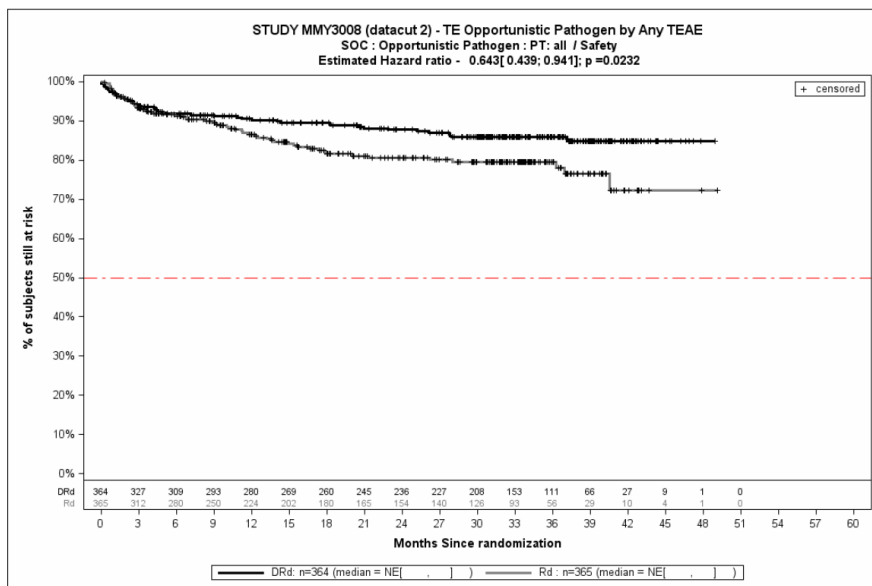
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

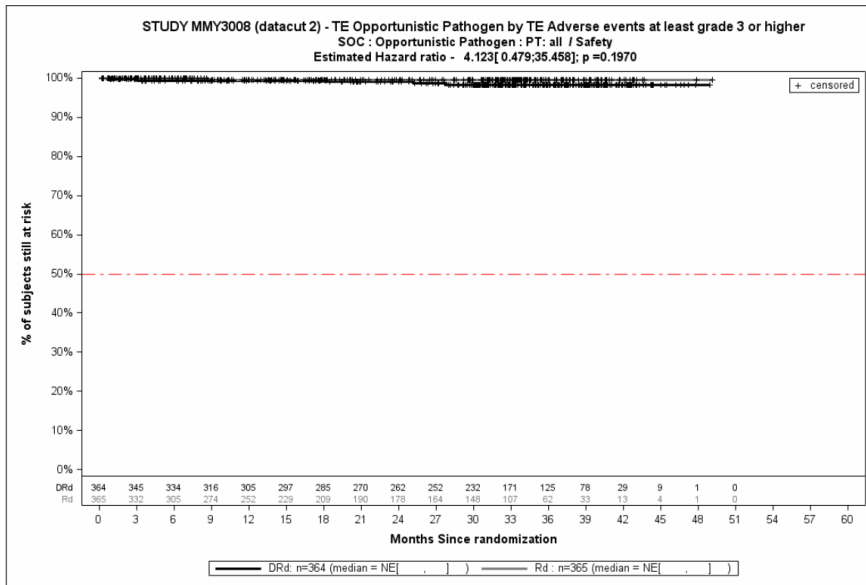
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

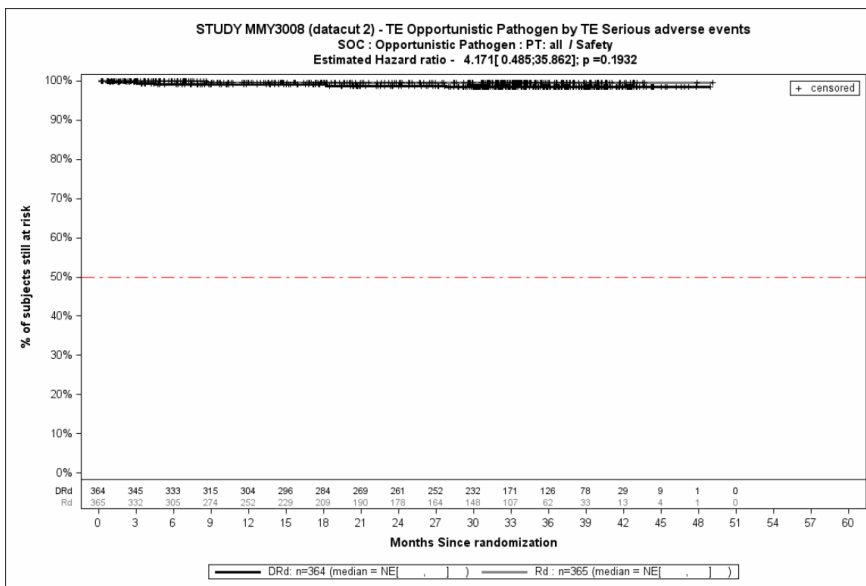
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – PT-Aggregation *Virusinfektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation ^c Virusinfektionen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	106/364 (29,1 %)	NA [NA; NA]	88/365 (24,1 %)	NA [NA; NA]	1,29 [0,93; 1,81] p=0,1502	1,21 [0,95; 1,53] p=0,1281	5,00 % [-1,40 %; 11,30 %] p=0,1266	1,06 [0,80; 1,41] p=0,6712
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	11/364 (3,0 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,65] p=0,9889	1,11 [0,48; 2,57] p=0,8145	0,30 % [-2,10 %; 2,70 %] p=0,8140	0,90 [0,38; 2,13] p=0,8116
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,62; 3,25] p=0,5250	1,41 [0,63; 3,12] p=0,3988	1,10 % [-1,5 %; 3,7 %] p=0,3984	1,13 [0,50; 2,55] p=0,7709
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	117/364 (32,1 %)	NA [NA; NA]	99/365 (27,1 %)	NA [40,51; NA]	1,27 [0,92; 1,76] p=0,1627	1,18 [0,95; 1,48] p=0,1399	5,00 % [-1,60 %; 11,50 %] p=0,1380	1,01 [0,78; 1,33] p=0,9149

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation‘ Virusinfektionen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,59; 2,76] p=0,6822	1,26 [0,60; 2,64] p=0,5447	0,80 % [-1,90 %; 3,60 %] p=0,5432	0,96 [0,44; 2,06] p=0,9114
Schwerwiegende UE								
MAIA	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,68; 3,08] p=0,4376	1,43 [0,69; 2,93] p=0,3342	1,40 % [-1,40 %; 4,20 %] p=0,3328	1,08 [0,51; 2,27] p=0,8475
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3163	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm 106 Ereignisse (29,1 %) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (24,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,80; 1,41]; p=0,6712).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (3,0 %) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,38; 2,13]; p=0,8116).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (3,8 %) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,50; 2,55]; p=0,7709).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3163).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (32,1 %) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (27,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,78; 1,33]; p=0,9149).

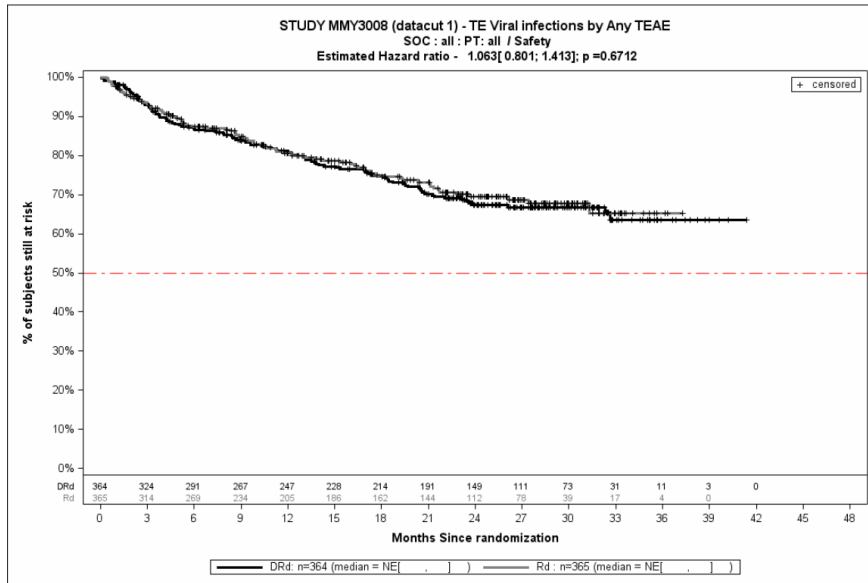
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen

nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,44; 2,06]; p=0,9114).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (4,7 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,51; 2,27]; p=0,8475).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3163).

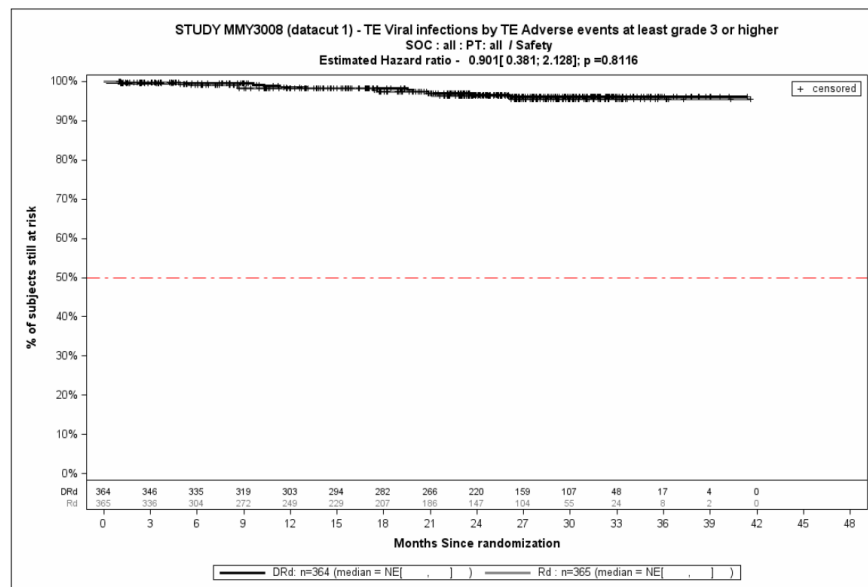
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion* in Abbildung 4-255, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virusinfektion* in Abbildung 4-256, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion* in Abbildung 4-257 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion* in Abbildung 4-258. Die Abbildung 4-259, die Abbildung 4-260, die Abbildung 4-261 und die Abbildung 4-262 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

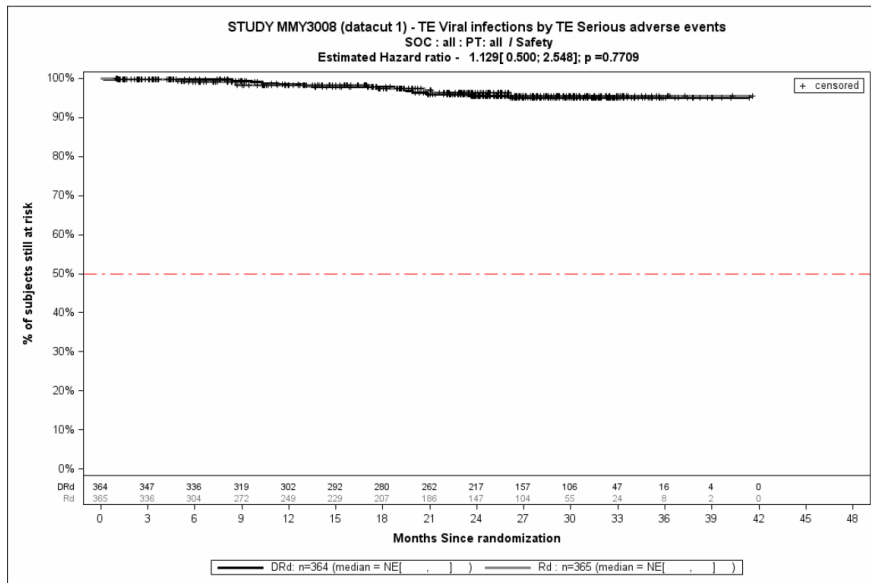
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

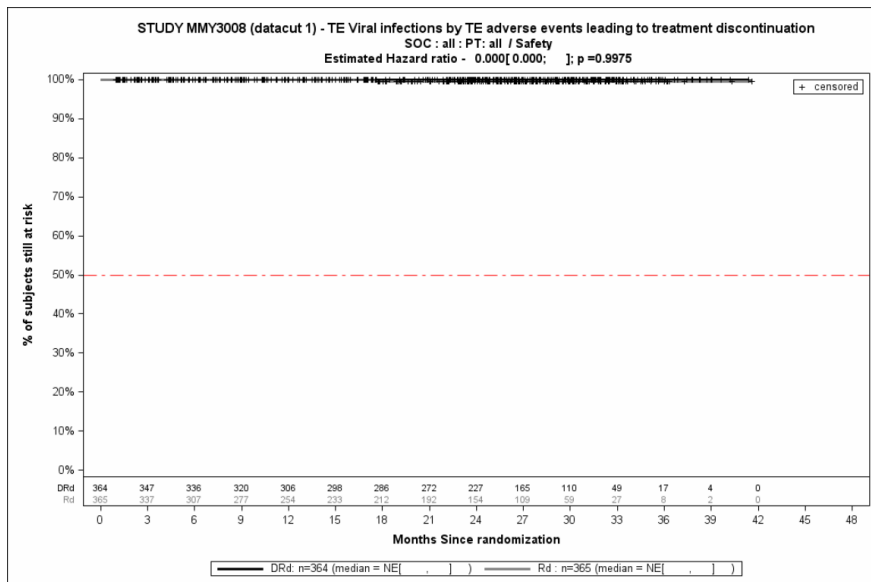
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Virusinfektion*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

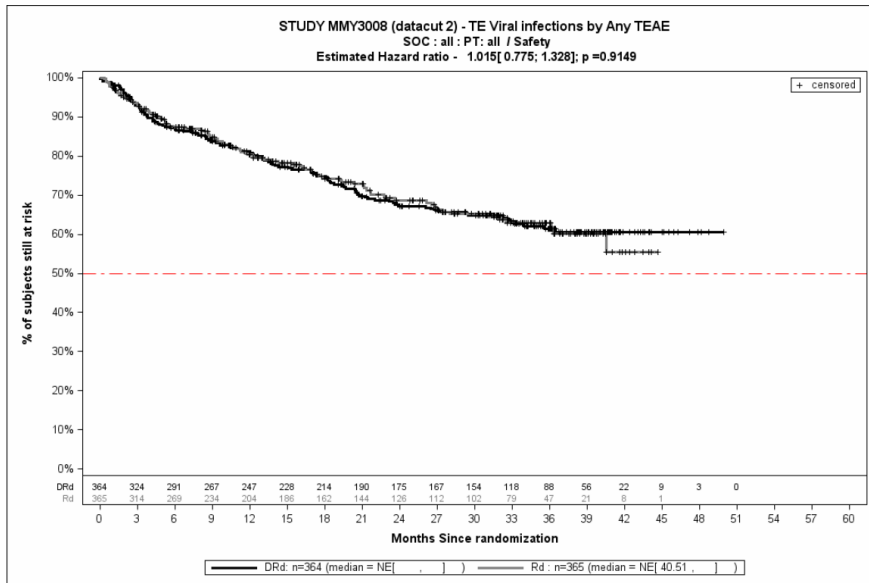
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

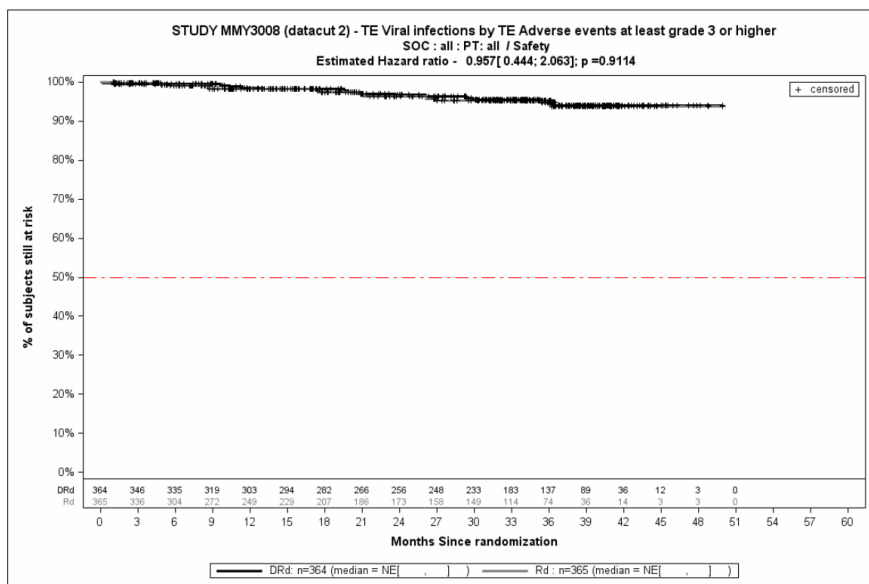
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

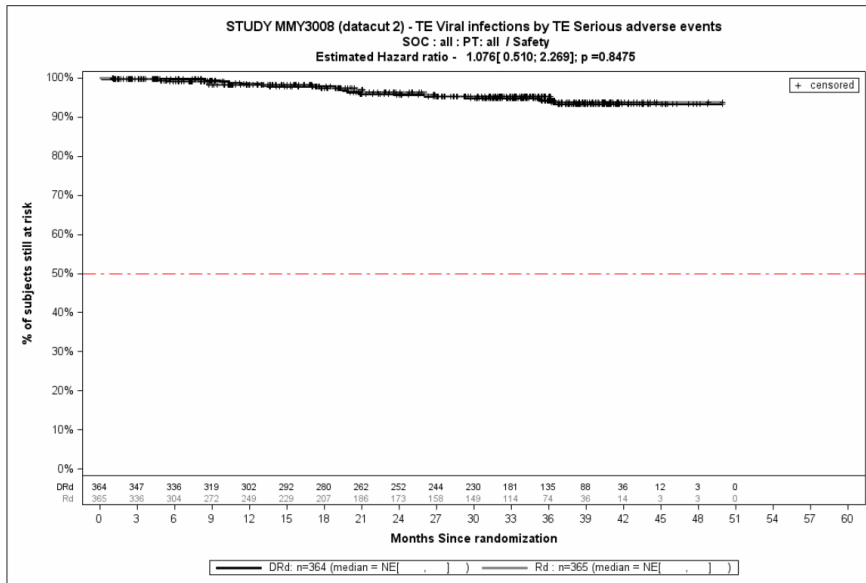
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

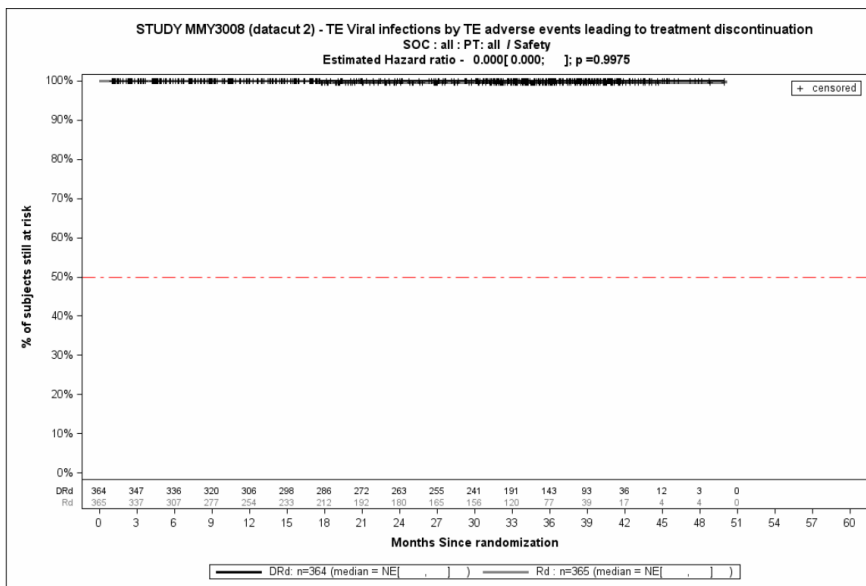
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – PT-Aggregation *Virusinfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT-Aggregation *Virusinfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – SMQ Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	107/364 (29,4 %)	NA [NA; NA]	96/365 (26,3 %)	NA [NA; NA]	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3787	1,12 [0,89; 1,41] p=0,3354	3,20 % [-3,30 %; 9,60 %] p=0,3348	0,94 [0,71; 1,24] p=0,6683
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,36; 1,59] p=0,5876	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4660	-1,10 % [-4,00 %; 1,80 %] p=0,4644	0,66 [0,32; 1,36] p=0,2610
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	14/364 (3,8 %)	NA [NA; NA]	17/365 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,39; 1,69] p=0,7194	0,83 [0,41; 1,64] p=0,5869	-0,80 % [-3,70 %; 2,10 %] p=0,5844	0,70 [0,34; 1,42] p=0,3180
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	121/364 (33,2 %)	NA [NA; NA]	101/365 (27,7 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,95; 1,80] p=0,1146	1,20 [0,97; 1,50] p=0,0975	5,60 % [-1,00 %; 12,20 %] p=0,0966	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9555

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

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	15/364 (4,1 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,39; 1,57] p=0,6077	0,79 [0,41; 1,54] p=0,4908	-1,10 % [-4,10 %; 2,00 %] p=0,4902	0,66 [0,33; 1,30] p=0,2274
Schwerwiegende UE								
MAIA	16/364 (4,4 %)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,42; 1,65] p=0,7303	0,84 [0,44; 1,61] p=0,6044	-0,80 % [-3,90 %; 2,30 %] p=0,6028	0,69 [0,35; 1,35] p=0,2823
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3104	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle TSFAE29 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 107 Ereignisse (29,4 %) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (26,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,71; 1,24]; p=0,6683).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (3,6 %) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (4,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,32; 1,36]; p=0,2610).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (3,8 %) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (4,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,34; 1,42]; p=0,3180).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3104).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 121 Ereignisse (33,2 %) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (27,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,77; 1,31]; p=0,9555).

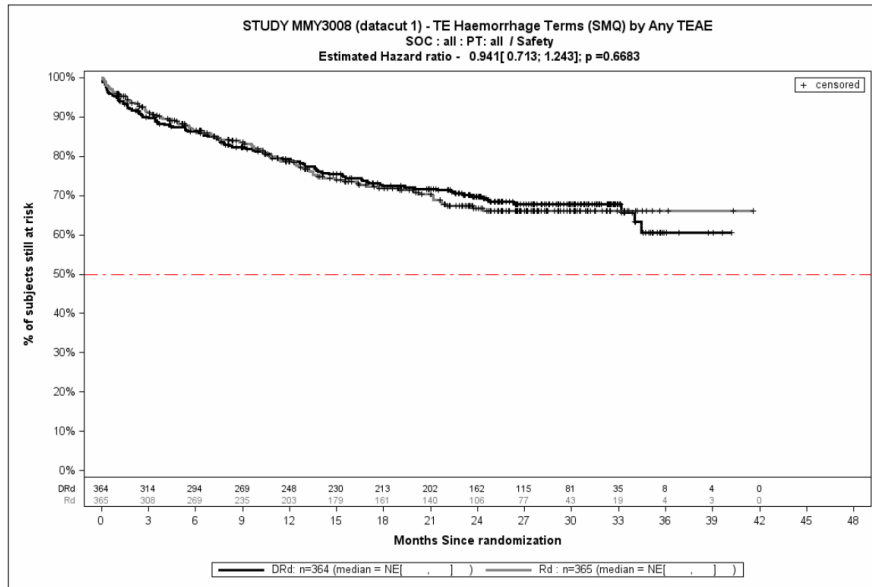
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (5,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des

Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,33; 1,30]; p=0,2274).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (4,4 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (5,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,35; 1,35]; p=0,2823).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3104).

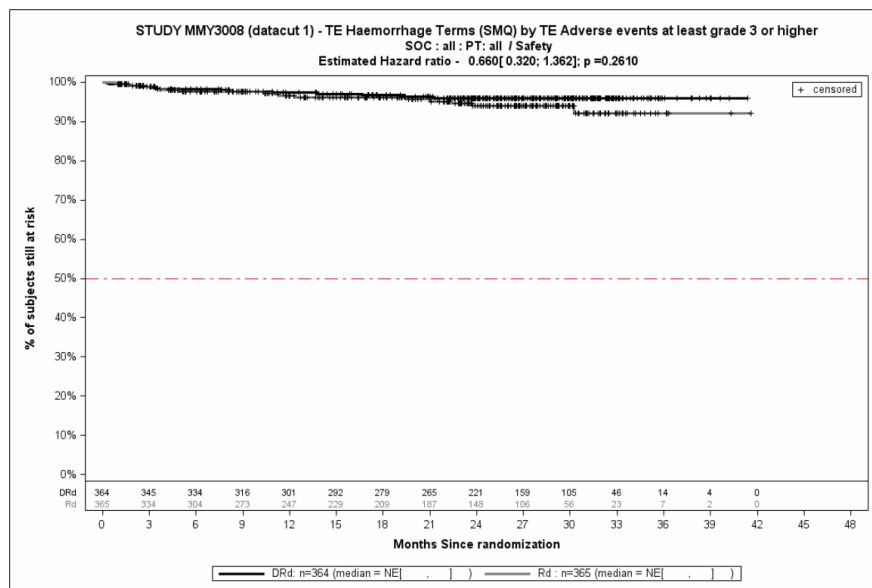
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-263, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-264, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE – SMQ Blutungen* in Abbildung 4-265 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-266. Die Abbildung 4-267, die Abbildung 4-268, die Abbildung 4-269 und die Abbildung 4-270 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

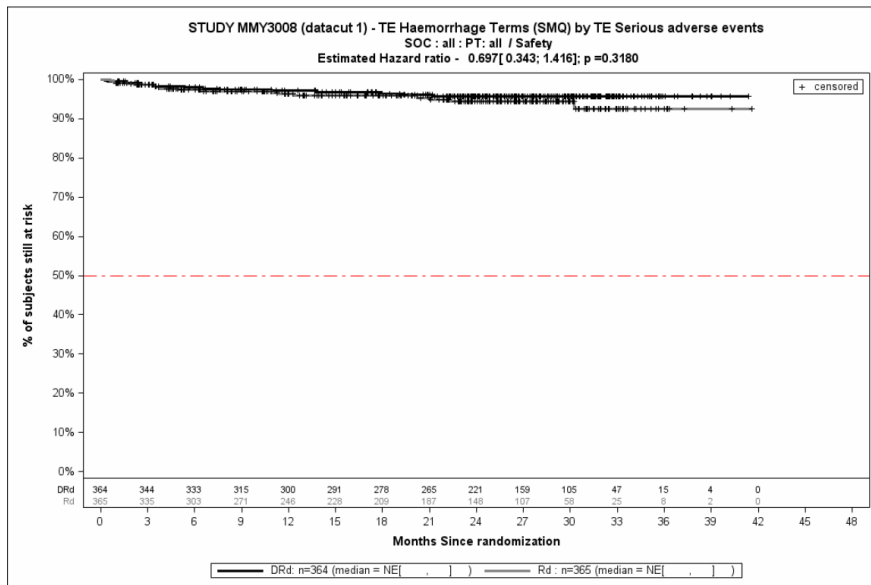
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

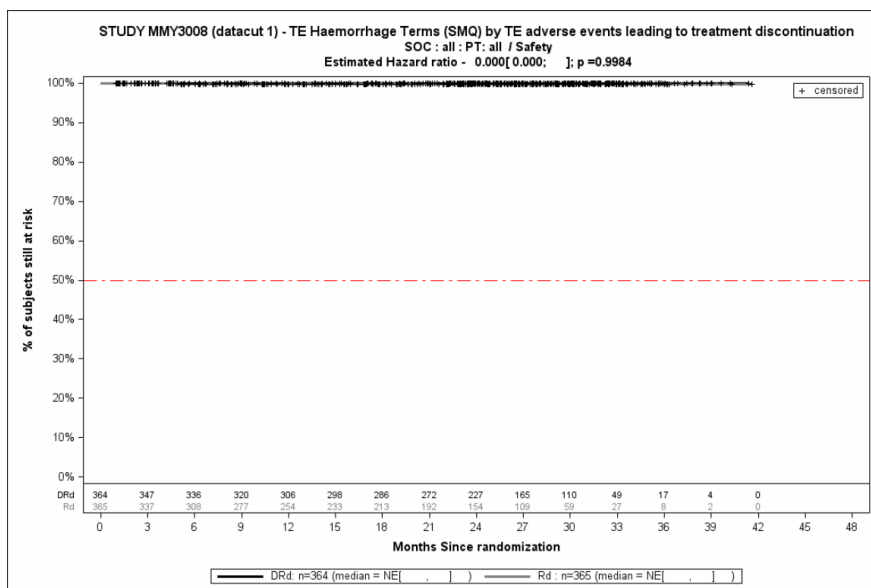
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

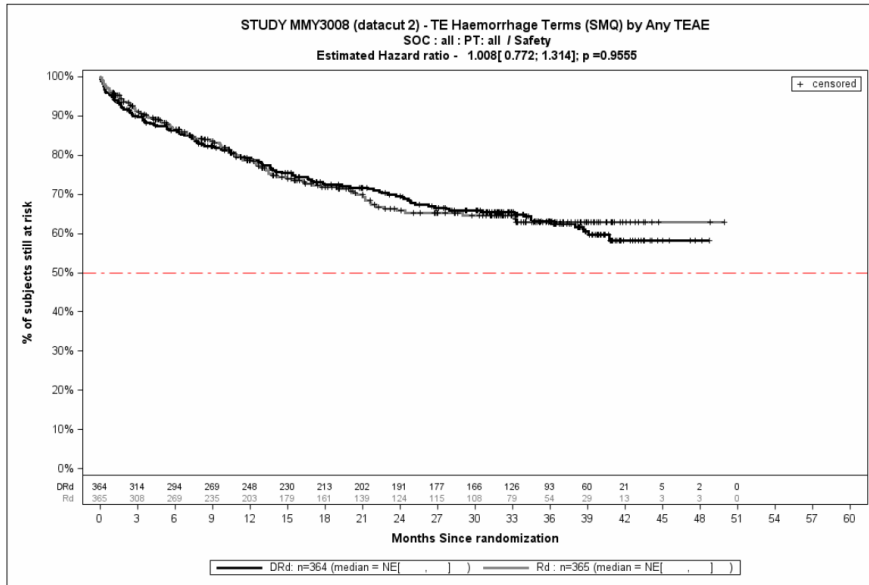
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

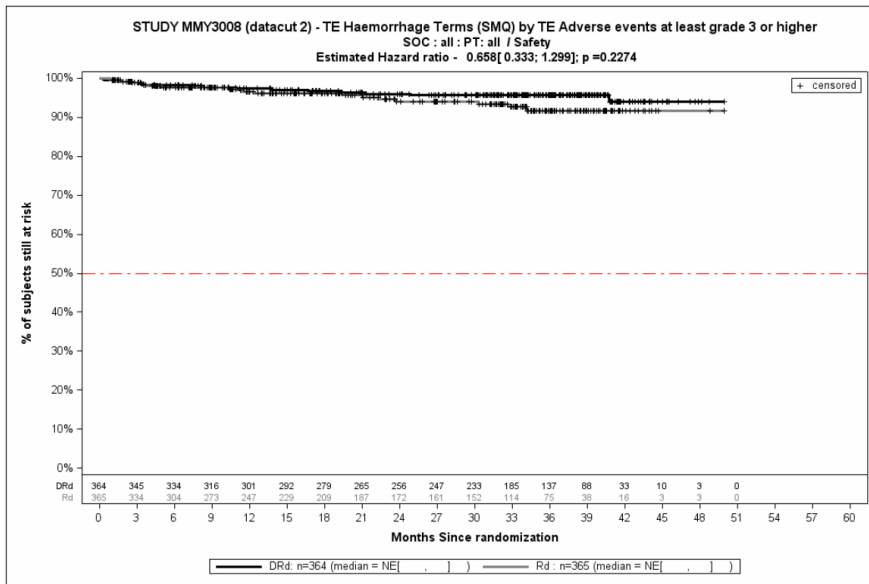
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

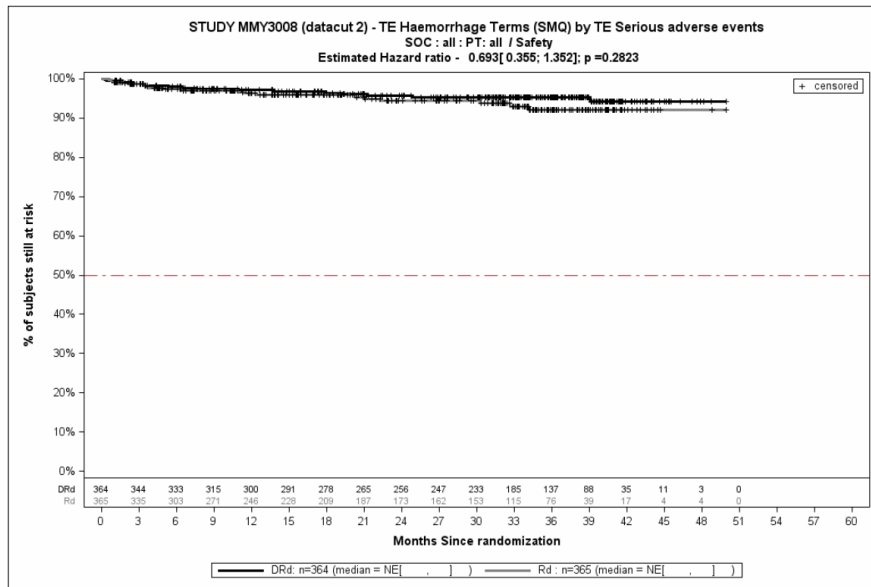
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

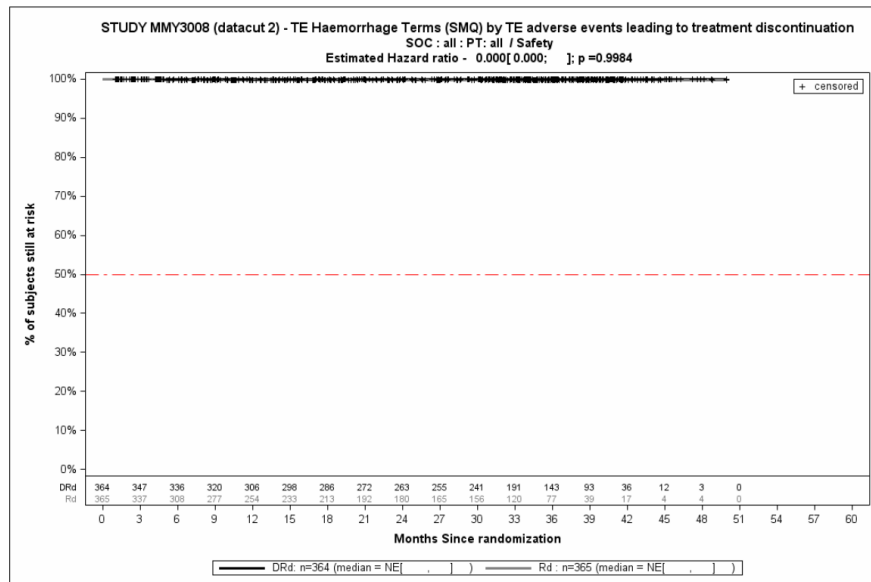
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse – Zytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - Zytopenie	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	273/364 (75,0 %)	1,58 [0,72; 2,33]	233/365 (63,8 %)	5,45 [3,75; 9,33]	1,73 [1,25; 2,40] p=0,0011	1,18 [1,07; 1,30] p=0,0008	11,30 % [4,70 %; 17,90 %] p=0,0007	1,40 [1,17; 1,67] p=0,0002
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	221/364 (60,7 %)	8,25 [2,56; 14,72]	189/365 (51,8 %)	14,06 [10,51; 24,74]	1,46 [1,09; 1,98] p=0,0149	1,17 [1,03; 1,33] p=0,0121	9,00 % [2,00 %; 16,10 %] p=0,0119	1,34 [1,10; 1,64] p=0,0031
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	17/364 (4,7 %)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0 %)	38,18 [38,18; NA]	0,77 [0,40; 1,47] p=0,5236	0,78 [0,42; 1,44] p=0,4221	-1,30 % [-4,60 %; 1,90 %] p=0,4219	0,74 [0,39; 1,40] p=0,3494
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,09; 2,70] p=0,6760	0,49 [0,09; 2,70] p=0,4047	-0,60 % [-1,90 %; 0,80 %] p=0,4066	0,43 [0,08; 2,37] p=0,3333
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	278/364 (76,4 %)	1,51 [0,72; 1,87]	238/365 (65,2 %)	5,45 [3,78; 9,33]	1,77 [1,27; 2,46] p=0,0009	1,17 [1,07; 1,29] p=0,0007	11,30 % [4,90 %; 17,80 %] p=0,0006	1,41 [1,18; 1,68] p=0,0001

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

UE von besonderem Interesse - Zytopenie	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	226/364 (62,1 %)	8,25 [2,56; 14,72]	191/365 (52,3 %)	14,06 [10,51; 25,07]	1,52 [1,12; 2,05] p=0,0076	1,19 [1,05; 1,35] p=0,0061	9,90 % [2,80 %; 16,90 %] p=0,0060	1,36 [1,12; 1,65] p=0,0020
Schwerwiegende UE								
MAIA	18/364 (4,9 %)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,43; 1,54] p=0,6386	0,82 [0,45; 1,51] p=0,5269	-1,10 % [-4,40 %; 2,20 %] p=0,5268	0,73 [0,39; 1,36] p=0,3165
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	3/364 (0,8 %)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,17; 3,32] p=0,9903	0,74 [0,17; 3,32] p=0,6955	-0,30 % [-1,70 %; 1,10 %] p=0,6968	0,62 [0,14; 2,79] p=0,5365

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 27 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie* im Behandlungsarm 273 Ereignisse (75,0 %) und im Kontrollarm 233 Ereignisse (63,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,73 [1,25; 2,40]; p=0,0011), das Relative Risiko (RR=1,18 [1,07; 1,30]; p=0,0008) und die Risikodifferenz (RD=11,30 % [4,70 %; 17,90 %]; p=0,0007) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,58 Monate im Behandlungsarm und 5,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,40 [1,17; 1,67]; p=0,0002).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie* im Behandlungsarm 221 Ereignisse (60,7 %) und im Kontrollarm 189 Ereignisse (51,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,46 [1,09; 1,98]; p=0,0149), das Relative Risiko (RR=1,17 [1,03; 1,33]; p=0,0121) und die Risikodifferenz (RD=9,00 % [2,00 %; 16,10 %]; p=0,0119) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,25 Monate im Behandlungsarm und 14,06 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,34 [1,10; 1,64]; p=0,0031).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (4,7 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (6,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 38,18 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,39; 1,40]; p=0,3494).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,5 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,08; 2,37]; p=0,3333).

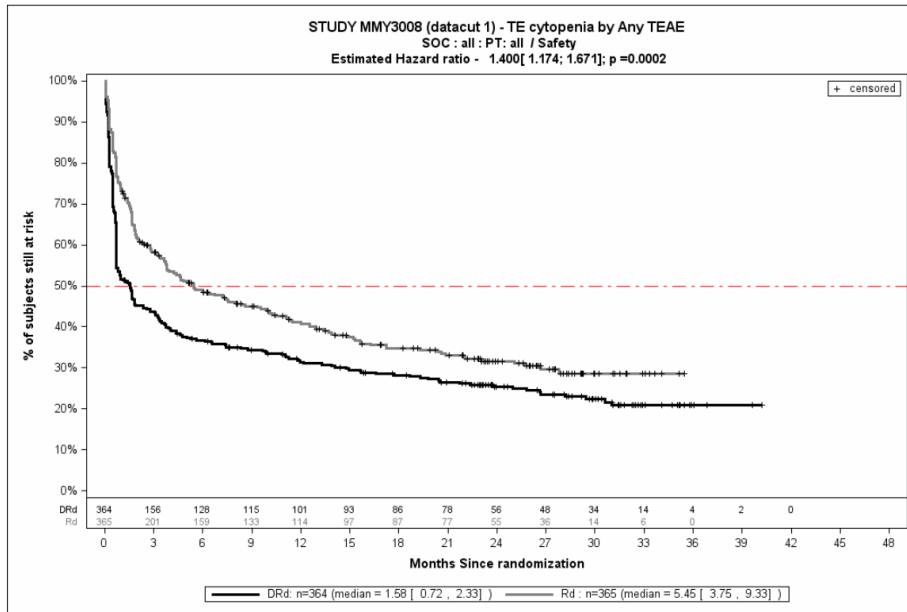
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie* im Behandlungsarm 278 Ereignisse (76,4 %) und im Kontrollarm 238 Ereignisse (65,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,77 [1,27; 2,46]; p=0,0009), das Relative Risiko (RR=1,17 [1,07; 1,29]; p=0,0007) und die Risikodifferenz (RD=11,30 % [4,90 %; 17,80 %]; p=0,0006) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,51 Monate im Behandlungsarm und 5,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,41 [1,18; 1,68]; p=0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie* im Behandlungsarm 226 Ereignisse (62,1 %) und im Kontrollarm 191 Ereignisse (52,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,52 [1,12; 2,05]; p=0,0076), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,05; 1,35]; p=0,0061) und die Risikodifferenz (RD=9,90 % [2,80 %; 16,90 %]; p=0,0060) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,25 Monate im Behandlungsarm und 14,06 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,36 [1,12; 1,65]; p=0,0020).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (4,9 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (6,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,39; 1,36]; p=0,3165).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,8 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,14; 2,79]; p=0,5365).

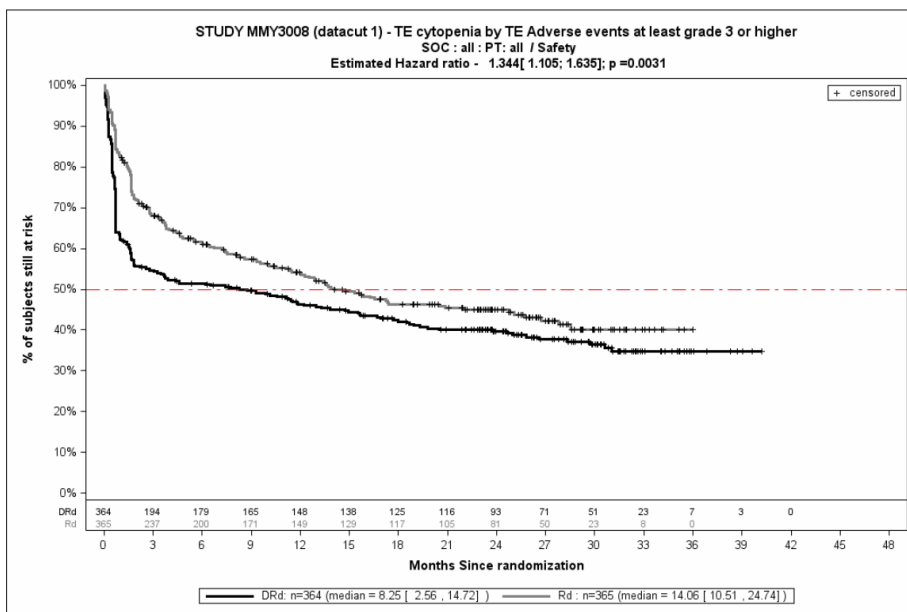
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie* in Abbildung 4-271, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie* in Abbildung 4-272, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie* in Abbildung 4-273 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie* in Abbildung 4-274. Die Abbildung 4-275, die Abbildung 4-276, die Abbildung 4-277 und die Abbildung 4-278 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

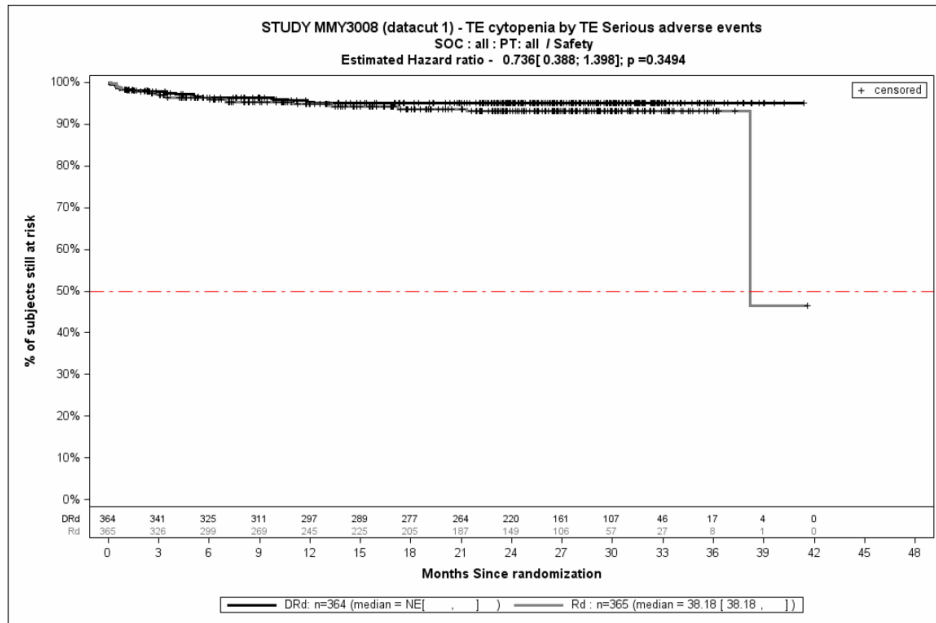
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

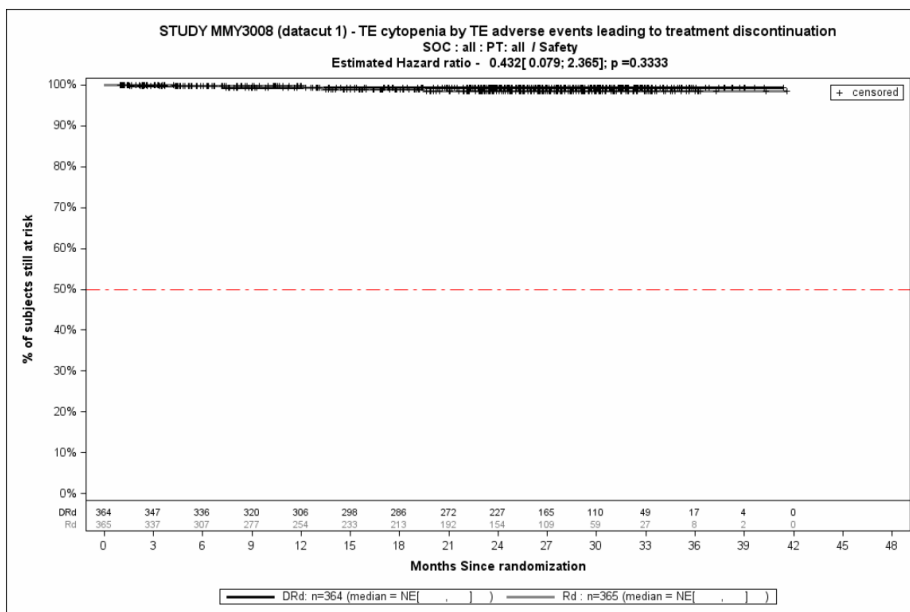
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Zytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

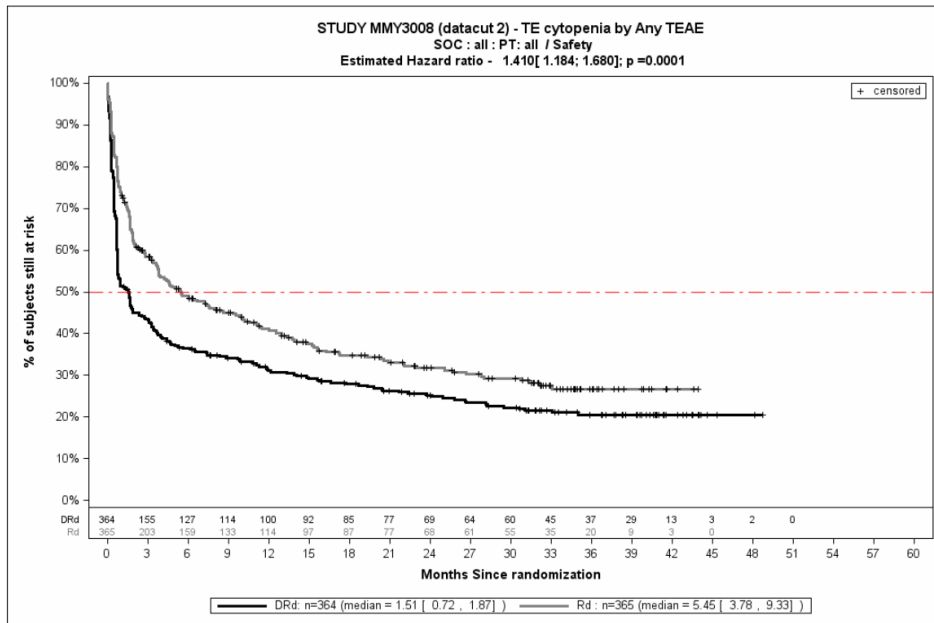
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

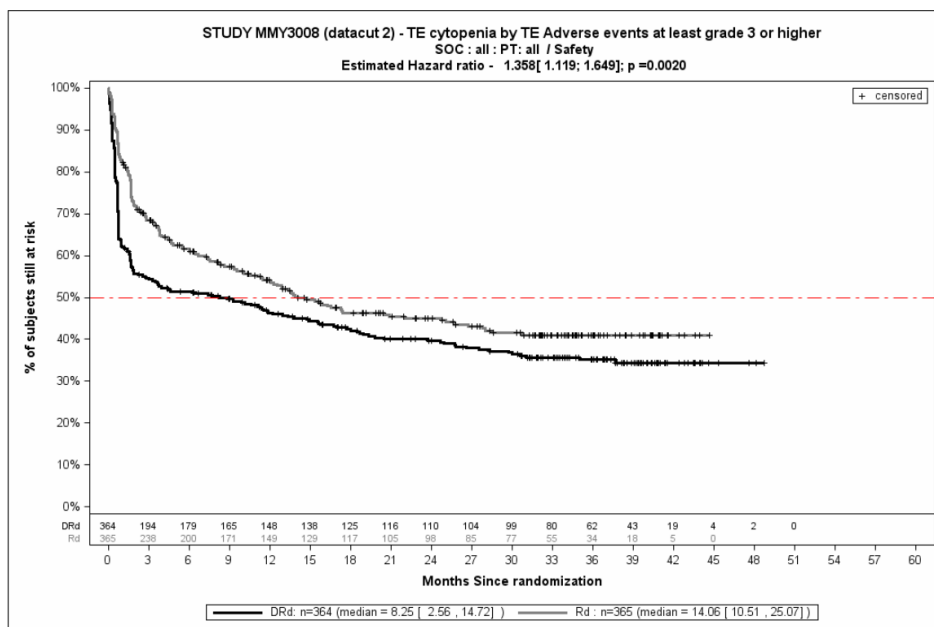
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

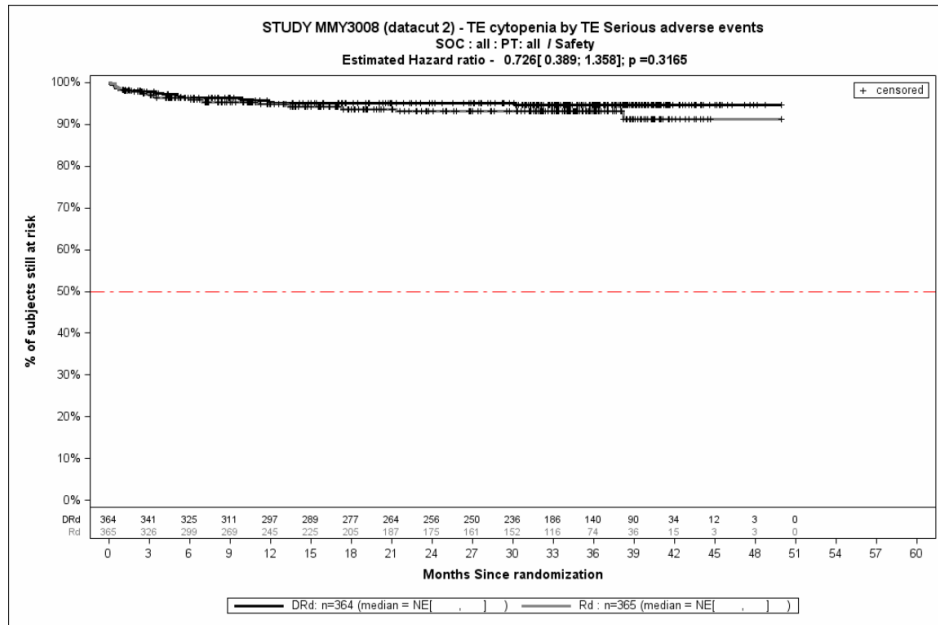
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

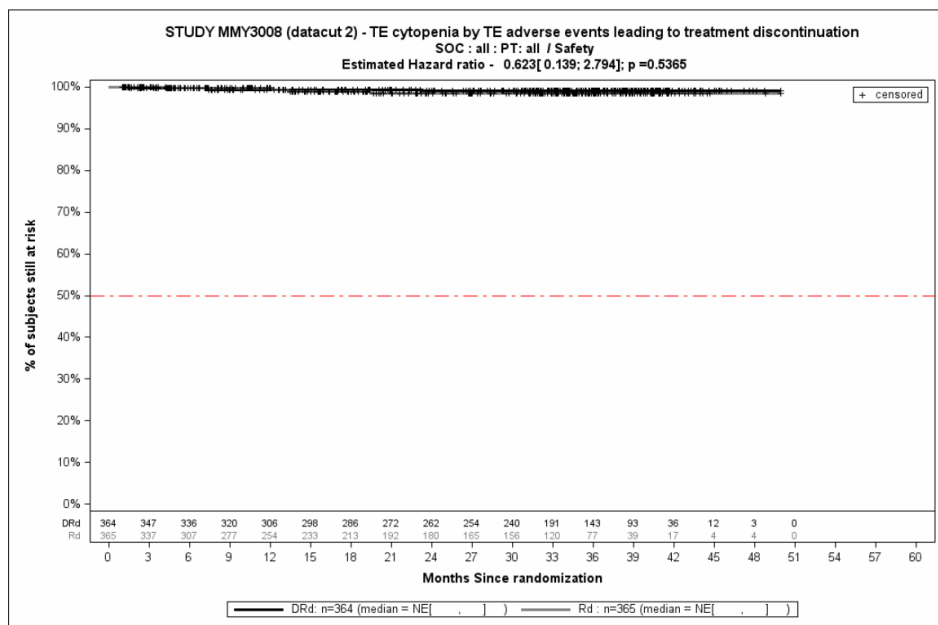
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Zytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – PT-Aggregation *Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Neutropenie</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	208/364 (57,1 %)	9,86 [3,71; 18,96]	156/365 (42,7 %)	27,63 [20,37; NA]	1,82 [1,35; 2,46] p<0,0001	1,34 [1,16; 1,55] p<0,0001	14,50 % [7,40 %; 21,60 %] p<0,0001	1,55 [1,26; 1,91] p<0,0001
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	183/364 (50,3 %)	23,75 [11,86; NA]	131/365 (35,9 %)	NA [28,35; NA]	1,84 [1,36; 2,48] p<0,0001	1,40 [1,19; 1,66] p<0,0001	14,50 % [7,40 %; 21,50 %] p<0,0001	1,57 [1,25; 1,97] p<0,0001
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	12/364 (3,3 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	38,18 [38,18; NA]	1,01 [0,45; 2,29] p=1,0000	1,01 [0,46; 2,23] p=0,9765	0,00 % [-2,50 %; 2,60 %] p=0,9764	1,01 [0,45; 2,30] p=0,9751
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,20] p=1,0000	1,00 [0,06; 16,46] p=0,9986	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9985	0,97 [0,06; 15,50] p=0,9822
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	215/364 (59,1 %)	9,33 [3,71; 16,92]	158/365 (43,3 %)	28,52 [20,37; NA]	1,93 [1,43; 2,61] p<0,0001	1,37 [1,18; 1,58] p<0,0001	15,90 % [8,80 %; 23,00 %] p<0,0001	1,59 [1,29; 1,95] p<0,0001

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Neutropenie</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	188/364 (51,6 %)	23,75 [11,86; NA]	131/365 (35,9 %)	NA [NA; NA]	1,94 [1,44; 2,62] p<0,0001	1,44 [1,22; 1,70] p<0,0001	15,80 % [8,80 %; 22,90 %] p<0,0001	1,62 [1,29; 2,03] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
MAIA	13/364 (3,6 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,49; 2,45] p=0,9788	1,10 [0,50; 2,38] p=0,8183	0,30 % [-2,30 %; 2,90 %] p=0,8178	0,97 [0,44; 2,13] p=0,9403
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,20] p=1,0000	1,00 [0,06; 16,46] p=0,9986	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9985	0,97 [0,06; 15,50] p=0,9822
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 27 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 208 Ereignisse (57,1 %) und im Kontrollarm 156 Ereignisse (42,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,82 [1,35; 2,46]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,16; 1,55]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=14,50 % [7,40 %; 21,60 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,86 Monate im Behandlungsarm und 27,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,55 [1,26; 1,91]; $p<0,0001$).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 183 Ereignisse (50,3 %) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,84 [1,36; 2,48]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,40 [1,19; 1,66]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=14,50 % [7,40 %; 21,50 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,75 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,57 [1,25; 1,97]; $p<0,0001$).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (3,3 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 38,18 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,45; 2,30]; $p=0,9751$).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,50]; $p=0,9822$).

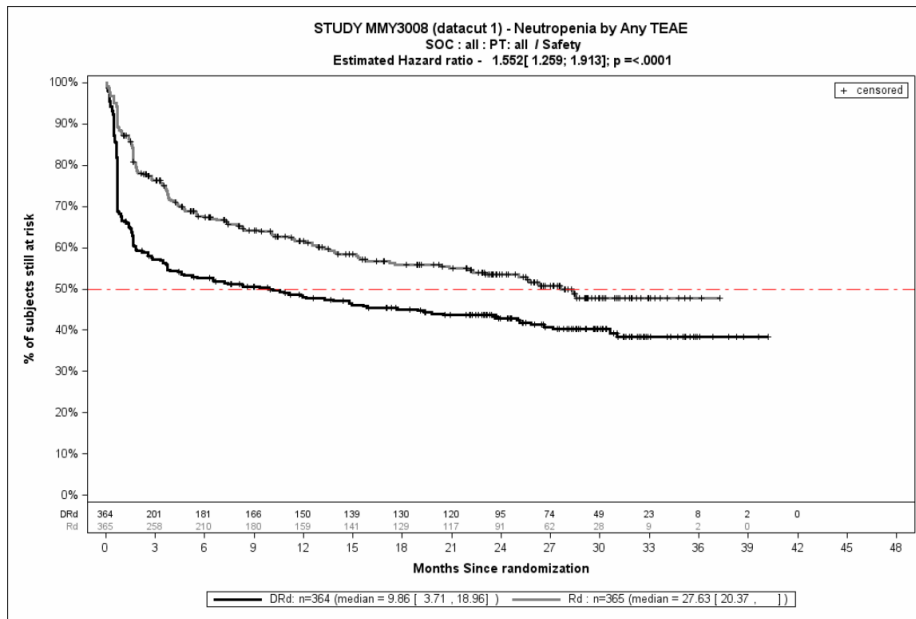
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 215 Ereignisse (59,1 %) und im Kontrollarm 158 Ereignisse (43,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,93 [1,43; 2,61]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,37 [1,18; 1,58]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=15,90 % [8,80 %; 23,00 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,33 Monate im Behandlungsarm und 28,52 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,59 [1,29; 1,95]; $p<0,0001$).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 188 Ereignisse (51,6 %) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,94 [1,44; 2,62]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,44 [1,22; 1,70]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=15,80 % [8,80 %; 22,90 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,75 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,62 [1,29; 2,03]; $p < 0,0001$).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (3,6 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,44; 2,13]; $p = 0,9403$).

Zum 2. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,50]; $p = 0,9822$).

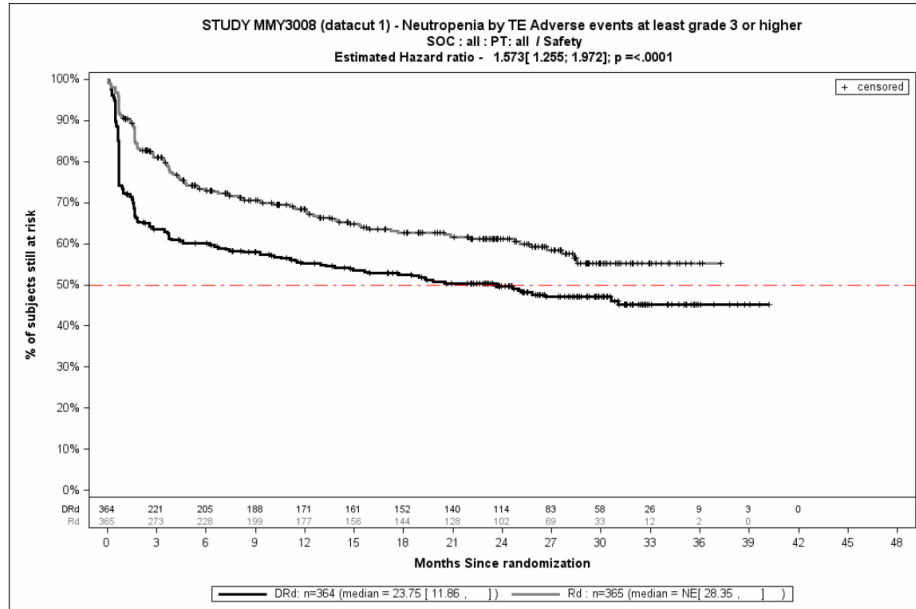
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-279, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-280, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-281 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Neutropenie* in Abbildung 4-282. Die Abbildung 4-283, die Abbildung 4-284, die Abbildung 4-285 und die Abbildung 4-286 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

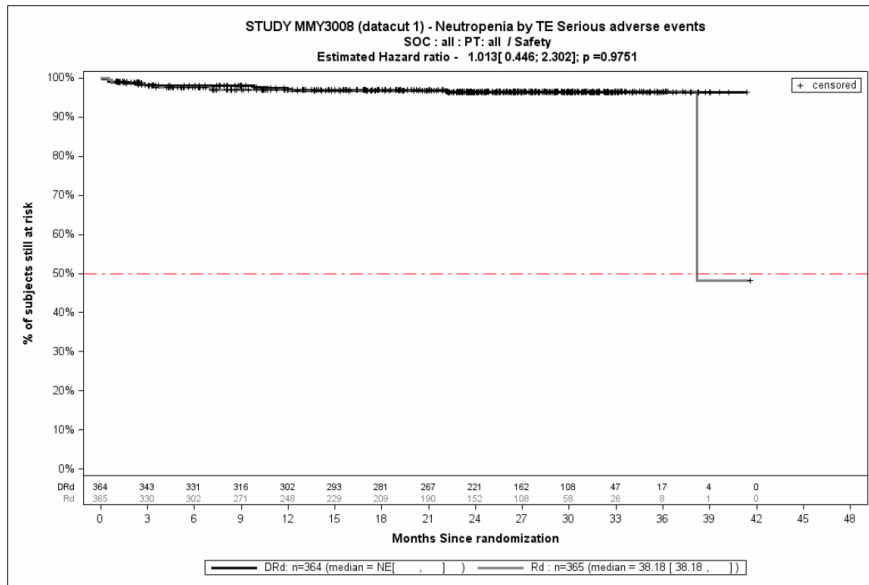
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

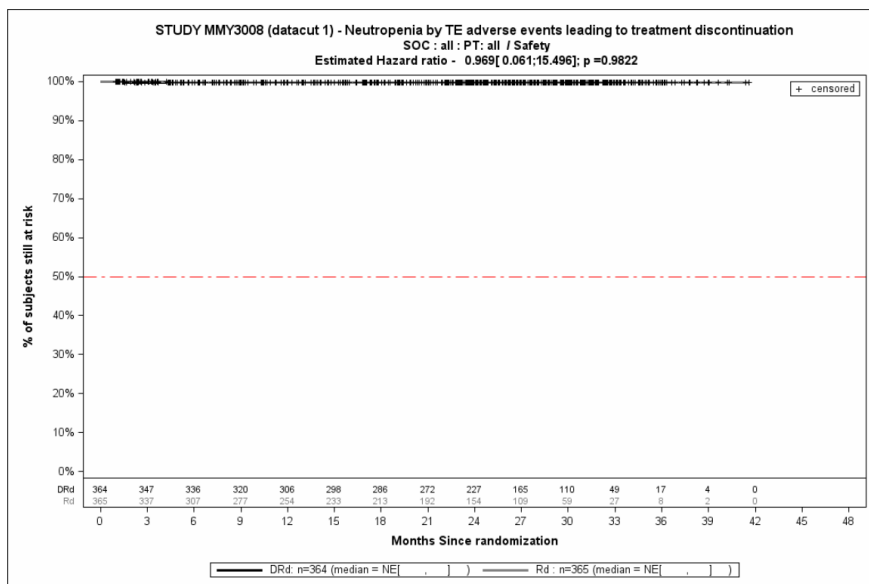
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

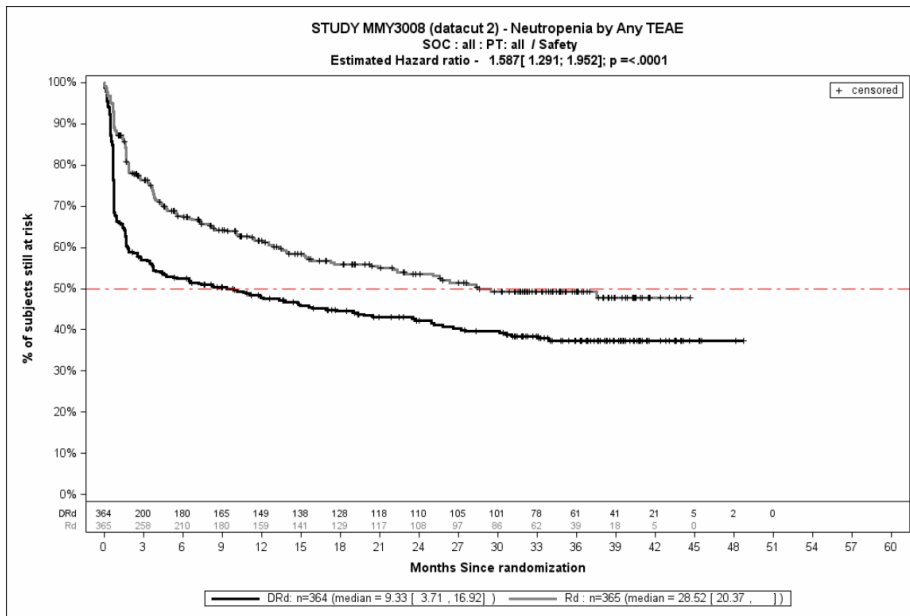
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

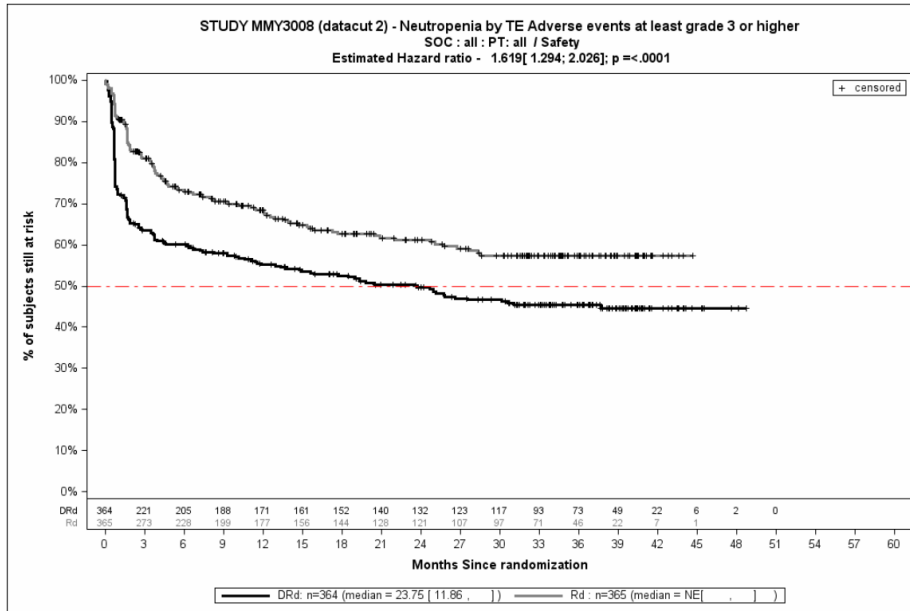
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT-Aggregation *Neutropenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

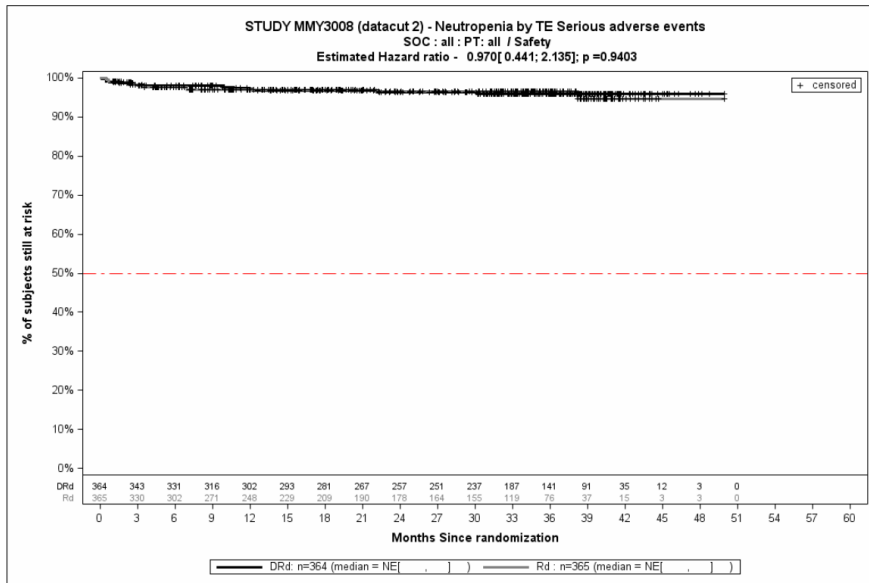
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

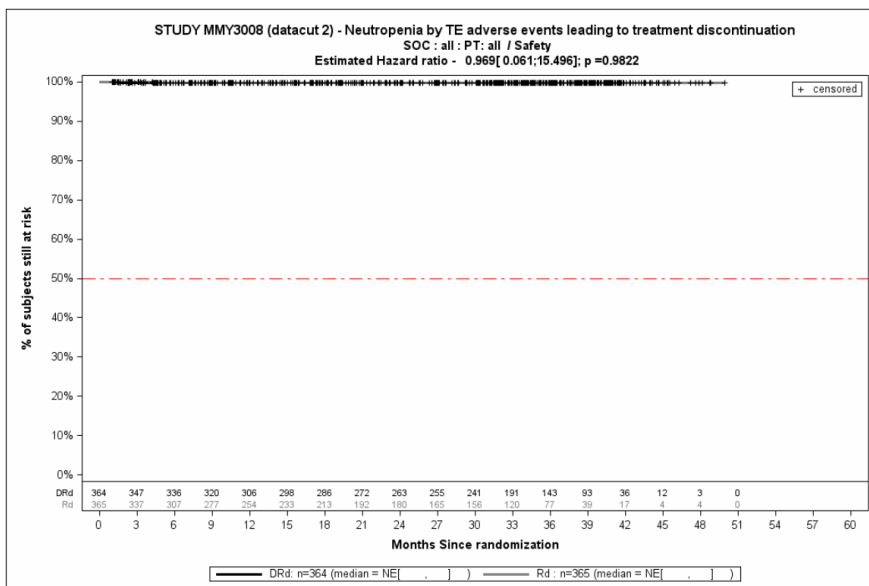
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT-Aggregation *Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – PT-Aggregation *Thrombozytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	68/364 (18,7 %)	NA [NA; NA]	69/365 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	1,00 [0,74; 1,34] p=0,9864	0,00 % [-5,60 %; 5,50 %] p=0,9864	0,95 [0,68; 1,33] p=0,7581
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	27/364 (7,4 %)	NA [NA; NA]	32/365 (8,8 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,49; 1,45] p=0,6228	0,86 [0,53; 1,39] p=0,5287	-1,30 % [-5,10 %; 2,60 %] p=0,5279	0,75 [0,45; 1,26] p=0,2789
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1549	NA [NA; NA] NA
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	1/364 (0,3 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,05; 5,43] p=0,9905	0,50 [0,05; 5,40] p=0,5550	-0,30 % [-1,20 %; 0,70 %] p=0,5573	0,40 [0,04; 4,47] p=0,4603
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	74/364 (20,3 %)	NA [NA; NA]	71/365 (19,5 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,74; 1,56] p=0,7859	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7140	1,10 % [-4,60 %; 6,70 %] p=0,7132	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8566

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	29/364 (8,0 %)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,52; 1,49] p=0,7270	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6285	-1,00 % [-5,00 %; 3,00 %] p=0,6279	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2802
Schwerwiegende UE								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %] p=0,1549	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	2/364 (0,5 %)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,00] p=1,0000	0,99 [0,14; 6,97] p=0,9924	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9924	0,77 [0,11; 5,47] p=0,7920
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 27 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (18,7 %) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (18,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,68; 1,33]; p=0,7581).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (7,4 %) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (8,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,45; 1,26]; p=0,2789).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,5 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %]; p=0,1549).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 1 Ereignisse (0,3 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,04; 4,47]; p=0,4603).

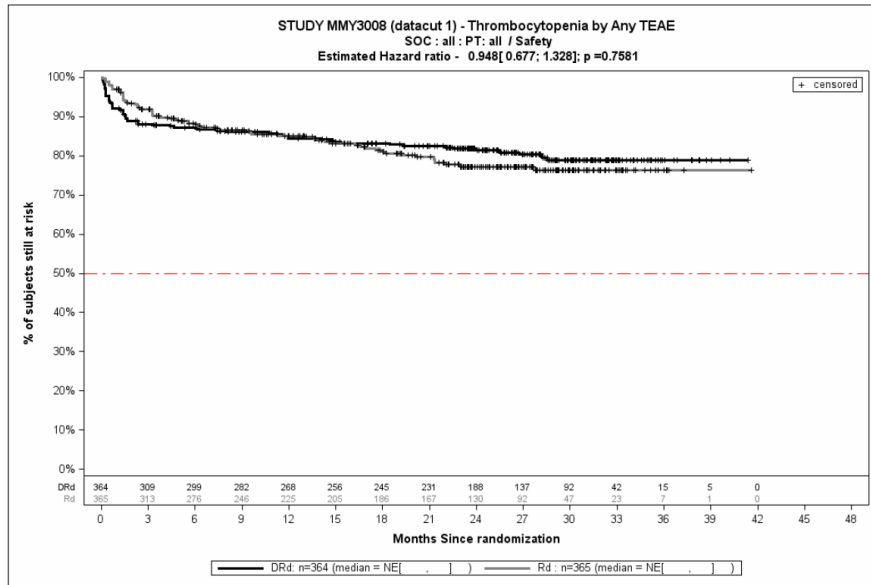
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (20,3 %) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (19,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,70; 1,35]; p=0,8566).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (8,0 %) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (9,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,46; 1,25]; p=0,2802).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,5 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,60 % [-1,30 %; 0,20 %]; p=0,1549).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,5 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,11; 5,47]; p=0,7920).

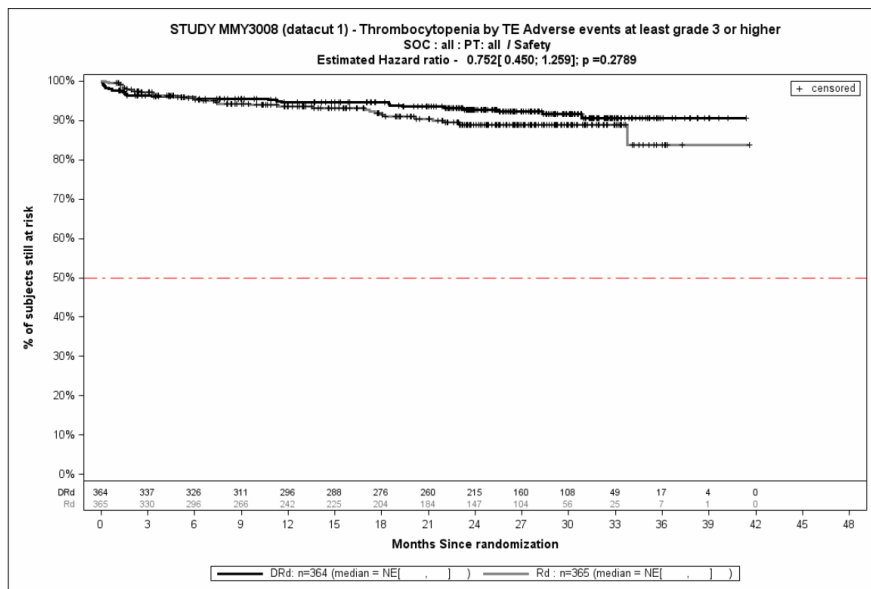
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-287, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-288, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-289 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in Abbildung 4-290. Die Abbildung 4-291, die Abbildung 4-292, die Abbildung 4-293 und die Abbildung 4-294 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

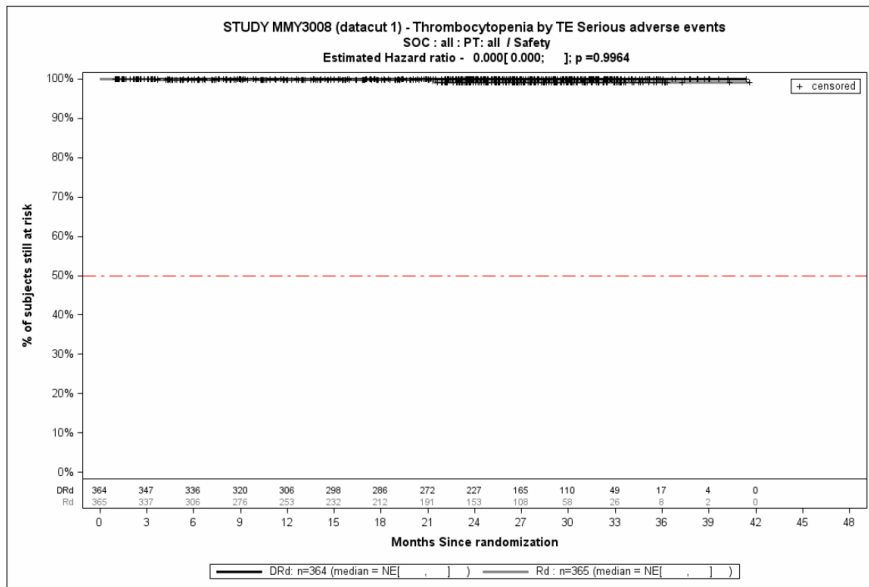
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

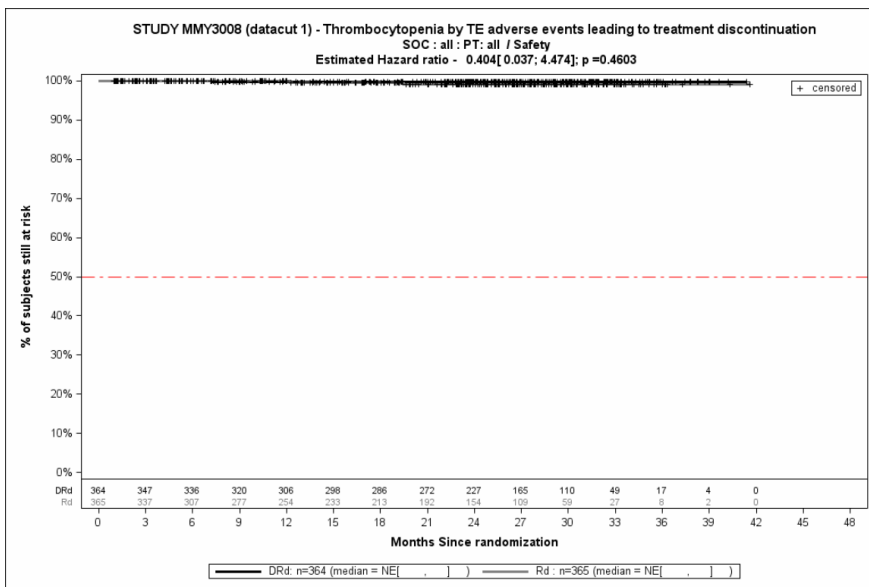
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

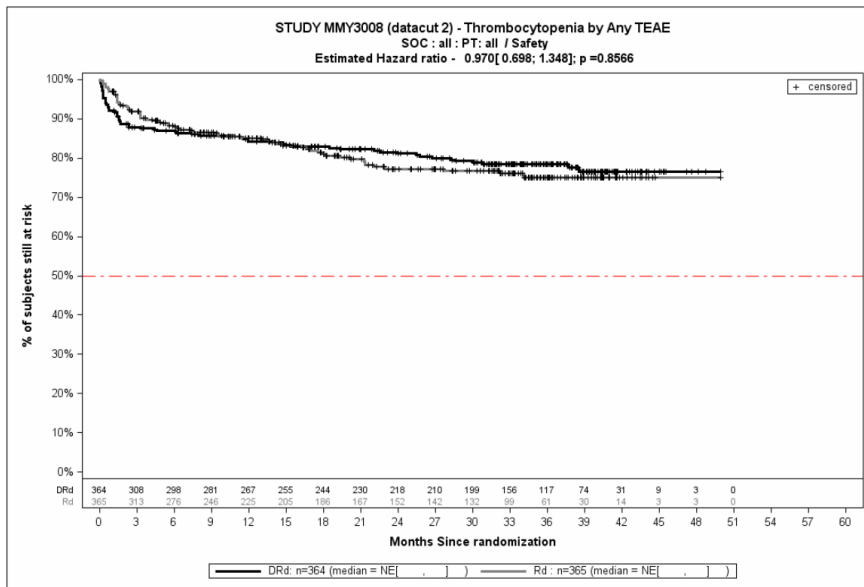
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

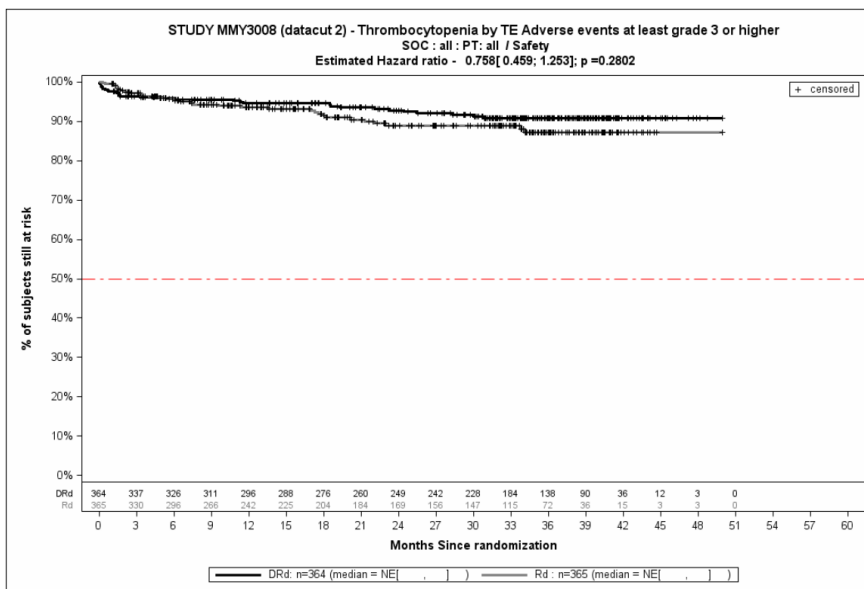
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

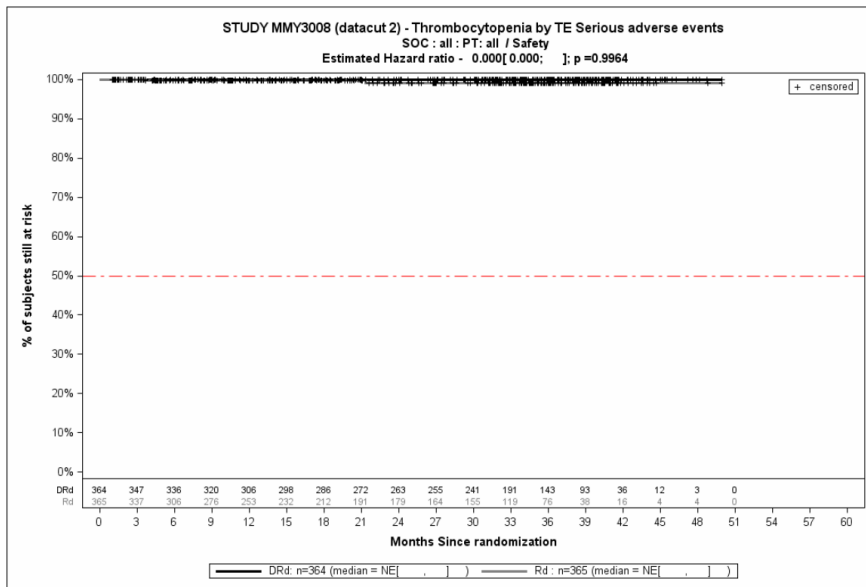
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

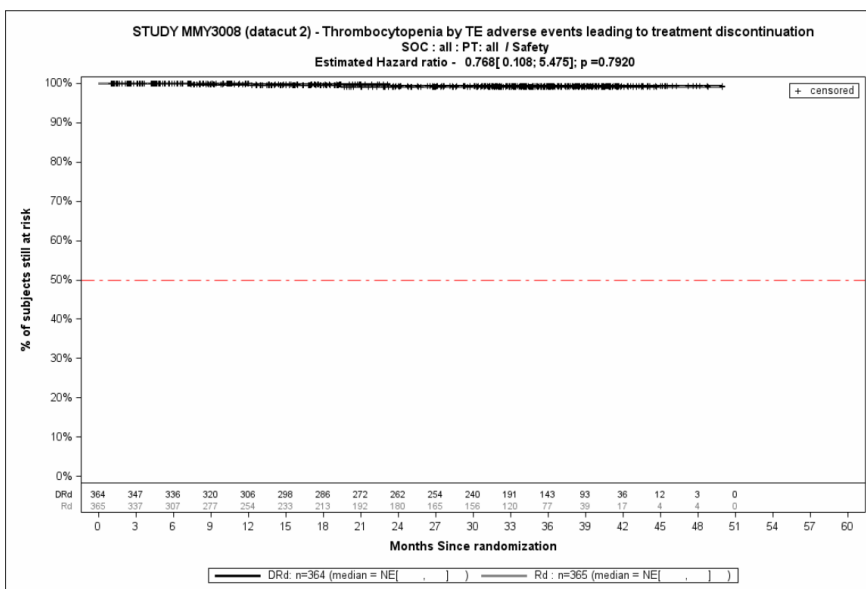
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – PT-Aggregation *Anämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Anämie</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	127/364 (34,9 %)	NA [NA; NA]	139/365 (38,1 %)	NA [26,68; NA]	0,87 [0,64; 1,18] p=0,4142	0,92 [0,76; 1,11] p=0,3717	-3,20 % [-10,10 %; 3,80 %] p=0,3708	0,81 [0,63; 1,03] p=0,0812
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	43/364 (11,8 %)	NA [NA; NA]	72/365 (19,7 %)	NA [NA; NA]	0,54 [0,36; 0,82] p=0,0044	0,60 [0,42; 0,85] p=0,0033	-7,90 % [-13,10 %; -2,70 %] p=0,0030	0,52 [0,35; 0,76] p=0,0007
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,32] p=0,2270	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1487	-1,70 % [-3,90 %; 0,60 %] p=0,1465	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0936
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	135/364 (37,1 %)	NA [41,66; NA]	144/365 (39,5 %)	NA [28,02; NA]	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5661	0,94 [0,78; 1,13] p=0,5155	-2,30 % [-9,30 %; 4,70 %] p=0,5144	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0872

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Anämie</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	49/364 (13,5 %)	NA [NA; NA]	75/365 (20,5 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,40; 0,89] p=0,0138	0,66 [0,47; 0,91] p=0,0106	-7,00 % [-12,40 %; -1,70 %] p=0,0100	0,54 [0,38; 0,78] p=0,0009
Schwerwiegende UE								
MAIA	6/364 (1,6 %)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,32] p=0,2270	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1487	-1,70 % [-3,90 %; 0,60 %] p=0,1465	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0932
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 27 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 127 Ereignisse (34,9 %) und im Kontrollarm 139 Ereignisse (38,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,63; 1,03]; p=0,0812).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (11,8 %) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (19,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,54 [0,36; 0,82]; p=0,0044), das Relative Risiko (RR=0,60 [0,42; 0,85]; p=0,0033) und die Risikodifferenz (RD=-7,90 % [-13,10 %; -2,70 %]; p=0,0030) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,52 [0,35; 0,76]; p=0,0007).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,16; 1,15]; p=0,0936).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3140).

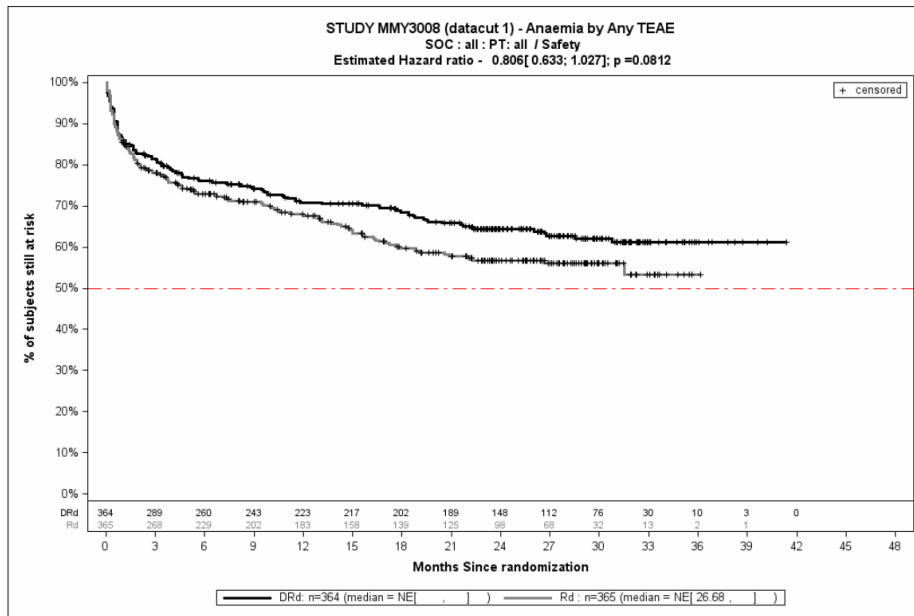
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 135 Ereignisse (37,1 %) und im Kontrollarm 144 Ereignisse (39,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,64; 1,03]; p=0,0872).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (13,5 %) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (20,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,60 [0,40; 0,89]; p=0,0138), das Relative Risiko (RR=0,66 [0,47; 0,91]; p=0,0106) und die Risikodifferenz (RD=-7,00 % [-12,40 %; -1,70 %]; p=0,0100) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,54 [0,38; 0,78]; p=0,0009).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,16; 1,15]; p=0,0932).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3140).

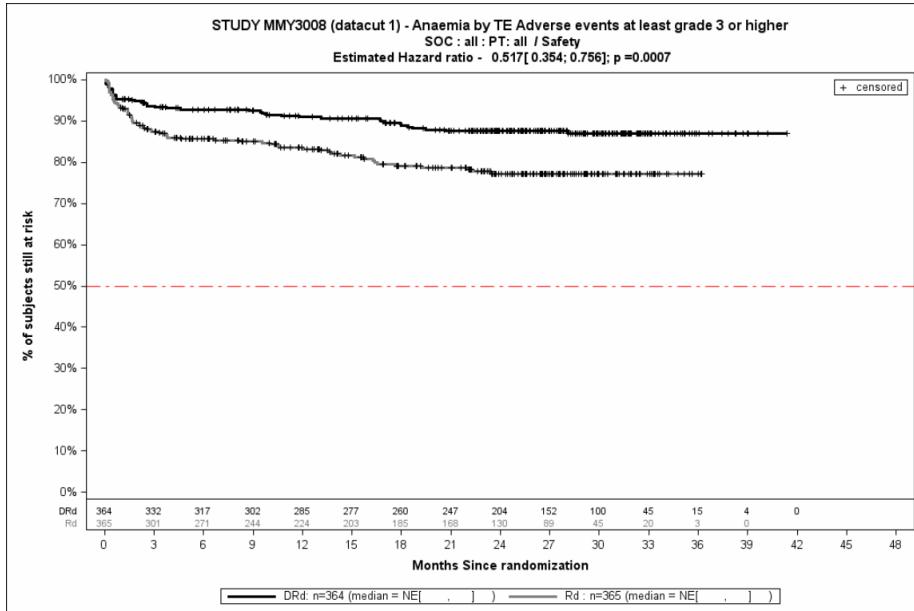
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-295, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-296, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-297 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Anämie* in Abbildung 4-298. Die Abbildung 4-299, die Abbildung 4-300, die Abbildung 4-301 und die Abbildung 4-302 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

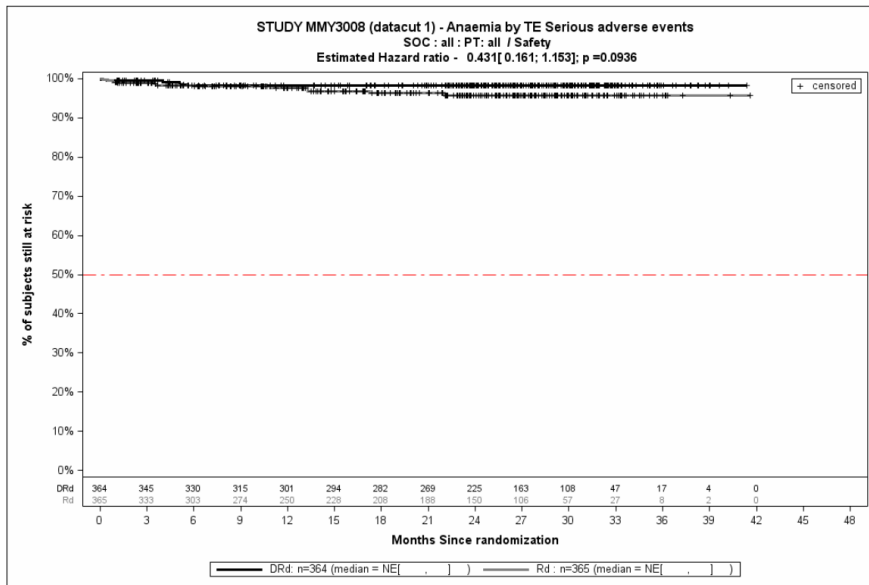
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

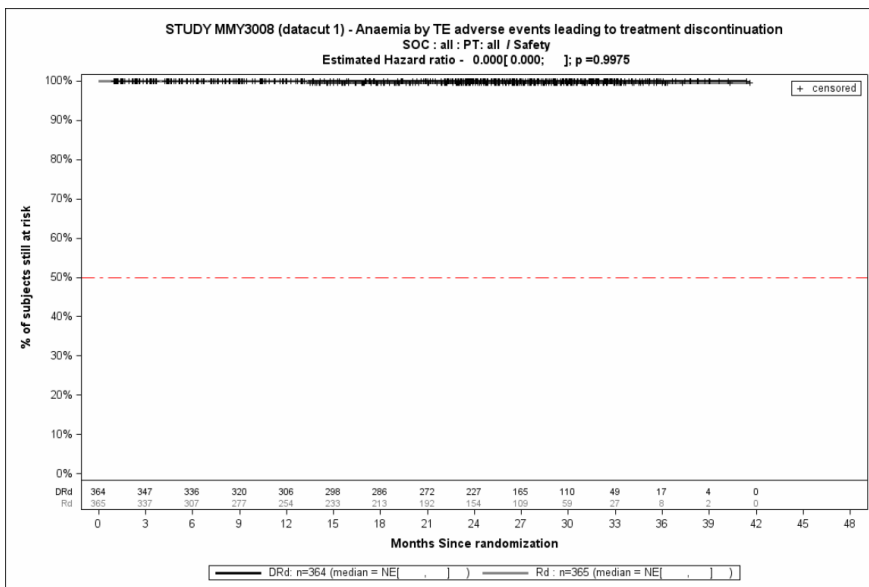
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

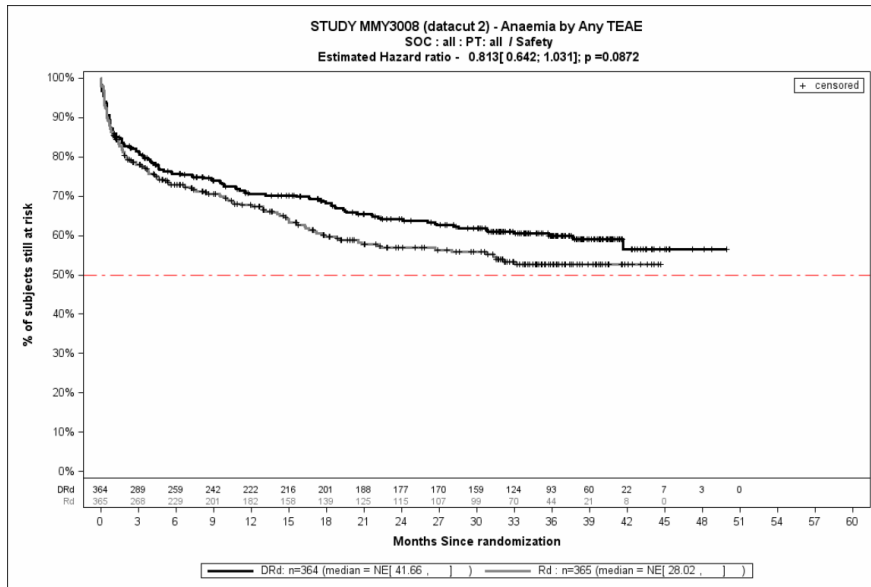
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

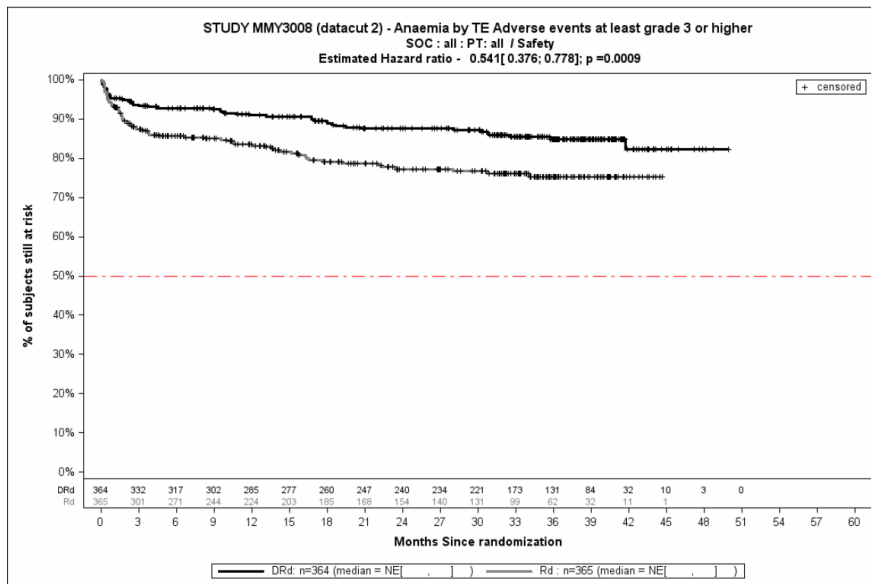
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

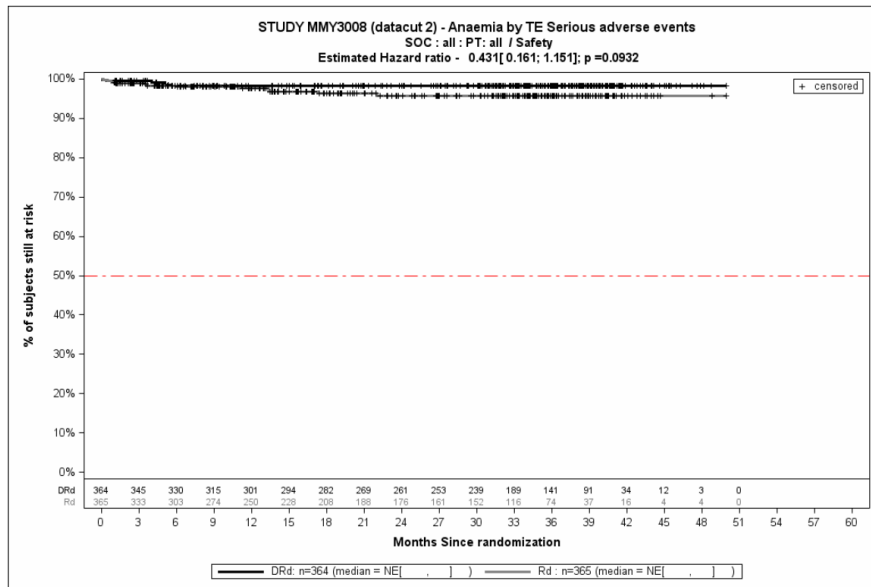
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

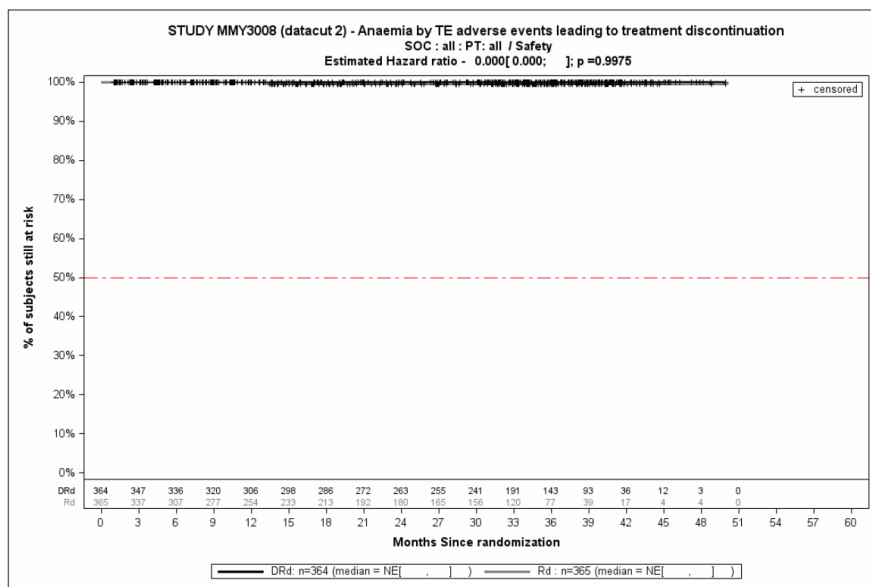
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – PT-Aggregation *Lymphopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	66/364 (18,1 %)	NA [NA; NA]	45/365 (12,3 %)	NA [NA; NA]	1,59 [1,05; 2,42] p=0,0348	1,47 [1,04; 2,08] p=0,0272	5,80 % [0,70 %; 11,00 %] p=0,0261	1,47 [1,00; 2,14] p=0,0489
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
MAIA	55/364 (15,1 %)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,96; 2,34] p=0,0894	1,42 [0,97; 2,07] p=0,0708	4,40 % [-0,40 %; 9,30 %] p=0,0701	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1097
<i>Schwerwiegende UE</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	68/364 (18,7 %)	NA [NA; NA]	46/365 (12,6 %)	NA [NA; NA]	1,61 [1,07; 2,44] p=0,0282	1,49 [1,06; 2,09] p=0,0220	6,10 % [0,90 %; 11,30 %] p=0,0210	1,45 [1,00; 2,12] p=0,0511

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Lymphopenie</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
MAIA	56/364 (15,4 %)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,99; 2,39] p=0,0715	1,44 [0,99; 2,10] p=0,0563	4,70 % [-0,10 %; 9,60 %] p=0,0556	1,41 [0,94; 2,13] p=0,1007
Schwerwiegende UE								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen								
MAIA	0/364 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 27 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (18,1 %) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (12,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,59 [1,05; 2,42]; p=0,0348), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,04; 2,08]; p=0,0272) und die Risikodifferenz (RD=5,80 % [0,70 %; 11,00 %]; p=0,0261) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,47 [1,00; 2,14]; p=0,0489).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 55 Ereignisse (15,1 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (10,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [0,93; 2,11]; p=0,1097).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

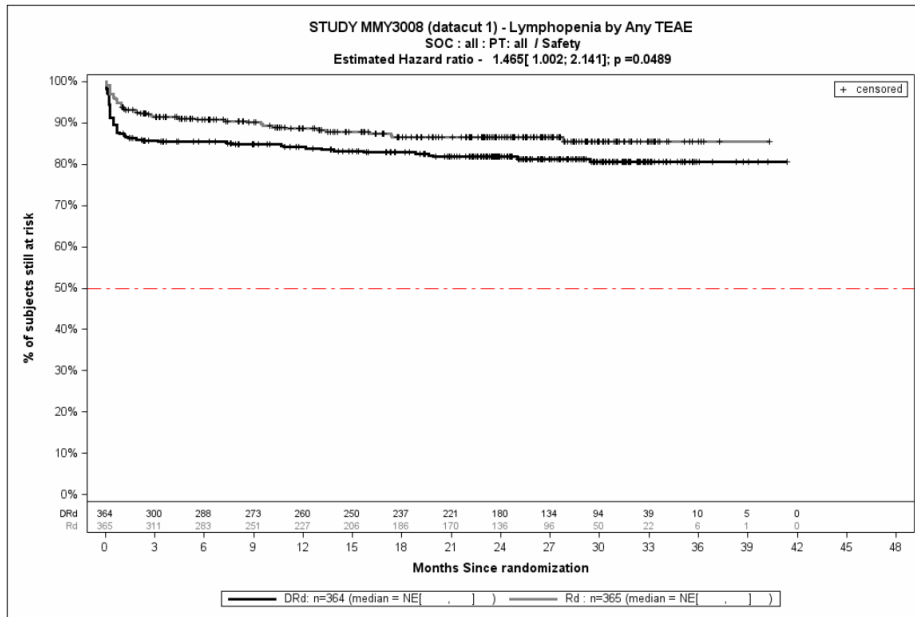
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (18,7 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (12,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,61 [1,07; 2,44]; p=0,0282), das Relative Risiko (RR=1,49 [1,06; 2,09]; p=0,0220) und die Risikodifferenz (RD=6,10 % [0,90 %; 11,30 %]; p=0,0210) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [1,00; 2,12]; p=0,0511).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (15,4 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (10,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,41 [0,94; 2,13]; p=0,1007).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

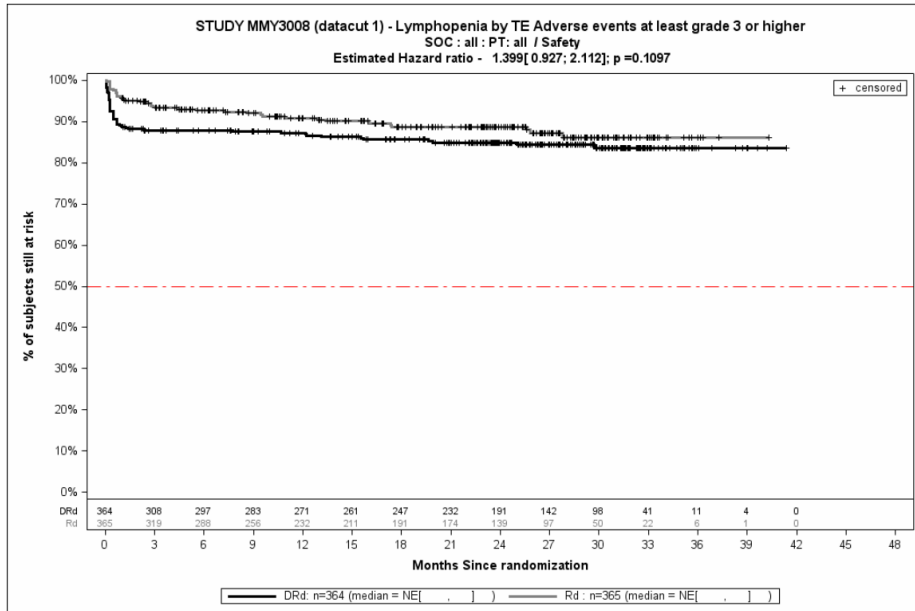
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie* in Abbildung 4-303 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Lymphopenie* in Abbildung 4-304. Die Abbildung 4-305 und die Abbildung 4-306 zeigen die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt. Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Lymphopenie* und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Lymphopenie* können keine Kaplan-Meier-Kurven erstellt werden, da sowohl zum 1. Datenschnitt als auch zum 2. Datenschnitt keine Ereignisse vorliegen.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

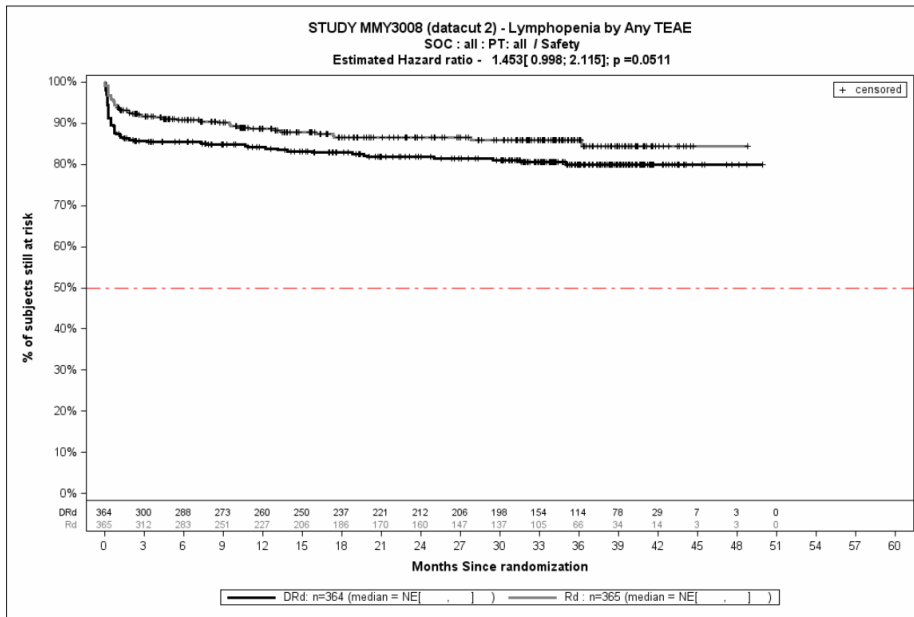
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

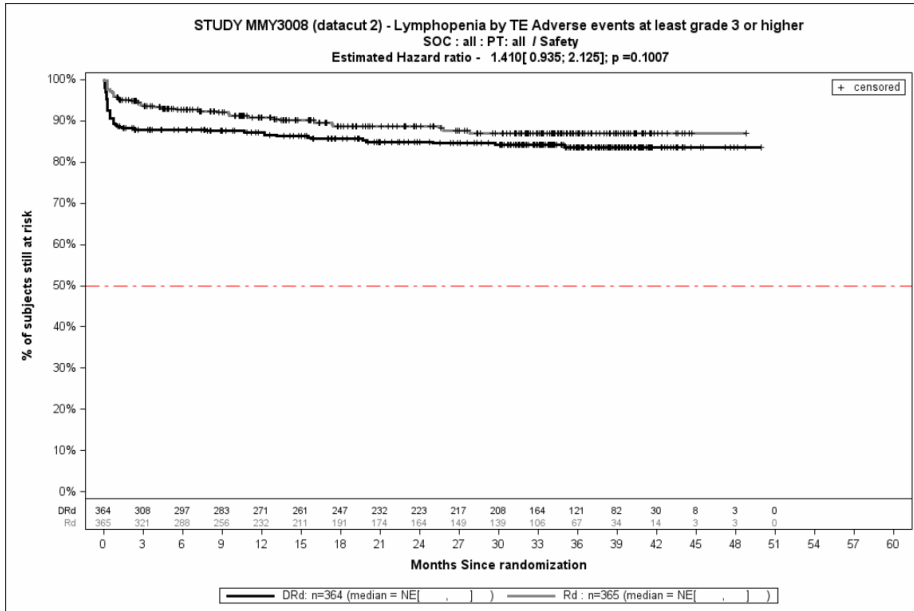
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Lymphopenie*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA

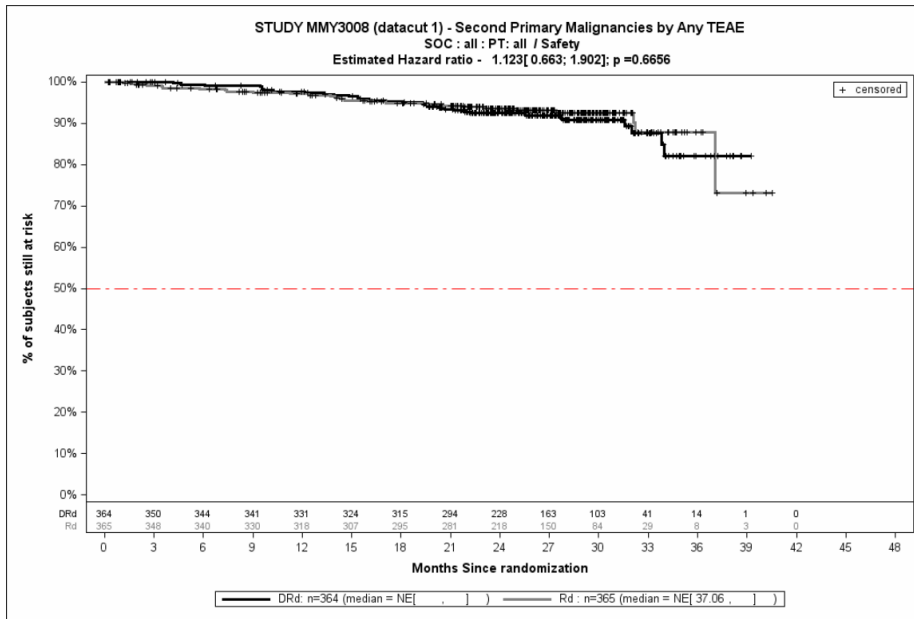
UE von besonderem Interesse - <i>Sekundärmalignome</i>	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	32/364 (8,8 %)	NA [NA; NA]	26/365 (7,1 %)	NA [37,06; NA]	1,25 [0,73; 2,15] p=0,4979	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4146	1,60 % [-2,30 %; 5,50 %] p=0,4156	1,12 [0,66; 1,90] p=0,6656
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
MAIA	49/364 (13,5 %)	NA [NA; NA]]	39/365 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,83; 2,04] p=0,3003	1,26 [0,85; 1,87] p=0,2506	2,80 % [-1,90 %; 7,50 %] p=0,2497	1,17 [0,77; 1,79] p=0,4581
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 28 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Die UE von besonderem Interesse *Sekundärmalignome* werden anders als die anderen UE nicht bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert, sondern über die gesamte Studiendauer hinweg. Dabei wird lediglich das Eintreten des Ereignisses als solches unabhängig von dem Schweregrad nach CTCAE bestimmt. Auch eine Unterscheidung nach schwer/schwerwiegend wird hierbei nicht gemacht. Ebenso erfolgt keine Dokumentation darüber, ob infolge des Auftretens eines Sekundärmalignoms ein Therapieabbruch erfolgt. Daher werden hier nur die *Jeglichen UE* für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse *Sekundärmalignome* dargestellt.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (8,8 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (7,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,66; 1,90]; p=0,6656).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (13,5 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (10,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,77; 1,79]; p=0,4581).

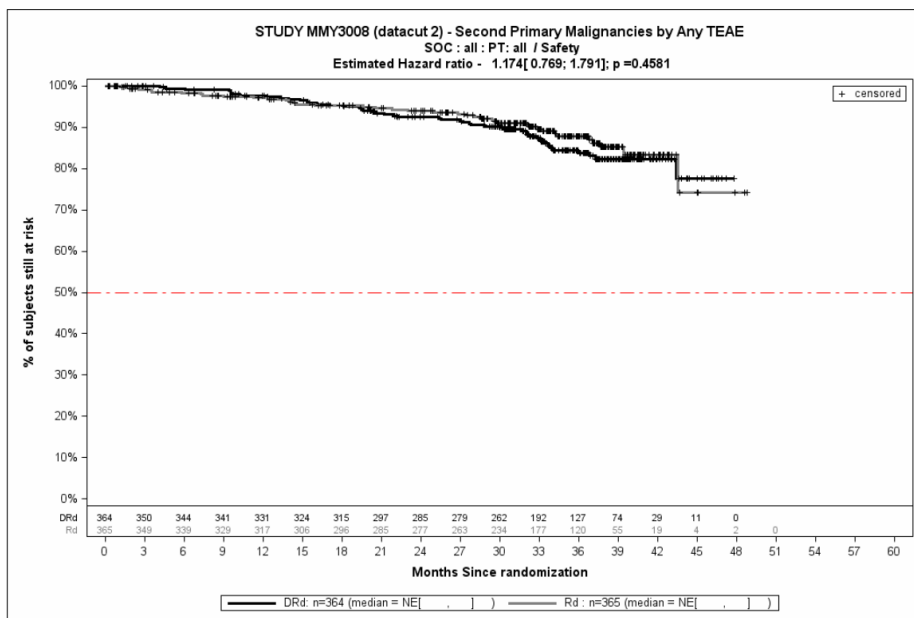
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie MAIA befinden sich für die Safety-Population für den 1. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome* in Abbildung 4-307. Die Abbildung 4-308 zeigt die entsprechenden korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome*, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Bei der Studie MAIA wurden für die folgenden *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* keine Ereignisse festgestellt:

- Interferenz mit Blutkompatibilitätstest
- Tumorlysesyndrom
- Intravaskuläre Hämolyse

Daher erfolgt keine tabellarische Darstellung für diese Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.

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

Studie ALCYONE

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
ALCYONE	99/346 (28,6 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60 % [23,80 %; 33,40 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
ALCYONE	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90 % [2,60 %; 7,20 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>Schwerwiegende UE</i>								
ALCYONE	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30 % [0,70 %; 3,90 %] p=0,0041	NA [NA; NA] NA
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
ALCYONE	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p=0,3194	NA [NA; NA] NA

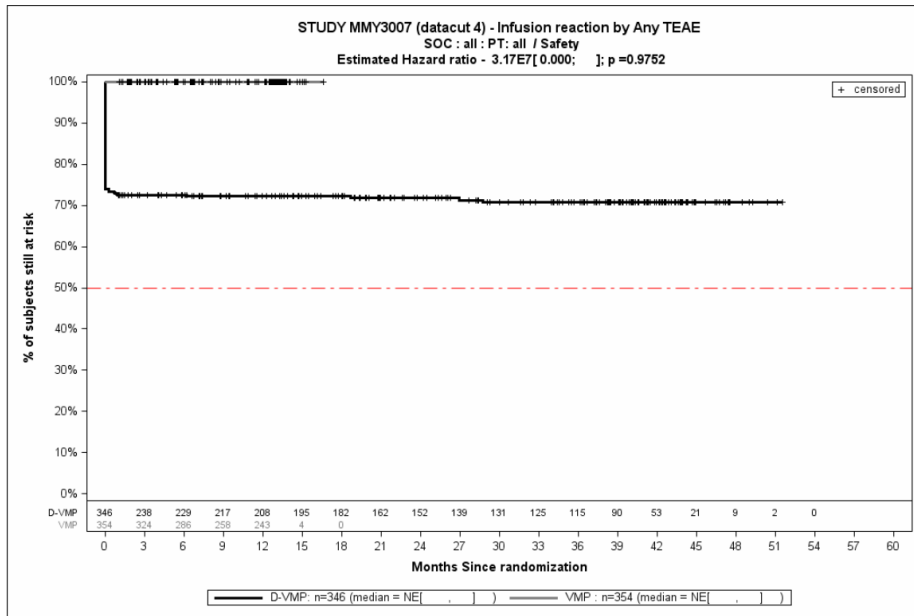
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab berichtet, da nur in diesem Arm Infusionen mit Daratumumab verabreicht werden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (28,6 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=28,60 % [23,80 %; 33,40 %]; $p < 0,0001$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 17 Ereignisse (4,9 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=4,90 % [2,60 %; 7,20 %]; $p < 0,0001$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3 %) In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=2,30 % [0,70 %; 3,90 %]; $p = 0,0041$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen* zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %). In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=0,30 % [-,30 %; 0,80 %]; $p = 0,3194$).

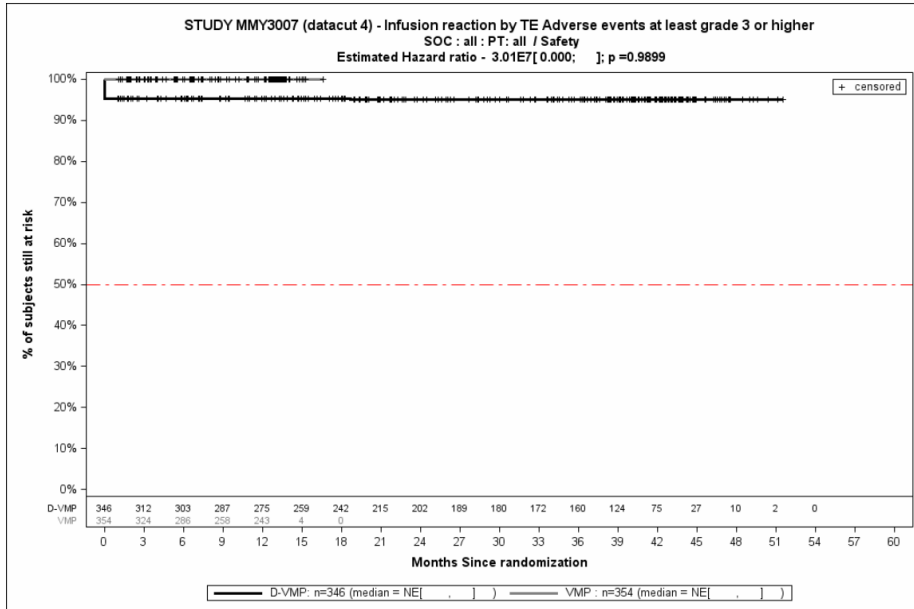
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-309, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-310, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-311 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen* in Abbildung 4-312.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

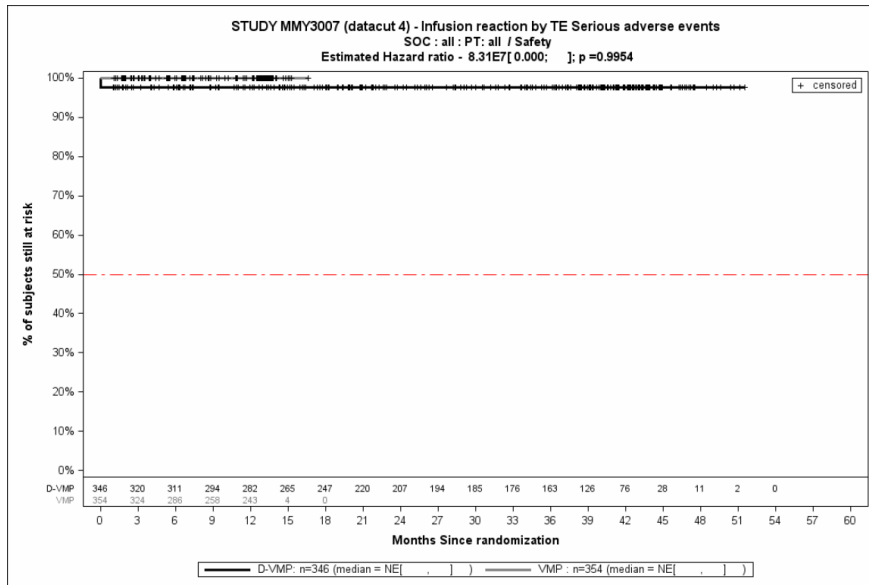
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

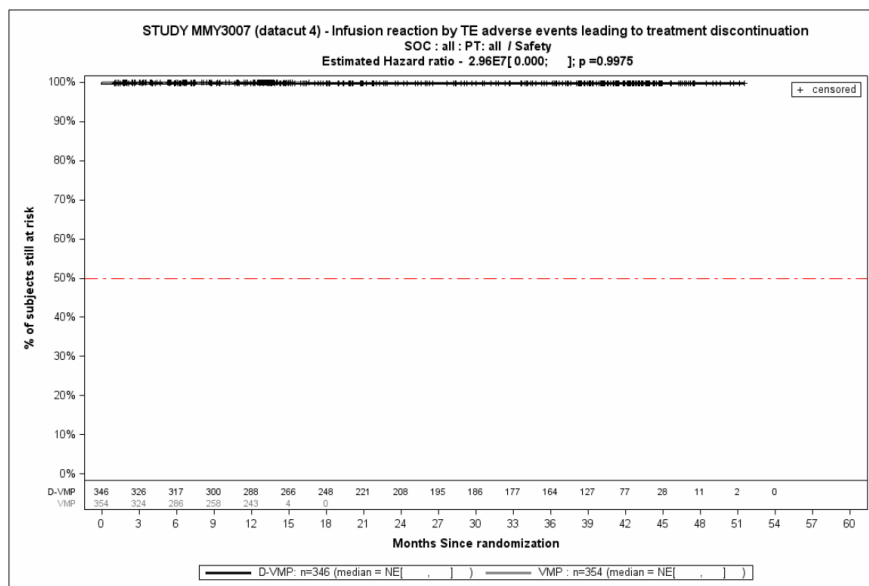
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
ALCYONE	256/346 (74,0 %)	6,44 [4,76; 8,35]	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]	3,06 [2,22; 4,21] p<0,0001	1,54 [1,36; 1,75] p<0,0001	26,00 % [19,00 %; 33,00 %] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
ALCYONE	93/346 (26,9 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	2,17 [1,48; 3,18] p<0,0001	1,84 [1,36; 2,49] p<0,0001	12,30 % [6,40 %; 18,20 %] p<0,0001	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325
<i>Schwerwiegende UE</i>								
ALCYONE	88/346 (25,4 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	2,59 [1,72; 3,89] p<0,0001	2,15 [1,54; 3,00] p<0,0001	13,60 % [7,90 %; 19,20 %] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
ALCYONE	6/346 (1,7 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,33; 3,21] p=1,0000	1,02 [0,33; 3,21] p=0,9698	0,00 % [-1,90 %; 2,00 %] p=0,9699	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356

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

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

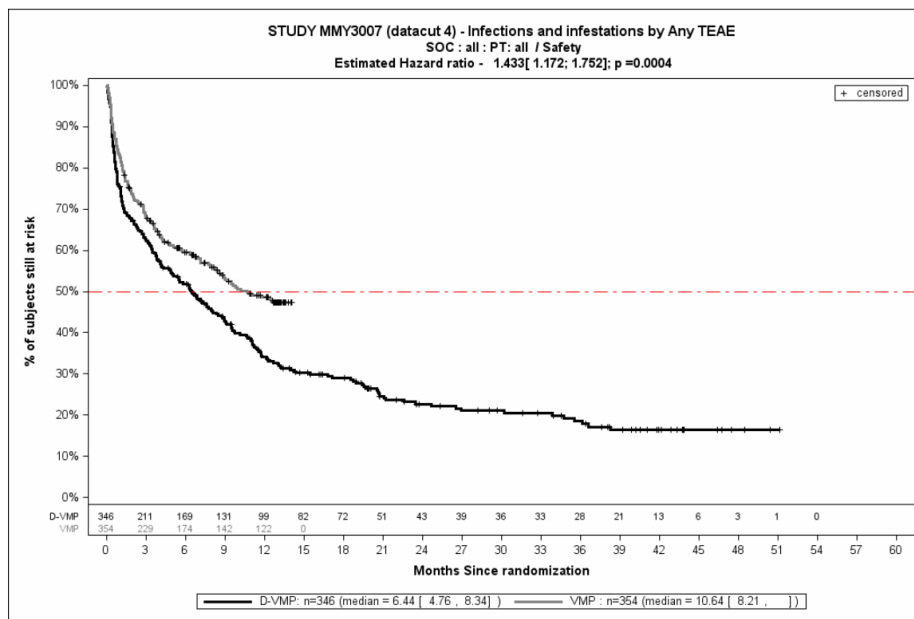
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 256 Ereignisse (74,0 %) und im Kontrollarm 170 Ereignisse (48,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,06 [2,22; 4,21]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,54 [1,36; 1,75]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=26,00 % [19,00 %; 33,00 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,44 Monate im Behandlungsarm und 10,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,43 [1,17; 1,75]; $p=0,0004$).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 93 Ereignisse (26,9 %) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (14,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,17 [1,48; 3,18]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,84 [1,36; 2,49]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=12,30 % [6,40 %; 18,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,47 [1,03; 2,10]; $p=0,0325$).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (25,4 %) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (11,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,59 [1,72; 3,89]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,15 [1,54; 3,00]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=13,60 % [7,90 %; 19,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,85 [1,27; 2,71]; $p=0,0014$).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,7 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,11; 1,73]; $p=0,2356$).

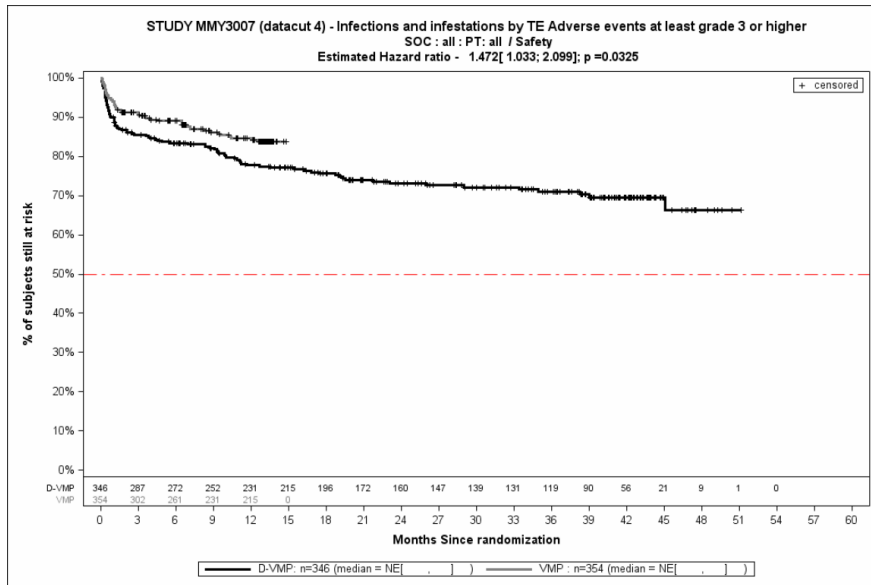
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-313, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-314, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-315 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in Abbildung 4-316.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

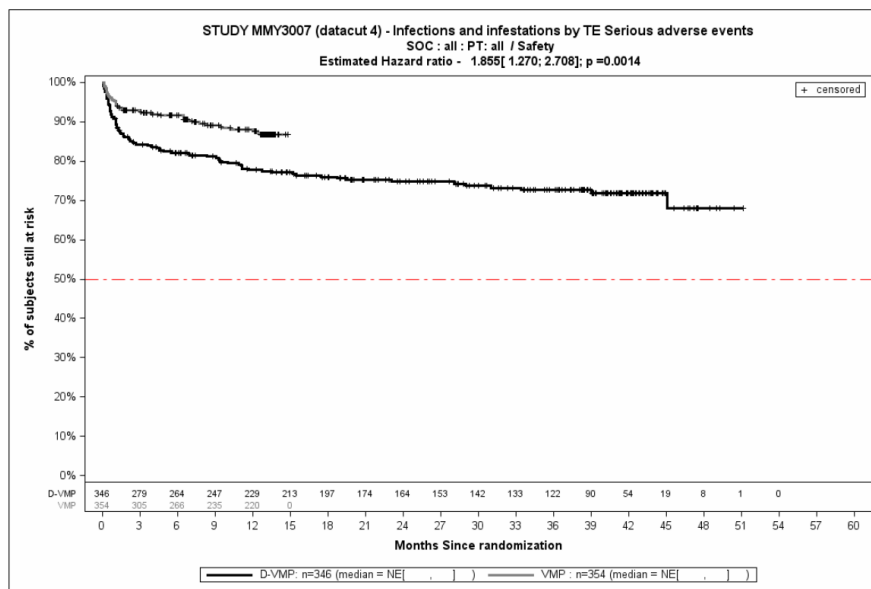
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

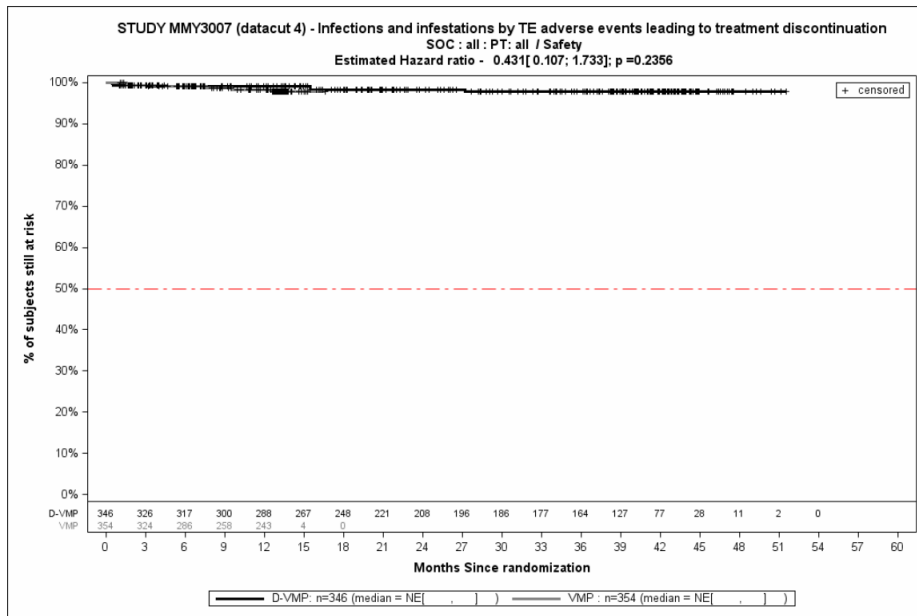
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse - <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
ALCYONE	112/346 (32,4 %)	NA [NA; NA]	133/354 (37,6 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,58; 1,08] p=0,1684	0,86 [0,70; 1,05] p=0,1455	-5,20 % [-12,30 %; 1,80 %] p=0,1454	0,75 [0,58; 0,96] p=0,0245
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
ALCYONE	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,25; 1,22] p=0,1999	0,57 [0,27; 1,22] p=0,1413	-2,20 % [-5,10 %; 0,70 %] p=0,1395	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1275
<i>Schwerwiegende UE</i>								
ALCYONE	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,37; 11,36] p=0,6669	2,04 [0,38; 10,95] p=0,3983	0,60 % [-0,80 %; 2,00 %] p=0,3985	1,94 [0,35; 10,58] p=0,4465
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
ALCYONE	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/354 (2,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,00 % [-3,40 %; -0,50 %] p=0,0080	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

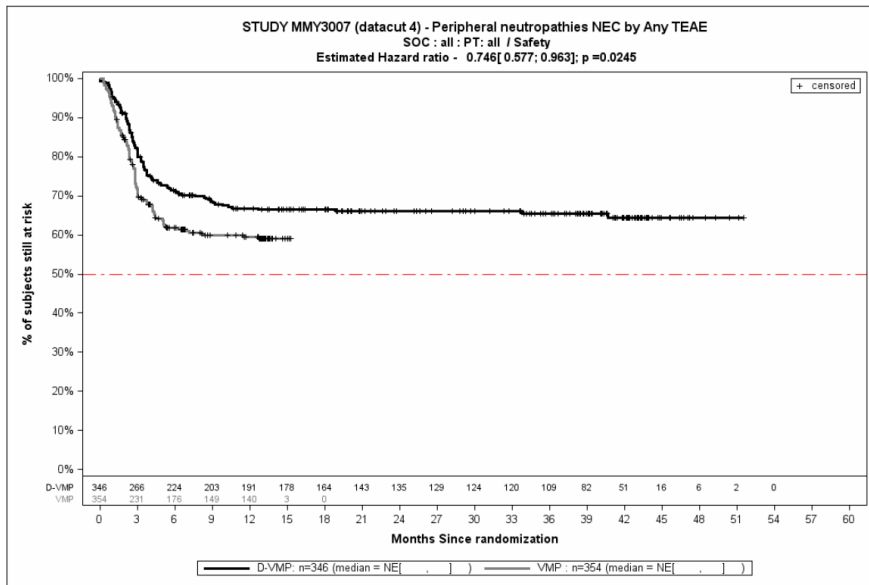
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 112 Ereignisse (32,4 %) und im Kontrollarm 133 Ereignisse (37,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,75 [0,58; 0,96]; p=0,0245).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - HLT Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (2,9 %) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (5,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,25; 1,19]; p=0,1275).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,2 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,94 [0,35; 10,58]; p=0,4465).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (2,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (RD=-2,00 % [-3,40 %; -0,50 %]; p=0,0080).

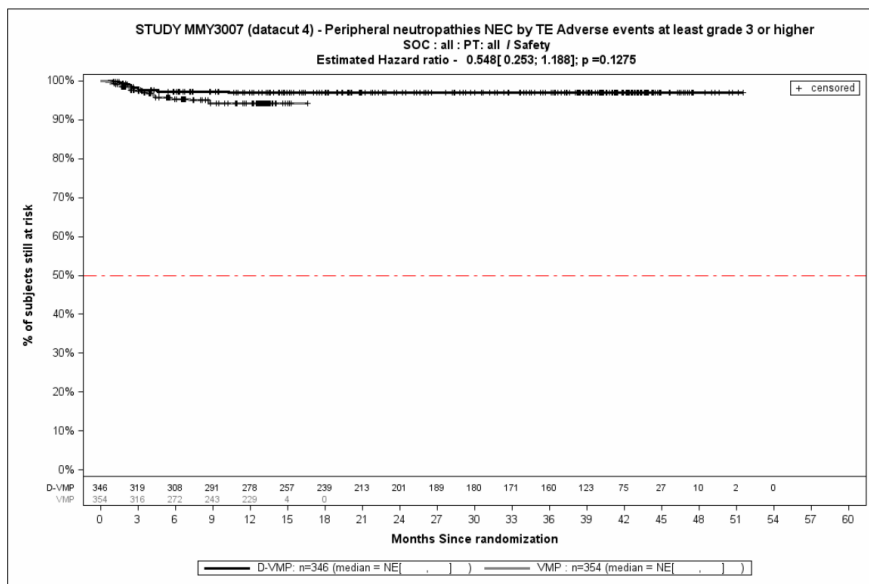
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie* in Abbildung 4-317, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - HLT Periphere Neuropathie* in Abbildung 4-318, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie* in Abbildung 4-319 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie* in Abbildung 4-320.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

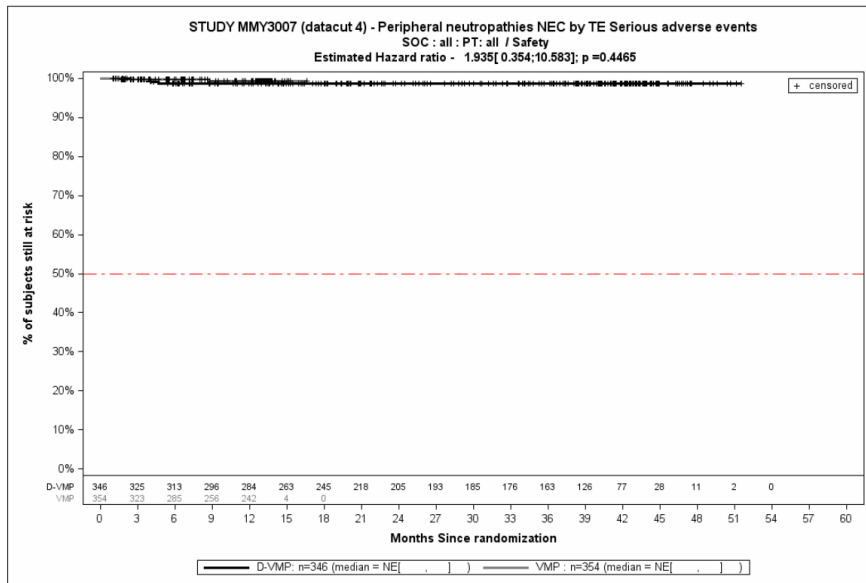
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

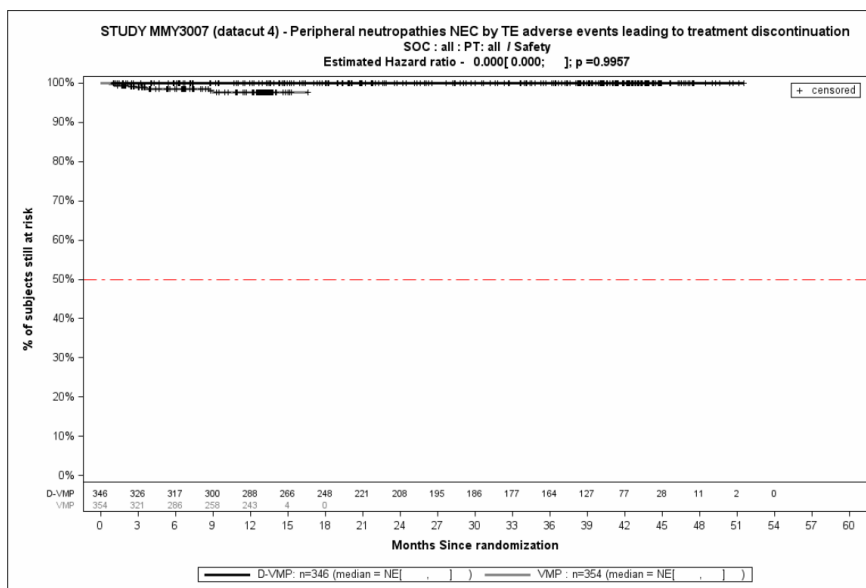
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – HLT Periphere Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – SMQ *Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse - SMQ <i>Blutungen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
ALCYONE	61/346 (17,6 %)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1,70 [1,10; 2,62] p=0,0212	1,56 [1,08; 2,25] p=0,0160	6,30 % [1,20 %; 11,40 %] p=0,0163	1,15 [0,75; 1,75] p=0,5208
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
ALCYONE	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	1,72 [0,62; 4,78] p=0,4234	1,69 [0,63; 4,55] p=0,2919	1,20 % [-1,00 %; 3,40 %] p=0,2927	1,24 [0,43; 3,60] p=0,6922
<i>Schwerwiegende UE</i>								
ALCYONE	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,62; 4,81] p=0,4133	1,70 [0,64; 4,55] p=0,2838	1,20 % [-1,00 %; 3,40 %] p=0,2865	1,25 [0,43; 3,62] p=0,6861
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
ALCYONE	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9807	0,97 [0,06; 15,56] p=0,9836

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

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

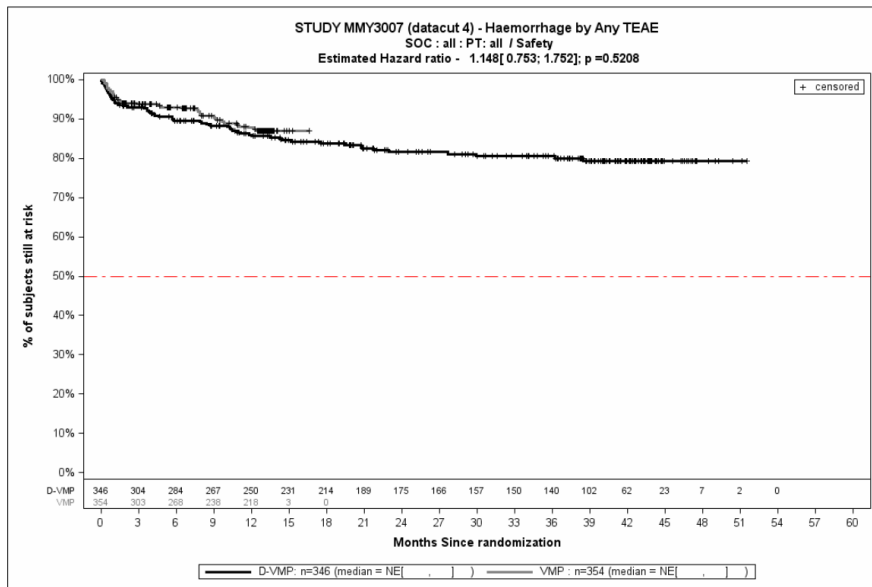
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (17,6 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (11,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,70 [1,10; 2,62]; p=0,0212), das Relative Risiko (RR=1,56 [1,08; 2,25]; p=0,0160) und die Risikodifferenz (RD=6,30 % [1,20 %; 11,40 %]; p=0,0163) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,75; 1,75]; p=0,5208).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (2,9 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,43; 3,60]; p=0,6922).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (2,9 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,43; 3,62]; p=0,6861).

Zum 4. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,56]; p=0,9836).

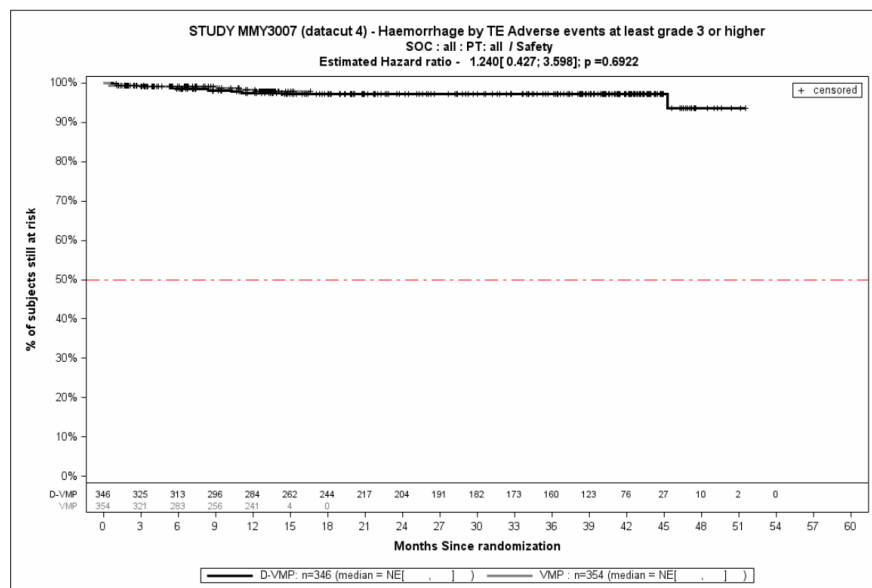
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-321, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-322, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-323 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen* in Abbildung 4-324.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

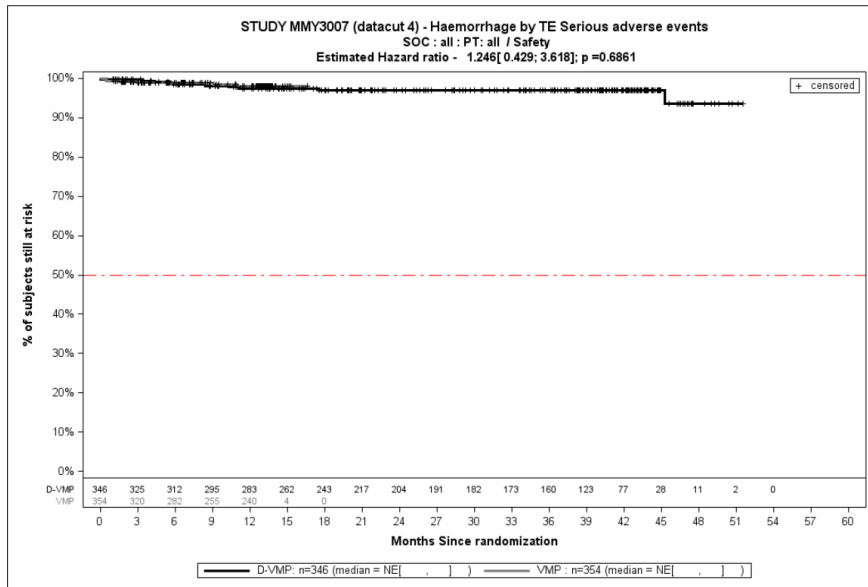
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

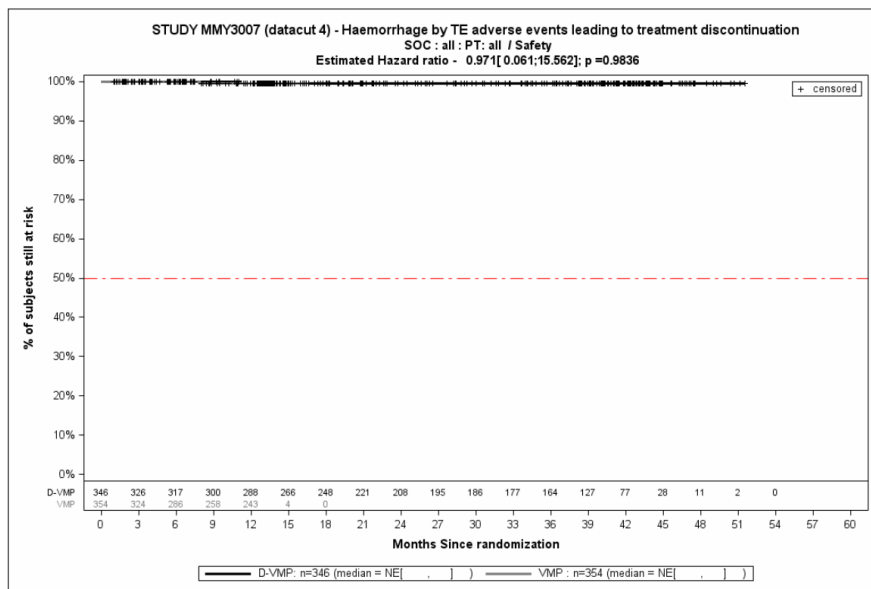
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* – SMQ *Tumorlysesyndrom* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse - SMQ <i>Tumorlysesyndrom</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
ALCYONE	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>								
ALCYONE	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679
<i>Schwerwiegende UE</i>								
ALCYONE	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 17,02] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,04] p=1,0000	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=1,0000	1,02 [0,06; 16,35] p=0,9875
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>								
ALCYONE	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - SMQ <i>Tumorlysesyndrom</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

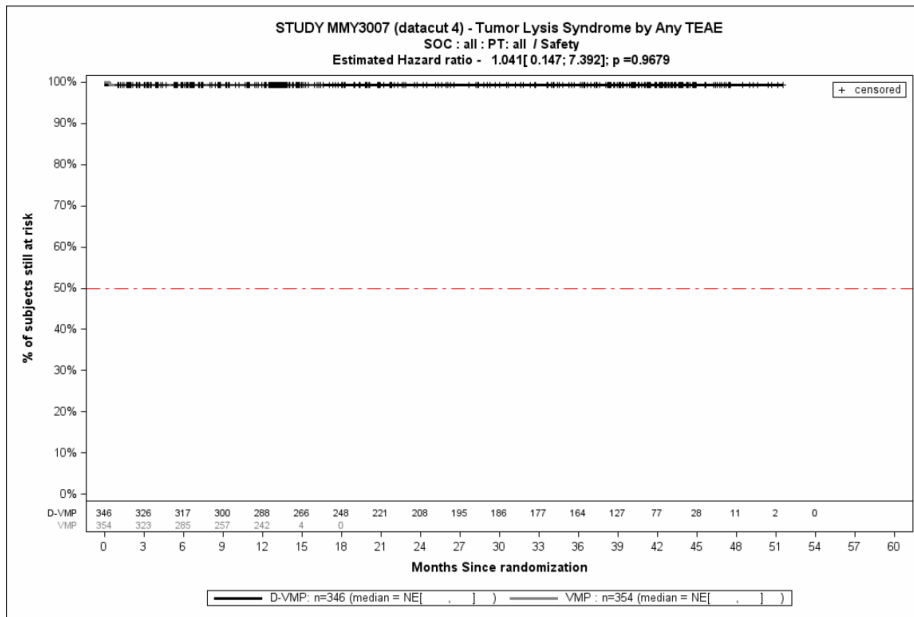
Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,15; 7,39]; p=0,9679).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,15; 7,39]; p=0,9679).

Zum 4. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,06; 16,35]; p=0,9875).

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %]; p=0,3138).

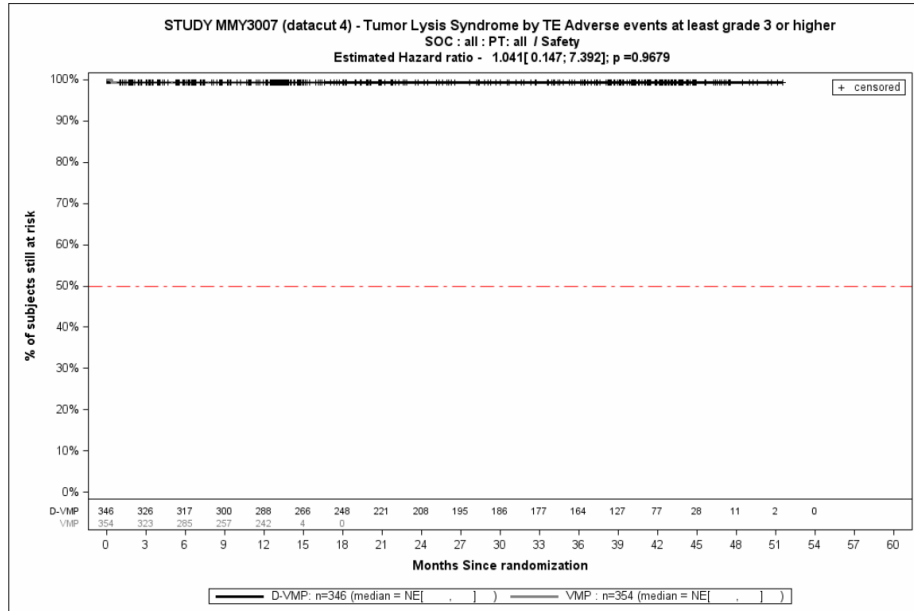
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom* in Abbildung 4-325, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom* in Abbildung 4-326, für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom* in Abbildung 4-327 und für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom* in Abbildung 4-328.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

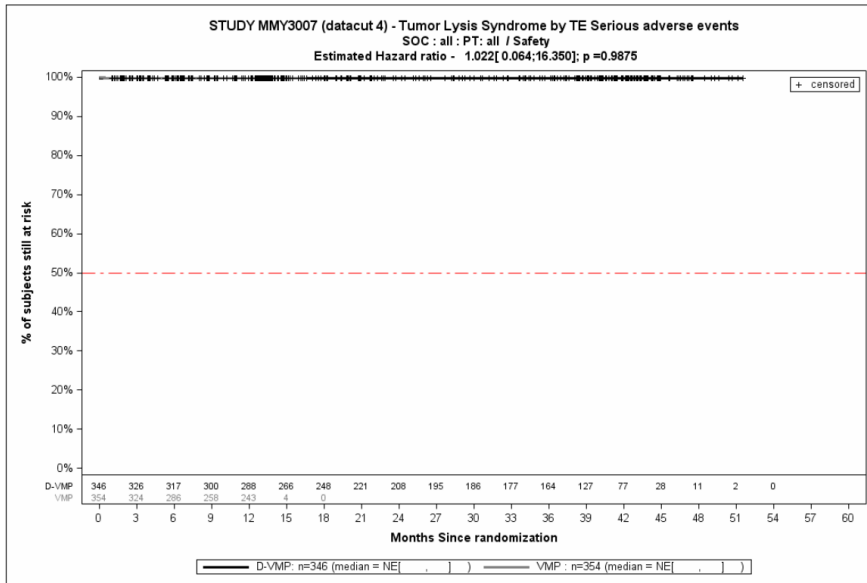
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

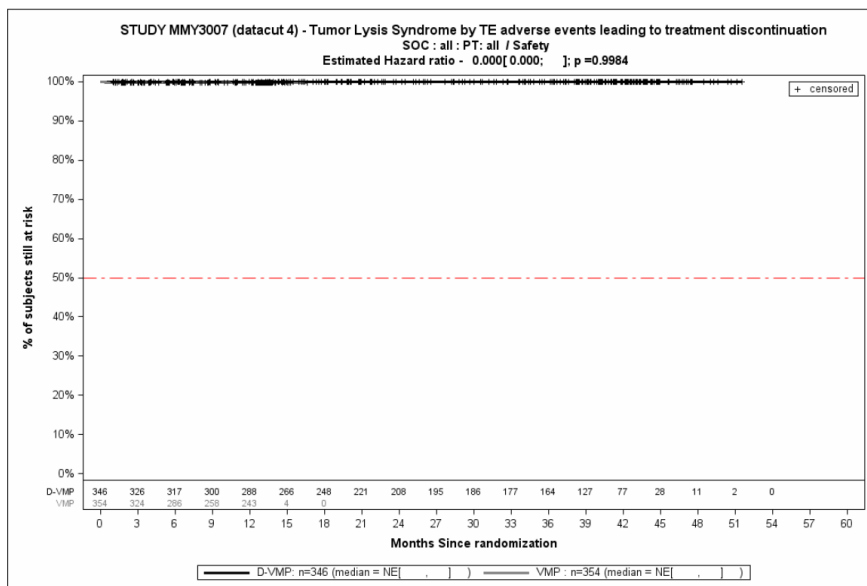
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SMQ Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

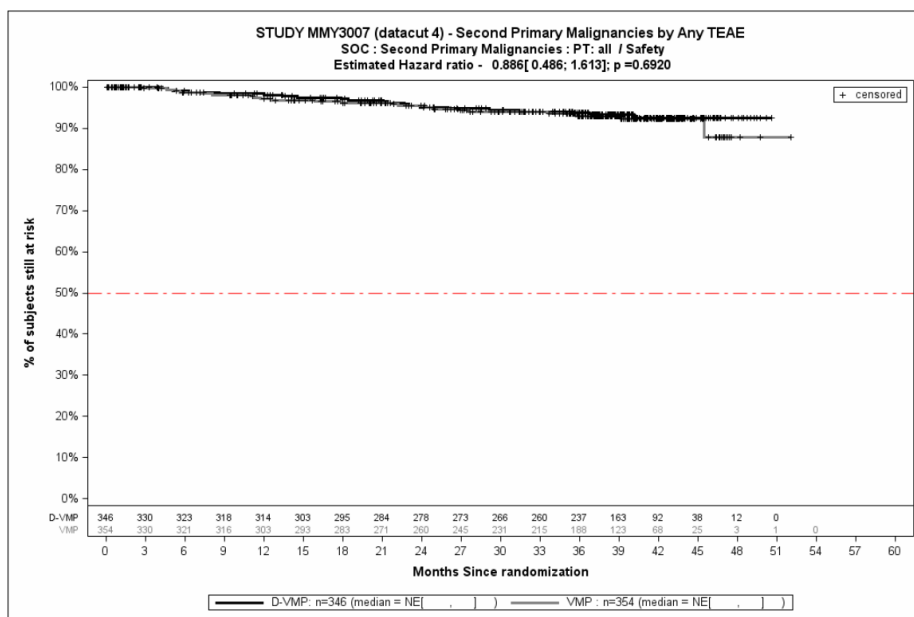
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse - <i>Sekundärmalignome</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
4. Datenschnitt (24.06.2019)								
<i>Jegliche UE</i>								
ALCYONE	21/346 (6,1 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,53; 1,82] p=1,0000	0,98 [0,55; 1,76] p=0,9517	-0,10 % [-3,70 %; 3,50 %] p=0,9518	0,89 [0,49; 1,61] p=0,6920
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFSPM01 (86); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (6,1 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (6,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,49; 1,61]; p=0,6920).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome* in Abbildung 4-329.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Aufgrund der unterschiedlichen präspezifizierten *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE ist eine sinnvolle Metaanalyse nicht möglich. Es wird daher für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* keine metaanalytische Zusammenfassung gezeigt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die in den Studien MAIA und ALCYONE durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in der Tabelle 4-5 und in der Tabelle 4-6 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-114 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

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

Tabelle 4-114: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^a)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-Population ^d)
Gesamtüberleben															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
PFS															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
Zeit bis zur Krankheitsprogression															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
Gesamtansprechrare															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
Zeit bis zum ersten Ansprechen															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^a)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-Population ^d)
Dauer des Ansprechens															
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
MRD-Negativitätsrate															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
EQ-5D VAS															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^a)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-Population ^d)
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	n.d.	○
ALCYONE	●	●	● ^e	●	n.d.	●	●	● ^e	●	●	●	●	n.d.	●	○
Verträglichkeit															
MAIA	●	●	n.d.	●	●	n.d.	● ^e	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	● ^e	n.d.	○
ALCYONE	●	● ^e	●	●	n.d.	●	● ^e	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	n.d.	● ^e	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder ULN < Gesamtbilirubin ≤ 1,5xULN), moderat (1,5xULN < Gesamtbilirubin ≤ 3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytopogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung.</p> <p>c: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.</p> <p>d: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (73) und der Studie ALCYONE (74) aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p>															

Für die Studien MAIA und ALCYONE werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen der Studie MAIA ist der Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.5.1 zu entnehmen. Die Tabelle 4-6 enthält die Übersicht über die Subgruppen der ALCYONE Studie. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in der Tabelle 4-114 dargestellt.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in dem Abschnitt 4.2.5.5.3 detailliert beschrieben. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt dargestellt (Studie MAIA: 2. Datenschnitt, Studie ALCYONE: 4. Datenschnitt). Die Subgruppenanalysen für den 1. Datenschnitt der Studie MAIA sind in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (73).

4.3.1.3.2.2 Durchführung von Metaanalysen

Für die Studie MAIA ist für die Subgruppe *Alter* der Trennpunkt *<75 Jahre vs. ≥75 Jahre* sowohl für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte festgelegt. Für die Studie ALCYONE ist bei der Subgruppe *Alter* der Trennpunkt *<75 Jahre vs. ≥75 Jahre* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt, für die Sicherheitsendpunkte die Trennpunkte *<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre*. Um dennoch Subgruppenanalysen für die Metaanalyse durchführen zu können, wird abweichend von den Subgruppenanalysen der Einzelstudien sowohl für die Wirksamkeitsendpunkte als auch für die Sicherheitsendpunkte der Trennpunkt *<75 Jahre vs. ≥75 Jahre* für die Subgruppenanalysen der Metaanalyse verwendet.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen für die Metaanalyse ist in dem Abschnitt 4.2.5.3 und in dem Abschnitt 4.2.5.5.3 detailliert beschrieben.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Metaanalyse werden unter den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse (Hauptanalysen und Subgruppenanalysen) findet sich in Anhang 4-I.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien MAIA und ALCYONE und der Metaanalyse

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-115 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.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten *Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Gesamtansprechrage, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sind im Folgenden für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE dargestellt.

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils \geq MCID 7 und \geq MCID 10 Punkte aufgeführt. Für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte aufgeführt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studien MAIA und ALCYONE und Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT- Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA- Population ^g)
Mortalität													
Gesamtüberleben^{a, c, h}													
MAIA	0,1676	0,2947	0,3142	0,5601	n.d.	0,7563	0,1284	0,6724	0,2695	0,8469	0,6215	n.d.	0,4513
ALCYONE	0,6566	0,4452	0,2285	n.d.	0,1507	0,9755	0,6112	0,4006	0,9933	0,0745	n.d.	0,0465	0,1327
Morbidität													
PFS^{a, c, h}													
MAIA	0,4927	0,2580	0,6217	0,8583	n.d.	0,9685	0,1399	0,4503	0,0222	0,5762	0,7308	n.d.	0,0419
ALCYONE	0,3988	0,3515	0,1926	n.d.	0,1321	0,7903	0,5476	0,8445	0,0580	0,0093	n.d.	0,3546	0,0309
Zeit bis zur Krankheitsprogression^{a, c, h}													
MAIA	0,5240	0,3776	0,5144	0,7943	n.d.	0,9528	0,2004	0,6736	0,0113	0,2444	0,8896	n.d.	0,0568
ALCYONE	0,2574	0,6650	0,1839	n.d.	0,0745	0,5183	0,5822	0,9044	0,0359	0,0096	n.d.	0,6653	0,1461
Gesamtansprechrte^{a, c, i}													
MAIA	0,9342	0,1182	0,6443	0,7084	n.d.	0,3465	0,2609	0,1780	0,7831	0,8604	0,0005	n.d.	0,1263

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT- Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA- Population ^g)
ALCYONE	0,4439	0,5715	0,7045	n.d.	0,6046	0,5745	0,8420	0,7927	0,9421	0,9029	n.d.	0,5482	0,1439
Zeit bis zum ersten Ansprechen^{a, c, h}													
MAIA	0,3713	0,3947	0,5214	0,8065	n.d.	0,6185	0,0116	0,5770	0,8239	0,9117	0,1339	n.d.	0,5079
ALCYONE	0,5277	0,9447	0,2849	n.d.	0,6231	0,5610	0,5710	0,9185	0,1238	0,4597	n.d.	0,4902	0,0201
Dauer des Ansprechens^{b, c, h}													
MAIA	0,6982	0,5034	0,5771	0,4023	n.d.	0,9862	0,0406	0,5565	0,0039	0,2084	0,9576	n.d.	0,0930
ALCYONE	0,4727	0,7193	0,3109	n.d.	0,1475	0,4697	0,8863	0,9690	0,0362	0,0118	n.d.	0,8994	0,2292
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴)^{a, c, i}													
MAIA	0,9500	0,1666	0,2028	0,6945	n.d.	0,8273	0,7014	0,7834	0,0402	0,5657	0,3362	n.d.	0,3778
ALCYONE	0,9880	0,7698	0,0606	n.d.	0,4345	0,7003	0,4767	0,3594	0,4484	0,2645	n.d.	0,1397	0,1115
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵)^{a, c, i}													
MAIA	0,3034	0,4318	0,8399	0,2916	n.d.	0,1061	0,1060	0,5180	0,1401	0,3298	0,0477	n.d.	0,4867
ALCYONE	0,7427	0,2508	0,1936	n.d.	0,4023	0,7721	0,7089	0,7513	0,6167	0,9941	n.d.	0,3858	0,1321
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶)^{a, c, i}													
MAIA	0,9469	0,5353	0,4432	0,5008	n.d.	0,0205	0,6605	0,4516	0,7704	0,1200	0,1302	n.d.	0,2156

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)
ALCYONE	0,4800	0,8292	0,7173	n.d.	0,7151	0,9045	0,2790	0,2782	1,0000	0,6448	n.d.	0,4517	0,4863
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie^{a, c, h}													
MAIA	0,2663	0,1560	0,8879	0,7823	n.d.	0,5042	0,2975	0,9648	0,0349	0,0472	0,5466	n.d.	0,0731
ALCYONE	0,2698	0,6874	0,0448	n.d.	0,0049	0,7924	0,8465	0,8687	0,2063	0,0666	n.d.	0,6885	0,5821
EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ MCID 7)^{a, c, h}													
MAIA	0,7105	0,6663	0,3273	0,4386	n.d.	0,5823	0,8498	0,0672	0,3476	0,5498	0,3193	n.d.	0,4068
ALCYONE	0,6858	0,6208	0,1917	n.d.	0,2627	0,7078	0,0097	0,5663	0,9043	0,6015	n.d.	0,7518	0,9639
EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ MCID 10)^{a, c, h}													
MAIA	0,8488	0,5429	0,2745	0,2299	n.d.	0,5769	0,7963	0,1895	0,4405	0,7601	0,2878	n.d.	0,5880
ALCYONE	0,7267	0,2475	0,2423	n.d.	0,3763	0,7246	0,1227	0,4477	0,4177	0,7761	n.d.	0,5415	0,6067
EQ-5D VAS (Verschlechterung ≥ MCID 7)^{a, c, h}													
MAIA	0,6276	0,1244	0,4072	0,4533	n.d.	0,2864	0,3889	0,1920	0,1511	0,6035	0,1060	n.d.	0,5007
ALCYONE	0,7544	0,8789	0,5748	n.d.	0,7925	0,7298	0,0667	0,3346	0,2140	0,4312	n.d.	0,8693	0,9545
EQ-5D VAS (Verschlechterung ≥ MCID 10)^{a, c, h}													
MAIA	0,3777	0,2666	0,6149	0,9688	n.d.	0,7823	0,3017	0,2725	0,2112	0,8441	0,1843	n.d.	0,4666

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytoгенетisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)
ALCYONE	0,9694	0,8305	0,8820	n.d.	0,3381	0,8776	0,0411	0,1356	0,4538	0,7915	n.d.	0,8106	0,8806
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^{a, c, h}													
<i>Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10</i>													
MAIA	0,7949	0,6110	0,1806	0,3901	n.d.	0,9802	0,3344	0,7953	0,6333	0,8067	0,5963	n.d.	0,3768
ALCYONE	0,4348	0,0688	0,7486	n.d.	0,8107	0,0843	0,1154	0,1066	0,4222	0,0412	n.d.	0,8900	0,6454
<i>Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10</i>													
MAIA	0,8326	0,8142	0,5247	0,5787	n.d.	0,9539	0,2133	0,2023	0,0297	0,8218	0,3141	n.d.	0,7552
ALCYONE	0,0624	0,6143	0,6843	n.d.	0,5116	0,9648	0,2983	0,2303	0,3550	0,8775	n.d.	0,1159	0,2203
<i>Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10</i>													
MAIA	0,3215	0,2599	0,5929	0,3006	n.d.	0,2066	0,8018	0,9823	0,0500	0,6544	0,0838	n.d.	0,0800
ALCYONE	0,3224	0,3844	0,6550	n.d.	0,5770	0,8705	0,6846	0,0211	0,3200	0,5854	n.d.	0,2478	0,0863
<i>Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10</i>													
MAIA	0,1301	0,5745	0,7002	0,7616	n.d.	0,2211	0,2217	0,3827	0,0702	0,2290	0,5519	n.d.	0,0231
ALCYONE	0,7254	0,3263	0,8048	n.d.	0,8875	0,2914	0,5299	0,3004	0,1682	0,4969	n.d.	0,9477	0,5910

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT- Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA- Population ^g)	
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,1724	0,9143	0,5554	0,7245	n.d.	0,2922	0,8349	0,4743	0,4364	0,7959	0,1783	n.d.	0,2924	
ALCYONE	0,4052	0,0739	0,3413	n.d.	0,5576	0,8369	0,2465	0,2241	0,5071	0,2870	n.d.	0,1605	0,8294	
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,4306	0,6635	0,6531	0,7487	n.d.	0,7534	0,4408	0,0500	0,0118	0,5522	0,9065	n.d.	0,7076	
ALCYONE	0,8606	0,0464	0,8523	n.d.	0,7176	0,1426	0,5324	0,8152	0,5450	0,9782	n.d.	0,8876	0,6927	
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,5735	0,8739	0,9021	0,2838	n.d.	0,3158	0,7136	0,5774	0,0269	0,8878	0,6820	n.d.	0,7441	
ALCYONE	0,5260	0,5647	0,7412	n.d.	0,9814	0,9191	0,3805	0,5891	0,9964	0,3315	n.d.	0,5691	0,7678	
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,2445	0,1980	0,0969	0,8398	n.d.	0,3665	0,5700	0,8630	0,5323	0,4690	0,5871	n.d.	0,5391	
ALCYONE	0,2053	0,1824	0,7214	n.d.	0,3141	0,5008	0,2941	0,8286	0,2481	0,0454	n.d.	0,2910	0,9326	
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,0061	0,2805	0,8870	0,8998	n.d.	0,3092	0,6344	0,3698	0,2912	0,5201	0,4899	n.d.	0,4407	
ALCYONE	0,3319	0,0160	0,1921	n.d.	0,0677	0,7036	0,8423	0,0605	0,3087	0,6188	n.d.	0,4362	0,2306	

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10													
MAIA	0,5157	0,9796	0,9384	0,1293	n.d.	0,4273	0,4955	0,9583	0,8506	0,7137	0,9135	n.d.	0,1026
ALCYONE	0,5929	0,5916	0,7193	n.d.	0,4675	0,4407	0,0503	0,6275	0,2968	0,8805	n.d.	0,1678	0,4328
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10													
MAIA	0,7968	0,1732	0,9938	0,5948	n.d.	0,5774	0,3947	0,6876	0,8183	0,2583	0,2963	n.d.	0,2423
ALCYONE	0,2136	0,2251	0,9782	n.d.	0,7575	0,4871	0,4790	0,0511	0,9135	0,6206	n.d.	0,2373	0,3783
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10													
MAIA	0,0147	0,1191	0,5176	0,8366	n.d.	0,2694	0,2770	0,7851	0,1263	0,3350	0,5193	n.d.	0,5930
ALCYONE	0,5775	0,1701	0,5037	n.d.	0,6534	0,2908	0,5244	0,4545	0,0599	0,6519	n.d.	0,3323	0,6894
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10													
MAIA	0,0904	0,9281	0,3991	0,6134	n.d.	0,2279	0,1665	0,5381	0,6674	0,0972	0,1518	n.d.	0,7012
ALCYONE	0,5496	0,7523	0,4856	n.d.	0,4289	0,3245	0,7474	0,3447	0,2359	0,5511	n.d.	0,9538	0,6288
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10													
MAIA	0,4739	0,6500	0,7823	0,2850	n.d.	0,9156	0,6087	0,8770	0,5177	0,6389	0,8619	n.d.	0,9476
ALCYONE	0,3567	0,7146	0,1616	n.d.	0,0823	0,6290	0,1079	0,7331	0,8878	0,8883	n.d.	0,6594	0,1170

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)	
<i>Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10</i>														
MAIA	0,3475	0,4099	0,4178	0,2386	n.d.	0,4528	0,2704	0,3427	0,8059	0,2404	0,5948	n.d.	0,1532	
ALCYONE	0,2734	0,1415	0,3469	n.d.	0,3513	0,5175	0,9648	0,0387	0,5525	0,1159	n.d.	0,0972	0,3928	
<i>Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10</i>														
MAIA	0,6127	0,1216	0,3211	0,8676	n.d.	0,4168	0,9725	0,6171	0,0135	0,2257	0,6902	n.d.	0,3626	
ALCYONE	0,8013	0,3141	0,0992	n.d.	0,8610	0,9690	0,2160	0,1913	0,9906	0,6153	n.d.	0,2073	0,1537	
<i>Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>														
MAIA	0,2149	0,1739	0,4924	0,6130	n.d.	0,1232	0,6044	0,9740	0,1536	0,2089	0,5945	n.d.	0,3616	
ALCYONE	0,3141	0,5147	0,4318	n.d.	0,9476	0,3117	0,7099	0,5386	0,8294	0,3101	n.d.	0,1981	0,0939	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10</i>														
MAIA	0,4000	0,7478	0,3736	0,8513	n.d.	0,4680	0,3337	0,1148	0,9360	0,8305	0,3923	n.d.	0,2782	
ALCYONE	0,5380	0,5546	0,1778	n.d.	0,4631	0,8973	0,8651	0,6744	0,5053	0,3070	n.d.	0,1717	0,8767	

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen^{a, c, h}														
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,8281	0,8087	0,7275	0,2028	n.d.	0,7037	0,8647	0,8365	0,9189	0,3966	0,9819	n.d.	0,5741	
ALCYONE	0,3404	0,3113	0,2342	n.d.	0,1577	0,4350	0,1136	0,1634	0,8774	0,2838	n.d.	0,9152	0,0963	
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,8687	0,5653	0,3696	0,5098	n.d.	0,3338	0,8442	0,3267	0,5200	0,7760	0,9312	n.d.	0,8320	
ALCYONE	0,7863	0,4544	0,1560	n.d.	0,2515	0,3958	0,9311	0,0937	0,5142	0,0868	n.d.	0,5418	0,9128	
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,9536	0,7784	0,9498	0,9158	n.d.	0,1754	0,0617	0,2029	0,2582	0,9768	0,5626	n.d.	0,9457	
ALCYONE	0,3056	0,2663	0,9333	n.d.	0,7018	0,0556	0,9532	0,3083	0,8220	0,2730	n.d.	0,4442	0,5787	
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,4367	0,4680	0,2104	0,4390	n.d.	0,7738	0,8639	0,6448	0,0279	0,9804	0,7733	n.d.	0,0274	
ALCYONE	0,9118	0,3444	0,3961	n.d.	0,2047	0,8733	0,2031	0,8896	0,0246	0,2723	n.d.	0,5107	0,3203	

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)	
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,0159	0,0193	0,5742	0,2483	n.d.	0,0915	0,5895	0,0719	0,0781	0,3311	0,0175	n.d.	0,1950	
ALCYONE	0,3793	0,0647	0,0421	n.d.	0,0036	0,4100	0,8694	0,9126	0,7678	0,8558	n.d.	0,4080	0,4078	
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10														
MAIA	0,5980	0,4948	0,2032	0,6751	n.d.	0,6091	0,0497	0,8188	0,1048	0,3499	0,6266	n.d.	0,2614	
ALCYONE	0,2287	0,1033	0,1724	n.d.	0,2368	0,5247	0,6443	0,5468	0,8340	0,0638	n.d.	0,2593	0,0663	
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10														
MAIA	0,6928	0,9401	0,3962	0,4319	n.d.	0,3088	0,4483	0,7841	0,7607	0,2903	0,2828	n.d.	0,8380	
ALCYONE	0,2075	0,1858	0,1331	n.d.	0,9207	0,4300	0,3064	0,7738	0,2529	0,7946	n.d.	0,2846	0,0521	
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10														
MAIA	0,9690	0,5323	0,2984	0,0260	n.d.	0,6180	0,5257	0,5095	0,8442	0,2091	0,1804	n.d.	0,2662	
ALCYONE	0,7664	0,1381	0,3026	n.d.	0,0750	0,2100	0,3132	0,1109	0,7021	0,7912	n.d.	0,6978	0,3013	
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10														
MAIA	0,7724	0,3223	0,8011	0,0235	n.d.	0,2500	0,1093	0,8505	0,6105	0,8543	0,0524	n.d.	0,0484	
ALCYONE	0,1608	0,5941	0,7230	n.d.	0,4312	0,5416	0,1156	0,4511	0,7439	0,1757	n.d.	0,2456	0,6252	

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)	
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10														
MAIA	0,4049	0,0363	0,3220	0,1847	n.d.	0,6313	0,4479	0,8419	0,4242	0,4698	0,0963	n.d.	0,6459	
ALCYONE	0,7505	0,5324	0,9522	n.d.	0,2026	0,7893	0,0368	0,9900	0,7668	0,2074	n.d.	0,5619	0,7422	
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10														
MAIA	0,0887	0,2449	0,2750	0,4694	n.d.	0,4119	0,6335	0,2524	0,2169	0,6359	0,0653	n.d.	0,0537	
ALCYONE	0,9981	0,3476	0,4409	n.d.	0,5800	0,8411	0,8914	0,2346	0,3566	0,7799	n.d.	0,2235	0,2426	
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10														
MAIA	0,4454	0,5363	0,9606	0,9570	n.d.	0,5330	0,6727	0,7959	0,6289	0,1565	0,1273	n.d.	0,7160	
ALCYONE	0,9994	0,2269	0,7648	n.d.	0,4347	0,5888	0,0927	0,6528	0,6772	0,1835	n.d.	0,2350	0,8157	
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR. c: MAIA: 2. Datenschnitt (10.06.2019); ALCYONE: 4. Datenschnitt (24.06.2019) d: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). e: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytopogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung. f: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.														

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1 vs. ECOG-PS ≥2)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^f vs. Nicht-EMA-Population ^g)
<p>g: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>h: MAIA: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre); ALCYONE: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>i: MAIA: Logistische Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre); ALCYONE: Logistische Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne die Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs. versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73) und Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>													

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.

Es werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet.

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität (ohne patientenberichtete Endpunkte)

Studie MAIA

Subgruppenanalyse zu Morbidität – PFS

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt PFS, Studie MAIA

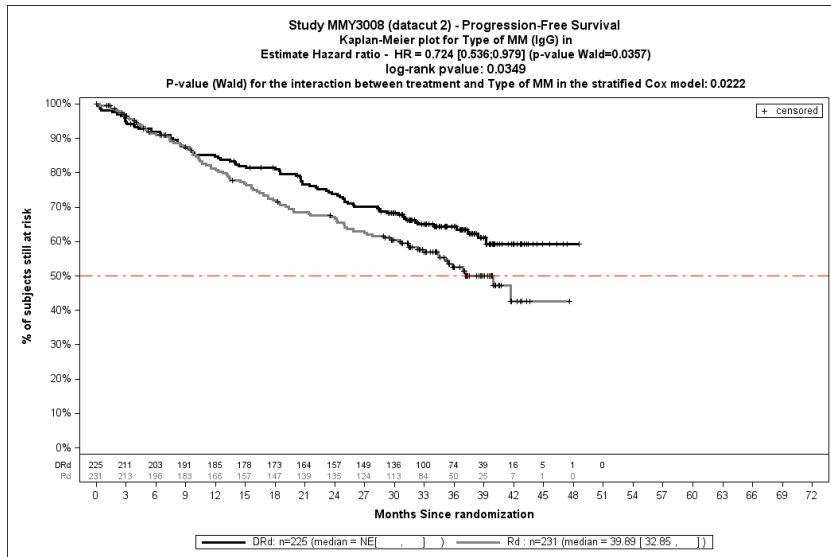
	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
PFS, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	80/225 (35,6 %)	NA [NA; NA]	97/231 (42,0 %)	39,88 [32,85; NA]	0,72 [0,54; 0,98] p=0,0357	0,0349

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Nicht-IgG	21/74 (28,4 %)	NA [NA; NA]	46/76 (60,5 %)	23,52 [16,46; 31,24]	0,36 [0,21; 0,63] p=0,0003	0,0002
PFS, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population ^e	111/305 (36,4 %)	NA [NA; NA]	148/307 (48,2 %)	32,30 [26,94; 37,13]	0,61 [0,48; 0,78] p=0,0001	<0,0001
Nicht-EMA-Population ^f	9/63 (14,3 %)	NA [NA; NA]	23/62 (37,1 %)	NA [24,90; NA]	0,29 [0,13; 0,65] p=0,0026	0,0015
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>						

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PFS* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0222. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,54; 0,98]; p=0,0357). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,21; 0,63]; p=0,0003). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PFS* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0419. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,48; 0,78]; p=0,0001). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,13; 0,65]; p=0,0026). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

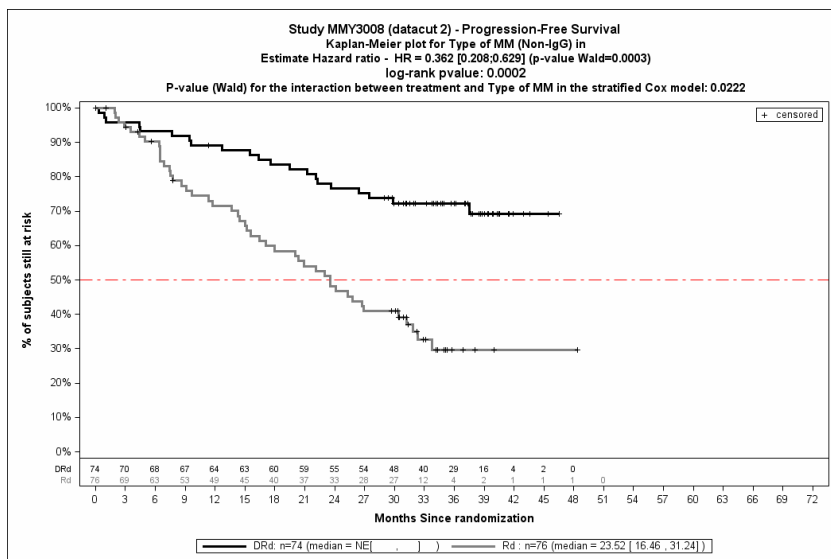
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-330 bis Abbildung 4-333.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

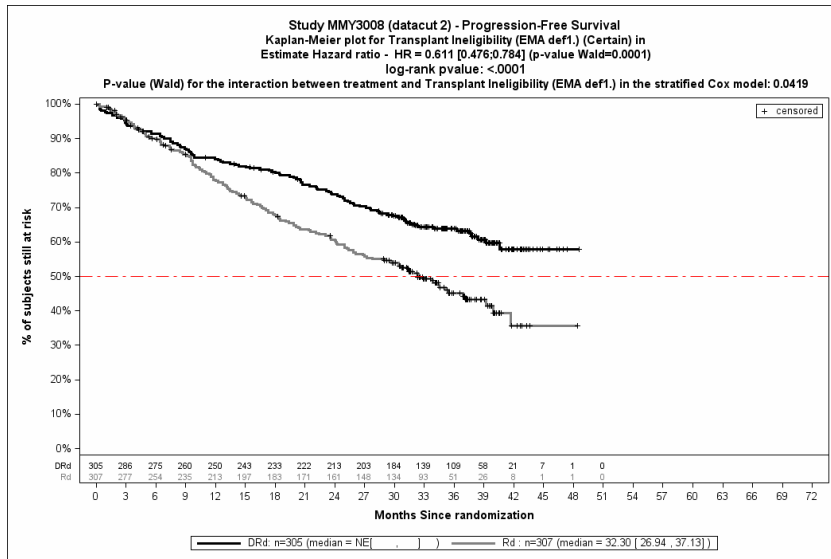
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

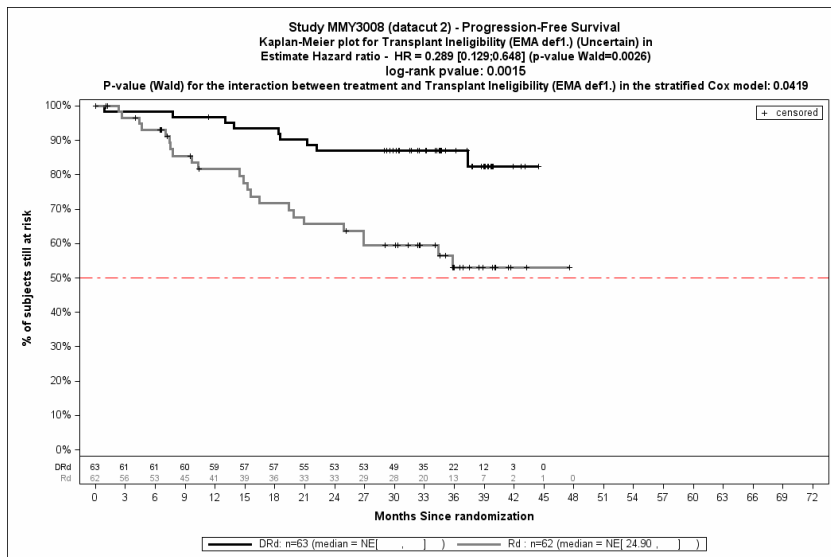
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

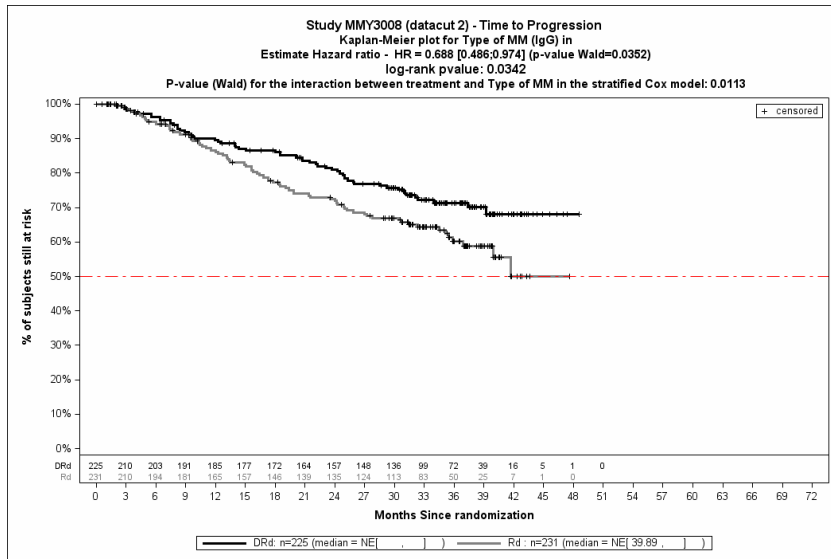
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur KrankheitsprogressionTabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	58/225 (25,8 %)	NA [NA; NA]	75/231 (32,5 %)	NA [39,88; NA]	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0352	0,0342
Nicht-IgG	13/74 (17,6 %)	NA [NA; NA]	37/76 (48,7 %)	26,78 [20,93; NA]	0,31 [0,16; 0,59] p=0,0004	0,0002
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>						

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,49; 0,97]; p=0,0352). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,16; 0,59]; p=0,0004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

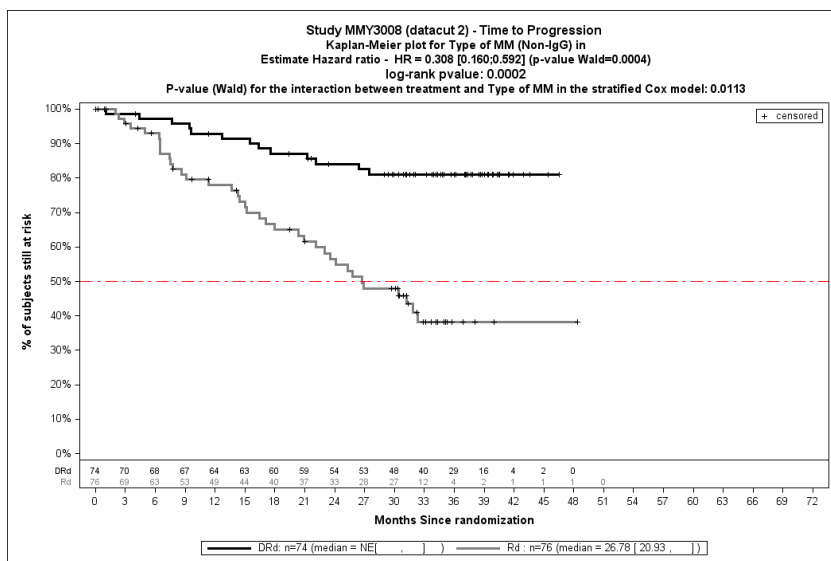
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-334 bis Abbildung 4-335.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Subgruppenanalyse zu Morbidität – GesamtansprechratesTabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtansprechrates*, Studie MAIA

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtansprechrates, Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	126/127 (99,2 %)	106/123 (86,2 %)	24,38 [2,89; 205,62] p<0,0001	1,15 [1,07; 1,24] p<0,0001	13,30 % [6,90 %; 19,70 %] p<0,0001
ECOG-PS 1	166/178 (93,3 %)	146/187 (78,1 %)	3,69 [1,88; 7,25] p<0,0001	1,20 [1,09; 1,31] p<0,0001	15,30 % [8,10 %; 22,40 %] p<0,0001
ECOG-PS ≥ 2	50/63 (79,4 %)	49/59 (83,1 %)	0,75 [0,30; 1,85] p=0,6789	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5173	-4,70 % [-19,20 %; 9,80 %] p=0,5244
a: Analyse-Population: ITT-Population.					
b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.					
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).					
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).					

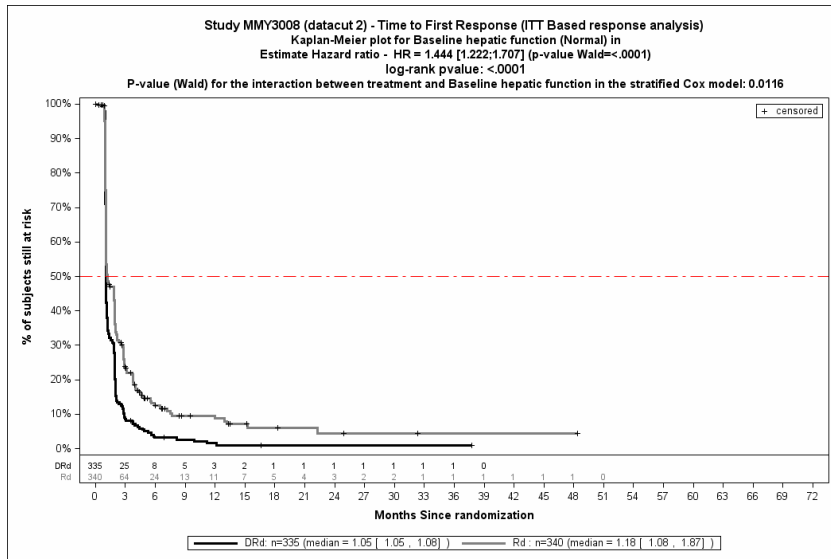
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtansprechrates* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0005. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=24,38 [2,89; 205,62]; p<0,0001). In der Kategorie *ECOG-PS 1* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,69 [1,88; 7,25]; p<0,0001). In der Kategorie *ECOG-PS ≥ 2* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,75 [0,30; 1,85]; p=0,6789). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zum ersten AnsprechenTabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (ITT-Population), Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT-Population), Subgruppe: Leberfunktion						
normal	312/335 (93,1 %)	1,05 [1,05; 1,08]	281/340 (82,6 %)	1,18 [1,08; 1,87]	1,44 [1,22; 1,71] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt ^e	29/31 (93,5 %)	1,02 [0,99; 1,05]	20/29 (69,0 %)	2,89 [1,05; 3,75]	4,02 [1,76; 9,17] p=0,0009	<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 17 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>						

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0116. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [1,22; 1,71]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,02 [1,76; 9,17]; p=0,0009). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

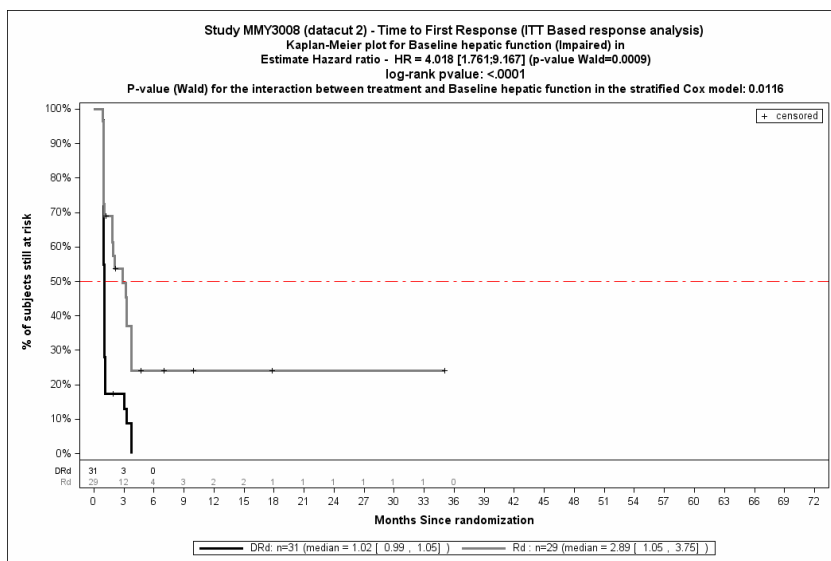
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-336 bis Abbildung 4-337.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

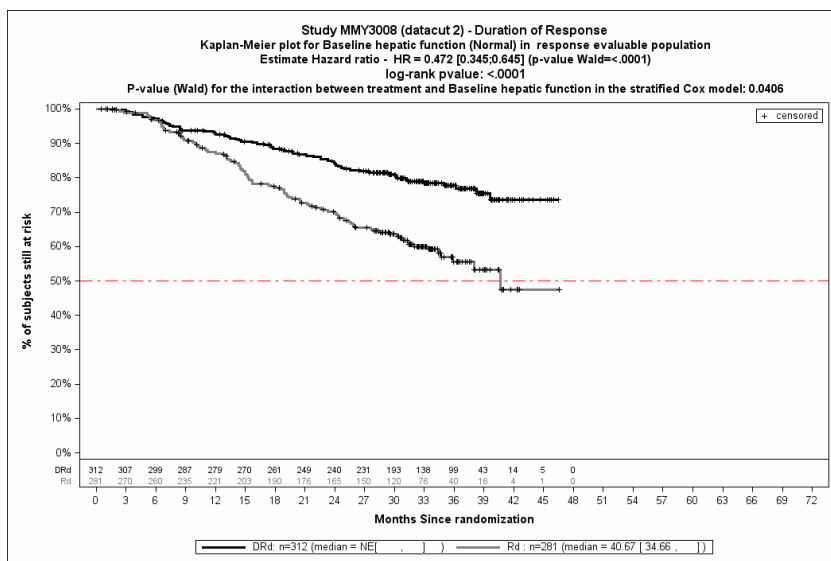
Subgruppenanalyse zu Morbidität – Dauer des AnsprechensTabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer des Ansprechens* (Population mit bewertbarem Ansprechen), Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktion						
normal	66/312 (21,2 %)	NA [NA; NA]	103/281 (36,7 %)	40,67 [34,66; NA]	0,47 [0,34; 0,65] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt ^e	11/29 (37,9 %)	NA [16,46; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [18,43; NA]	2,86 [0,76; 10,76] p=0,1204	0,1066
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	54/209 (25,8 %)	NA [NA; NA]	57/191 (29,8 %)	NA [37,98; NA]	0,79 [0,54; 1,15] p=0,2135	0,2122
Nicht-IgG	12/70 (17,1 %)	NA [NA; NA]	32/62 (51,6 %)	25,95 [19,35; NA]	0,29 [0,15; 0,57] p=0,0004	0,0002
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leqULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin \leq1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin\leq3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); Rd: Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>						

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0406. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,34; 0,65]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,86 [0,76; 10,76]; p=0,1204). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0039. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,54; 1,15]; p=0,2135). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,15; 0,57]; p=0,0004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

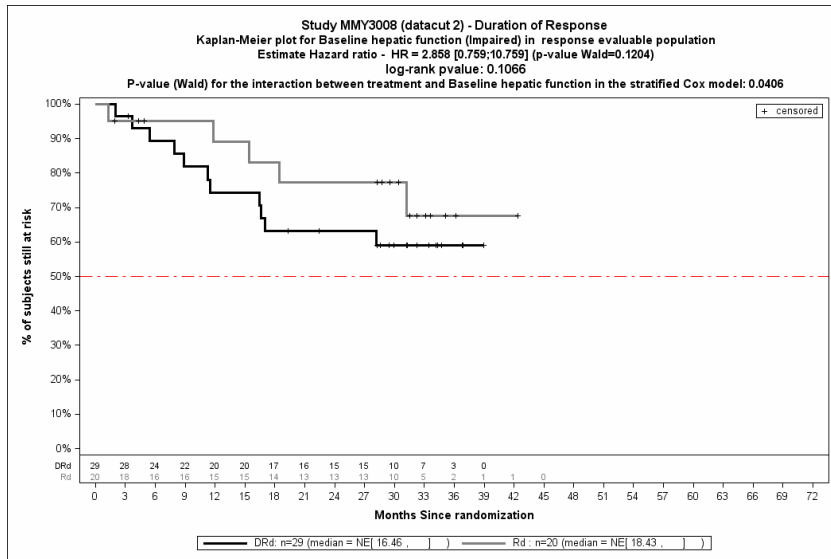
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* der Studie MAIA für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-338 bis Abbildung 4-341.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

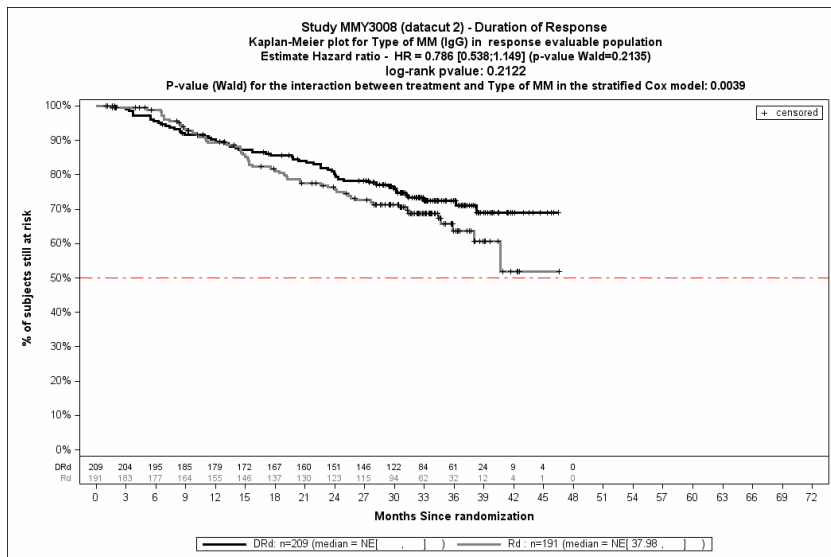
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

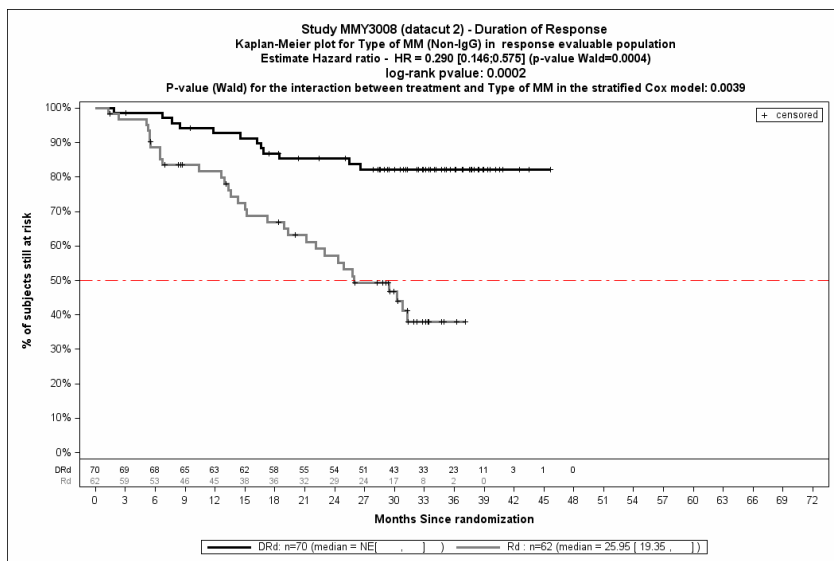
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Subgruppenanalyse zu Morbidität – MRD-Negativitätsrate

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*, Studie MAIA

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	78/225 (34,7 %)	44/231 (19,0 %)	2,31 [1,49; 3,57] p=0,0002	1,83 [1,33; 2,51] p=0,0002	15,70 % [7,70 %; 23,70 %] p=0,0001
Nicht-IgG	39/74 (52,7 %)	12/76 (15,8 %)	5,94 [2,58; 13,69] p<0,0001	3,10 [1,76; 5,48] p<0,0001	34,90 % [20,20 %; 49,50 %] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	42/127 (33,1 %)	8/123 (6,5 %)	6,99 [3,09; 15,85] p<0,0001	5,03 [2,42; 10,43] p<0,0001	26,40 % [16,90 %; 35,90 %] p<0,0001
ECOG-PS 1	47/178 (26,4 %)	15/187 (8,0 %)	4,34 [2,29; 8,24] p<0,0001	3,40 [1,96; 5,92] p<0,0001	18,70 % [11,10 %; 26,30 %] p<0,0001

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
ECOG-PS \geq 2	17/63 (27,0 %)	11/59 (18,6 %)	1,74 [0,70; 4,31] p=0,3387	1,49 [0,77; 2,89] p=0,2416	9,20 % [-5,60 %; 23,90 %] p=0,2223
MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-6}), Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)					
>60 ml/min	18/206 (8,7 %)	11/227 (4,8 %)	1,78 [0,83; 3,81] p=0,1824	1,73 [0,85; 3,53] p=0,1278	3,70 % [-1,20 %; 8,60 %] p=0,1355
\leq 60 ml/min	16/162 (9,9 %)	1/142 (0,7 %)	14,41 [1,92; 108,21] p=0,0010	13,93 [1,64; 118,16] p=0,0010	8,60 % [3,90 %; 13,30 %] p=0,0003
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 13, Tabelle TBMKMRD02 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>					

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-4})* in der Analyse der Subgruppe Myelomtyp ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0402. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,31 [1,49; 3,57]; p=0,0002). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,94 [2,58; 13,69]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-5})* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0477. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,99 [3,09; 15,85]; p<0,0001). In der Kategorie *ECOG-PS 1* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,34 [2,29; 8,24]; p<0,0001). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 2* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,74 [0,70; 4,31]; p=0,3387). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-6})* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion (2 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0205. In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,78 [0,83; 3,81]; p=0,1824). In der Kategorie *≤60 ml/min* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=14,41 [1,92; 108,21]; p=0,0010). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

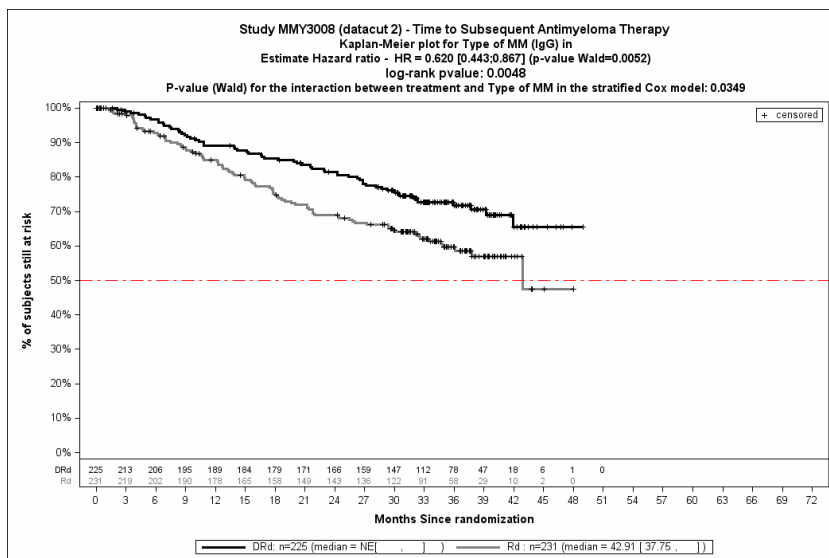
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	60/225 (26,7 %)	NA [NA; NA]	85/231 (36,8 %)	42,91 [37,75; NA]	0,62 [0,44; 0,87] p=0,0052	0,0048
Nicht-IgG	14/74 (18,9 %)	NA [NA; NA]	38/76 (50,0 %)	29,18 [19,68; NA]	0,32 [0,17; 0,60] p=0,0004	0,0002
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko ^e	20/48 (41,7 %)	NA [20,73; NA]	21/44 (47,7 %)	31,74 [17,71; NA]	0,74 [0,39; 1,43] p=0,3769	0,3754
Standardrisiko	57/271 (21,0 %)	NA [NA; NA]	121/279 (43,4 %)	37,75 [32,46; NA]	0,38 [0,27; 0,52] p<0,0001	<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>						

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0349. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,44; 0,87]; p=0,0052). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,17; 0,60]; p=0,0004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0472. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,39; 1,43]; p=0,3769). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,27; 0,52]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

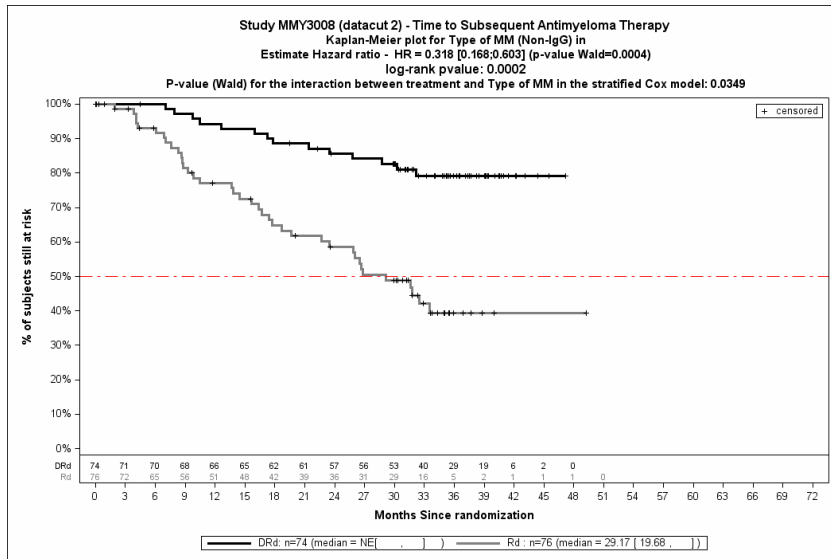
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-342 bis Abbildung 4-345.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

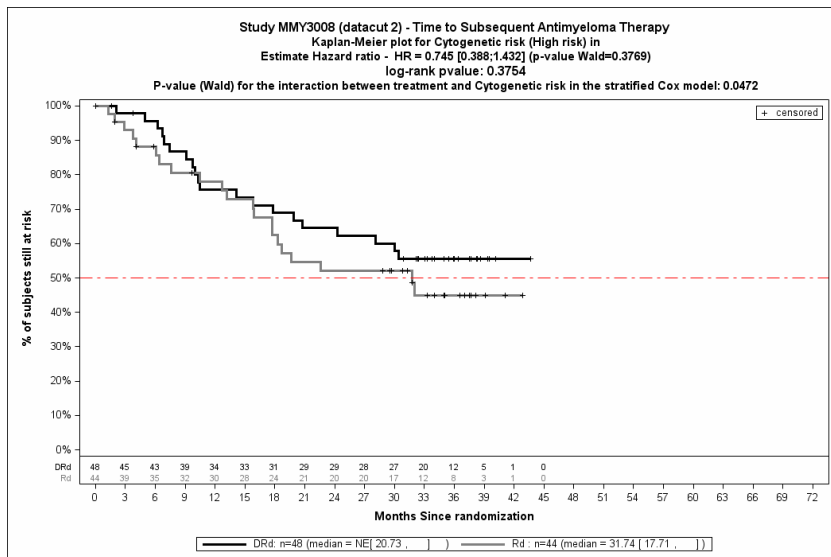
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

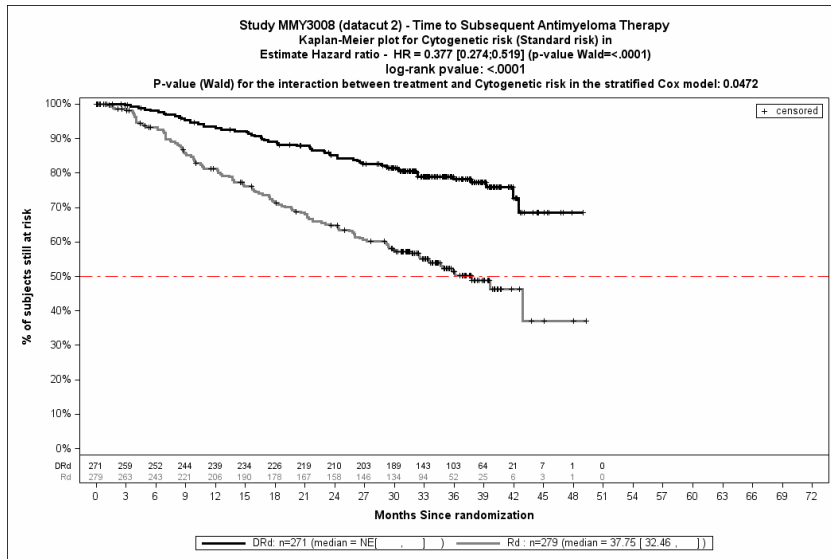
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Zytogetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414MMY3008 (73).

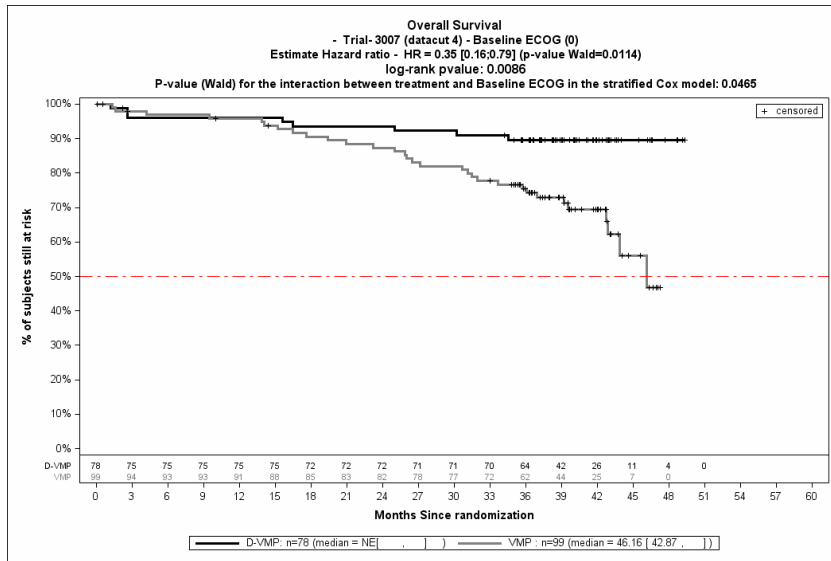
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

Studie ALCYONE**Subgruppenanalyse zu Mortalität – Gesamtüberleben**Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	8/78 (10,3 %)	NA [NA; NA]	31/99 (31,3 %)	46,16 [42,88; NA]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0114	0,0086
ECOG-PS ≥ 1	75/272 (27,6 %)	N [NA; NA]	95/257 (37,0 %)	NA [43,10; NA]	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0180	0,0175
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>						

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0465. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,35$ [0,16; 0,79]; $p=0,0114$). In der Kategorie *ECOG-PS ≥ 1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,69$ [0,51; 0,94]; $p=0,0180$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

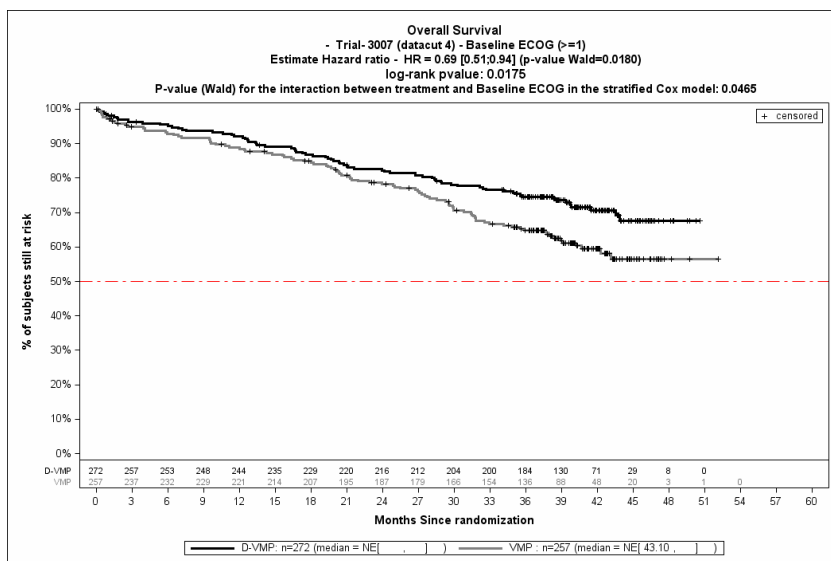
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-346 bis Abbildung 4-347.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS 0, 4*. Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS ≥1, 4*. Datenschnitt, Studie *ALCYONE*

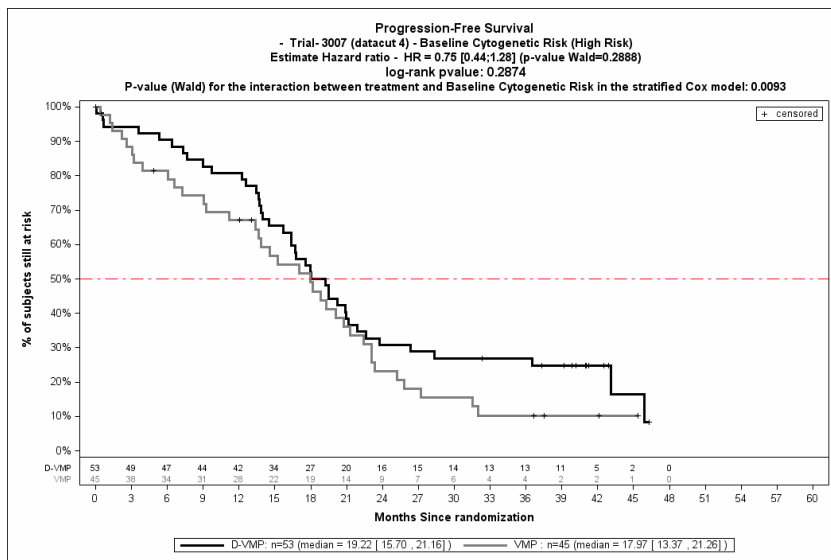
Subgruppenanalyse zu Morbidität – PFSTabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PFS*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
PFS, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko ^e	41/53 (77,4 %)	19,22 [15,70; 21,16]	36/45 (80,0 %)	17,97 [13,37; 21,26]	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2888	0,2874
Standardrisiko	116/261 (44,4 %)	45,67 [35,65; NA]	189/257 (73,5 %)	18,96 [16,82; 20,37]	0,35 [0,27; 0,44] p<0,0001	<0,0001
PFS, Subgruppe: EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“						
EMA-Population	143/273 (52,4 %)	33,64 [28,68; 45,90]	196/270 (72,6 %)	19,45 [17,91; 20,80]	0,48 [0,38; 0,60] p<0,0001	<0,0001
Nicht-EMA-Population	33/77 (42,9 %)	45,67 [36,11; NA]	69/86 (80,2 %)	18,96 [15,21; 22,44]	0,26 [0,17; 0,40] p<0,0001	<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>e: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>						

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PFS* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0093. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,44; 1,28]; p=0,2888). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,27; 0,44]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PFS* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition* „*ASCT-Nichteignung*“ ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0309. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,38; 0,60]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,17; 0,40]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

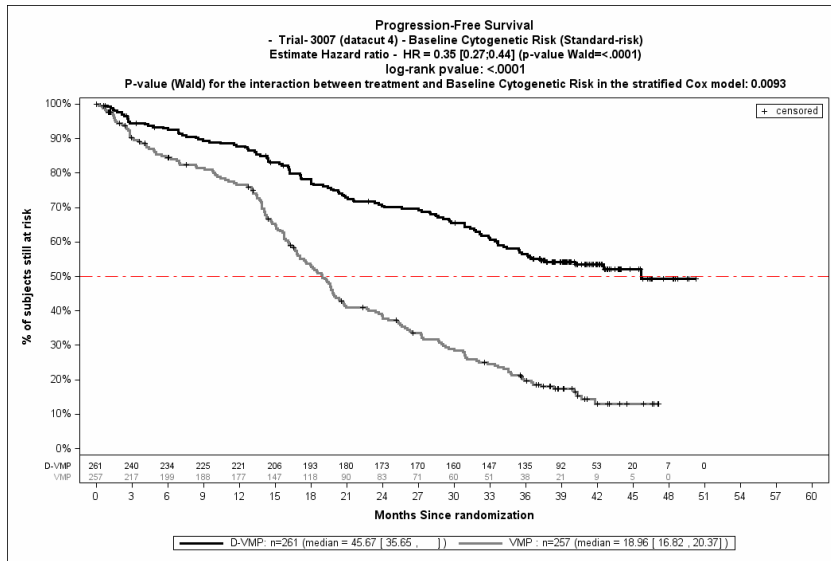
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-348 bis Abbildung 4-351.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

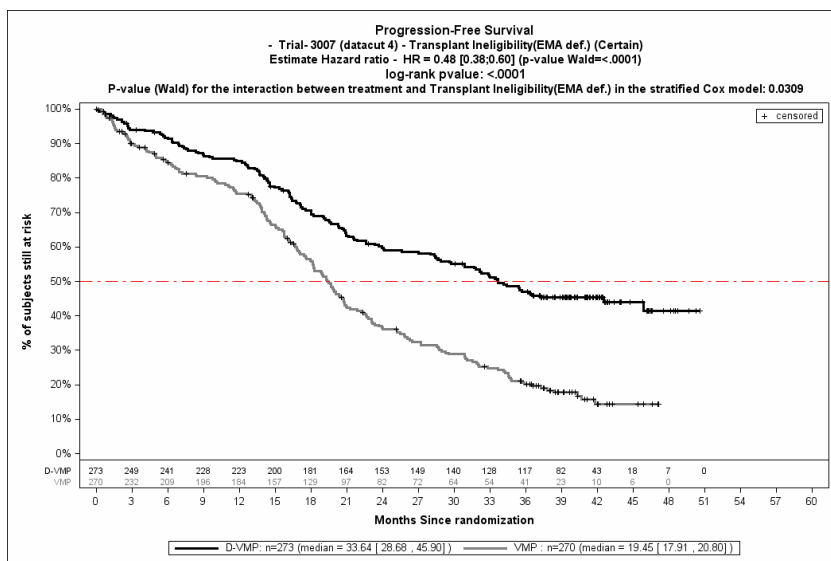
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *Zytopogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

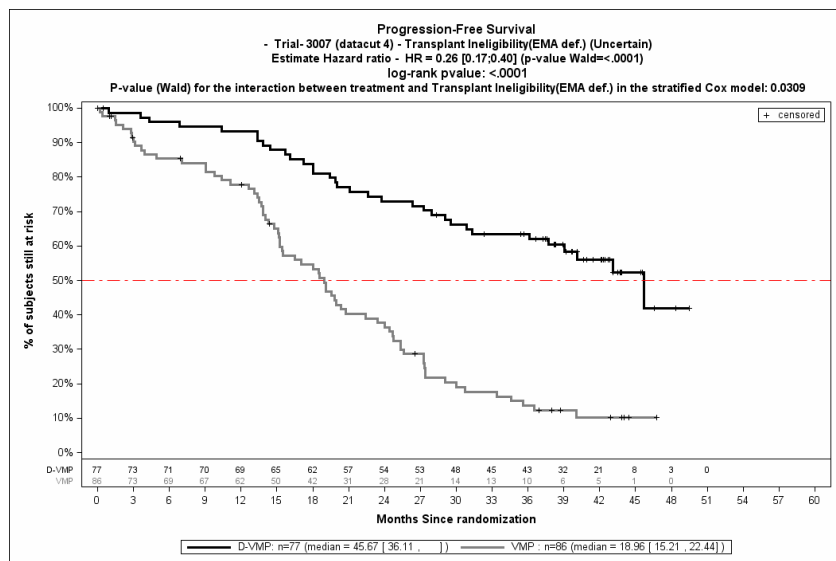
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *Zyto-genetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition* „ASCT-Nichteignung“, Kategorie *EMA-Population*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, ITT-Population, Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“, Kategorie Nicht-EMA-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression, Studie ALCYONE

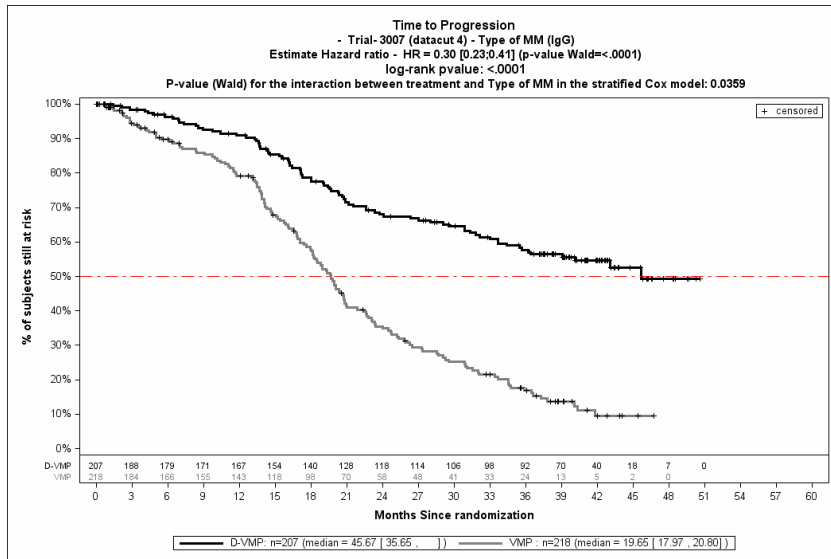
	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	81/207 (39,1 %)	45,67 [35,65; NA]	151/218 (69,3 %)	19,65 [17,97; 20,80]	0,30 [0,23; 0,41] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	38/82 (46,3 %)	36,53 [27,27; NA]	54/83 (65,1 %)	22,37 [18,00; 27,40]	0,53 [0,34; 0,82] p=0,0048	0,0041
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko ^e	33/53 (62,3 %)	20,89 [16,79; 26,35]	31/45 (68,9 %)	18,14 [13,67; 23,06]	0,67 [0,37; 1,22] p=0,1930	0,1907
Standardrisiko	93/261 (35,6 %)	NA [45,67; NA]	168/257 (65,4 %)	19,65 [17,91; 22,67]	0,29 [0,23; 0,38] p<0,0001	<0,0001

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>e: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>						

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0359. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,30 [0,23; 0,41]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,34; 0,82]; p=0,0048). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0096. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,37; 1,22]; p=0,1930). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,23; 0,38]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

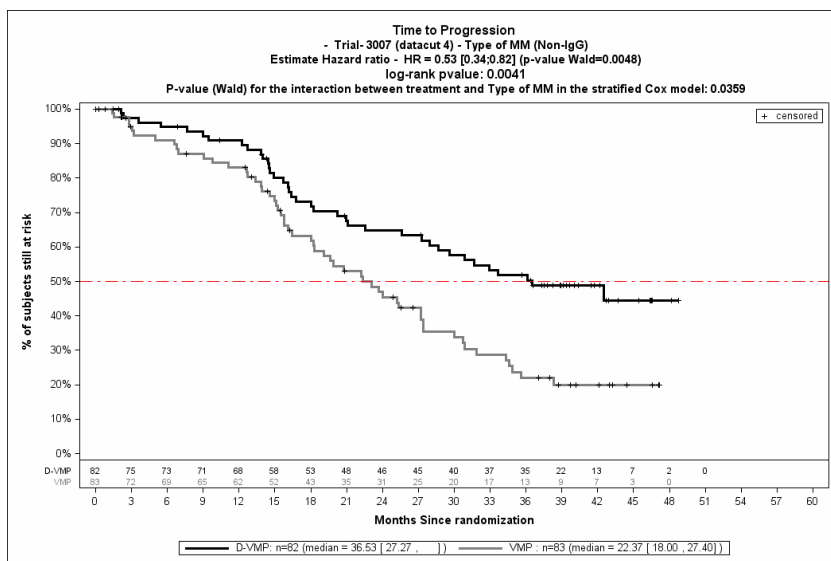
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-352 bis Abbildung 4-355.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

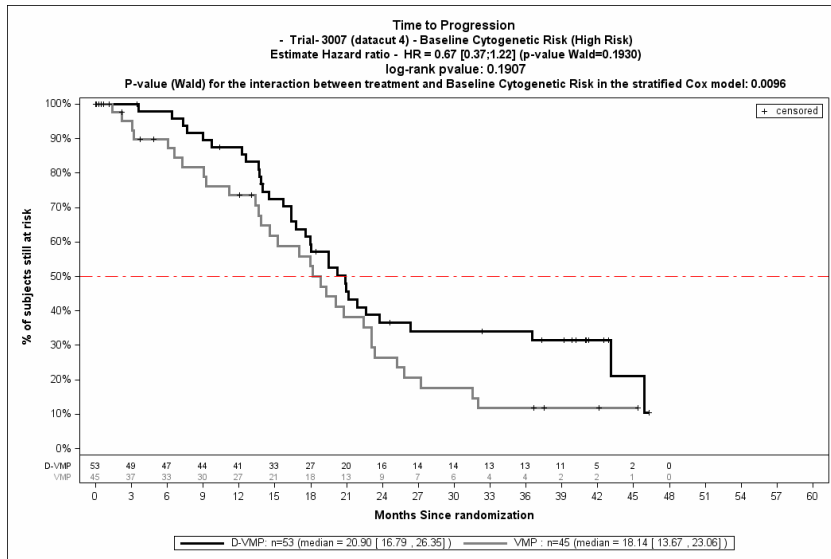
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

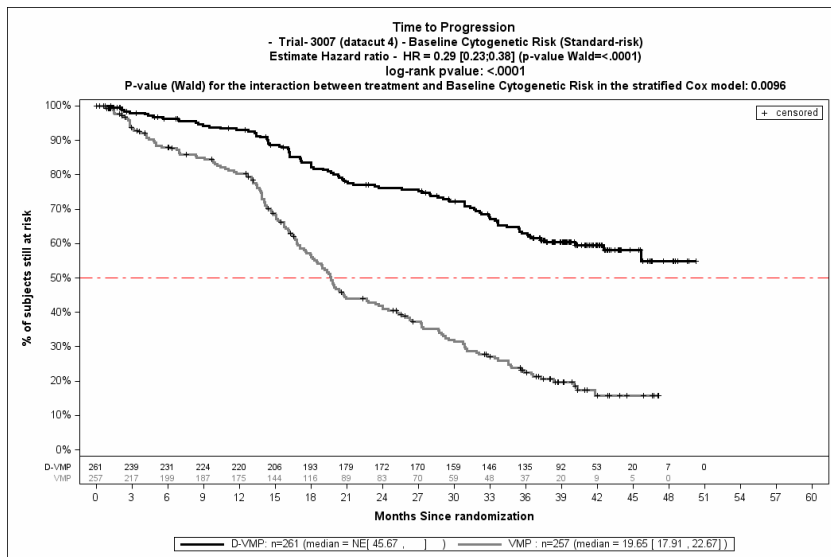
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Zytopenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

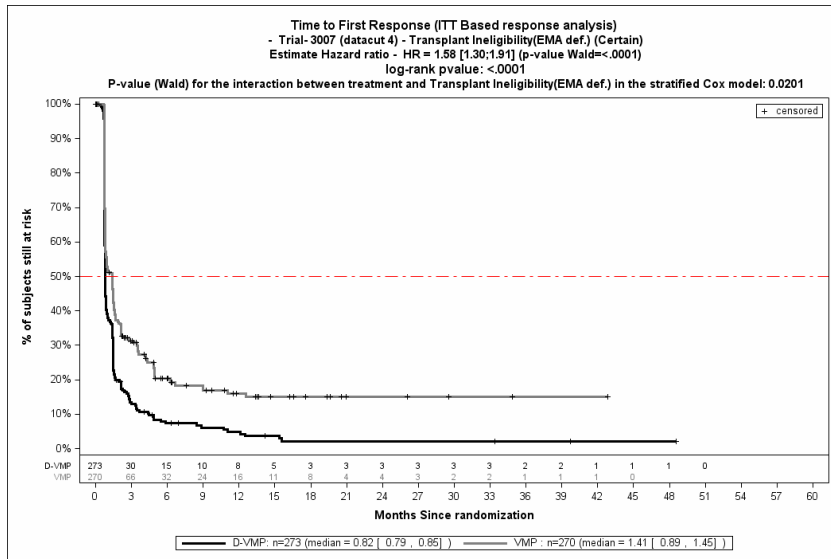
Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, Subgruppe *Zytopenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zum ersten AnsprechenTabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (ITT-Population), Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT-Population), Subgruppe: EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“						
EMA-Population	245/273 (89,7 %)	0,82 [0,79; 0,85]	201/270 (74,4 %)	1,41 [0,89; 1,45]	1,58 [1,30; 1,91] p<0,0001	<0,0001
Nicht-EMA-Population	73/77 (94,8 %)	0,82 [0,76; 0,82]	62/86 (72,1 %)	1,74 [1,41; 2,37]	2,94 [2,02; 4,28] p<0,0001	<0,0001
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>						

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (ITT-Population) in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0201. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [1,30; 1,91]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,94 [2,02; 4,28]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

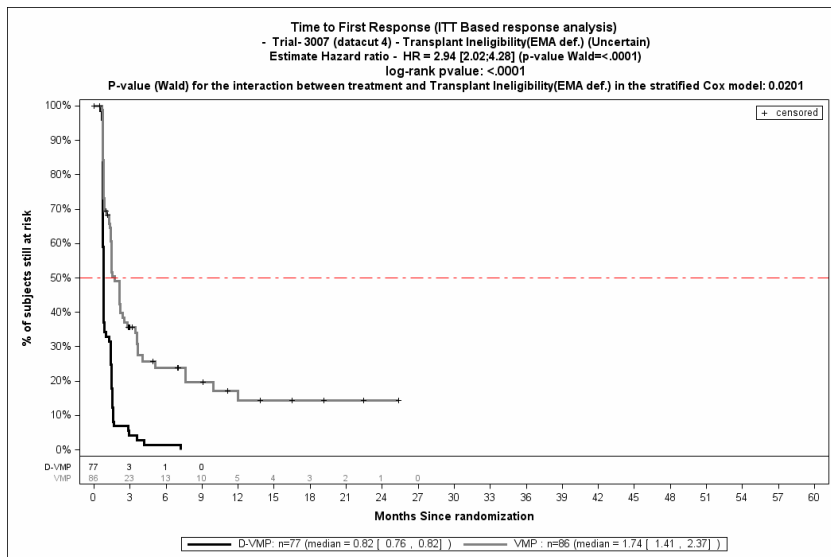
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-356 bis Abbildung 4-357.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“*, Kategorie *EMA-Population*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

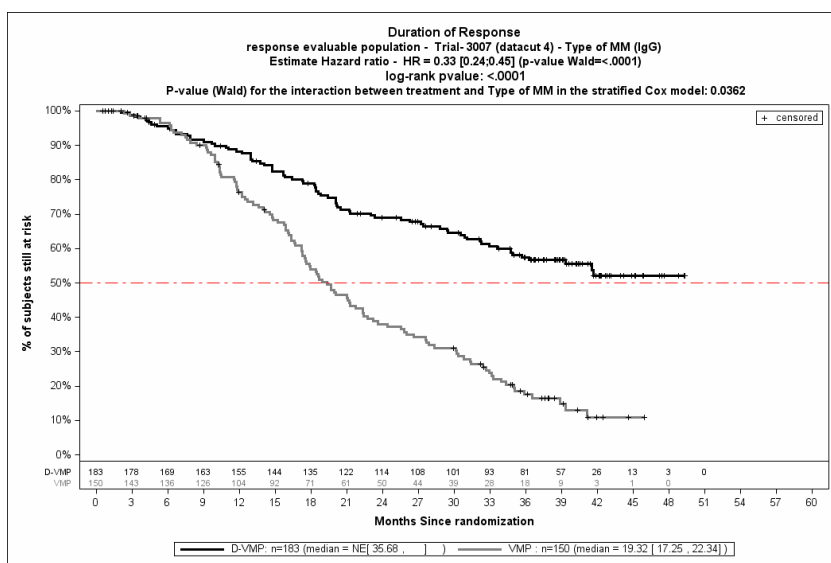
Subgruppenanalyse zu Morbidität – Dauer des AnsprechensTabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	76/183 (41,5 %)	NA [35,68; NA]	113/150 (75,3 %)	19,32 [17,25; 22,34]	0,33 [0,24; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	36/78 (46,2 %)	35,84 [26,48; NA]	45/71 (63,4 %)	22,87 [17,61; 26,71]	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0145	0,0132
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko ^e	33/49 (67,3 %)	20,14 [15,67; 25,56]	23/33 (69,7 %)	18,50 [13,83; 24,41]	0,88 [0,46; 1,69] p=0,6924	0,6922
Standardrisiko	85/238 (35,7 %)	NA [NA; NA]	123/184 (66,8 %)	22,73 [18,17; 26,71]	0,33 [0,24; 0,43] p<0,0001	<0,0001
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). e: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>						

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0362. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,24; 0,45]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,35; 0,89]; $p = 0,0145$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0118. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,46; 1,69]; p=0,6924). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,24; 0,43]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

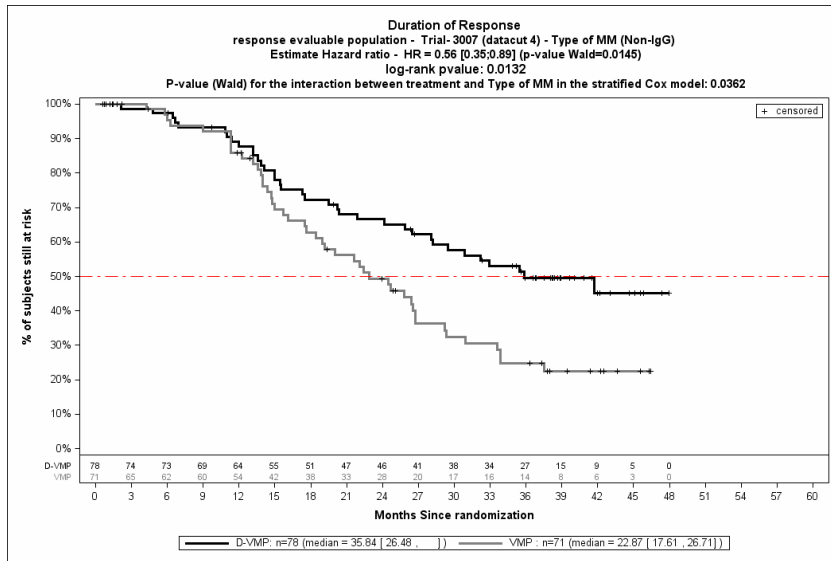
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* der Studie ALCYONE für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-358 bis Abbildung 4-361.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

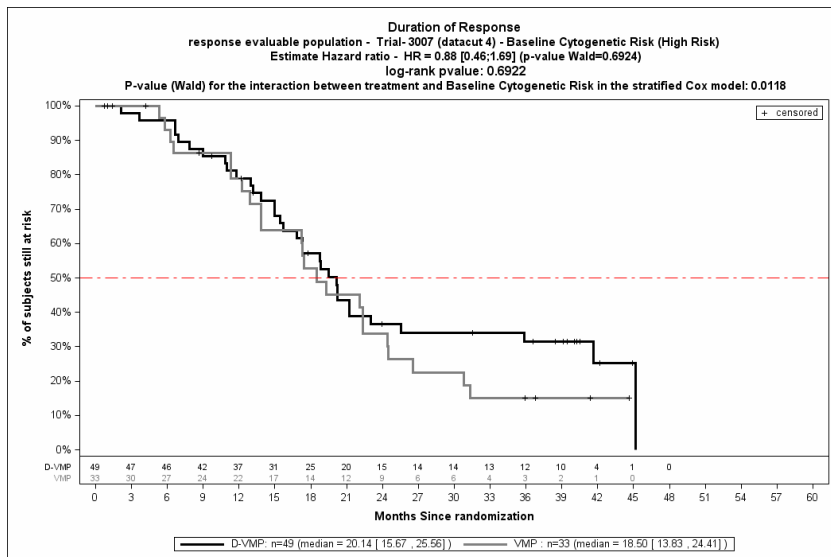
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

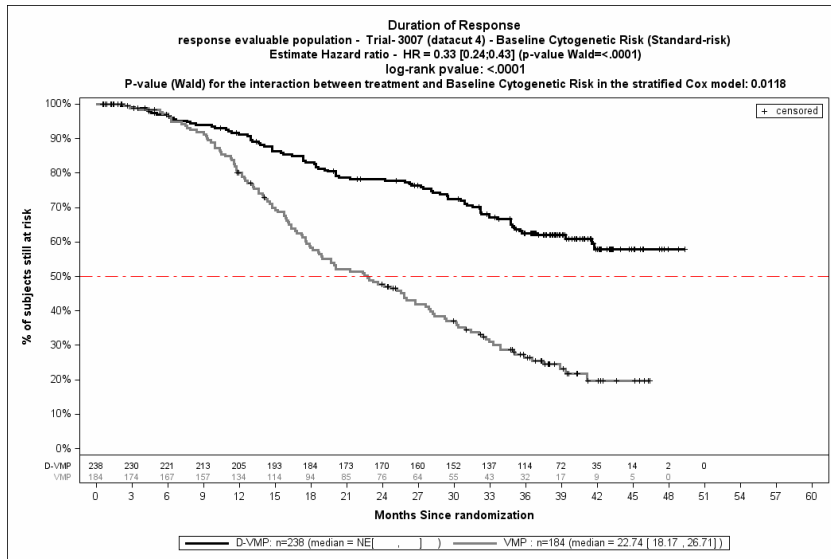
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Zytopenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Subgruppe *Zytopenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Studie ALCYONE

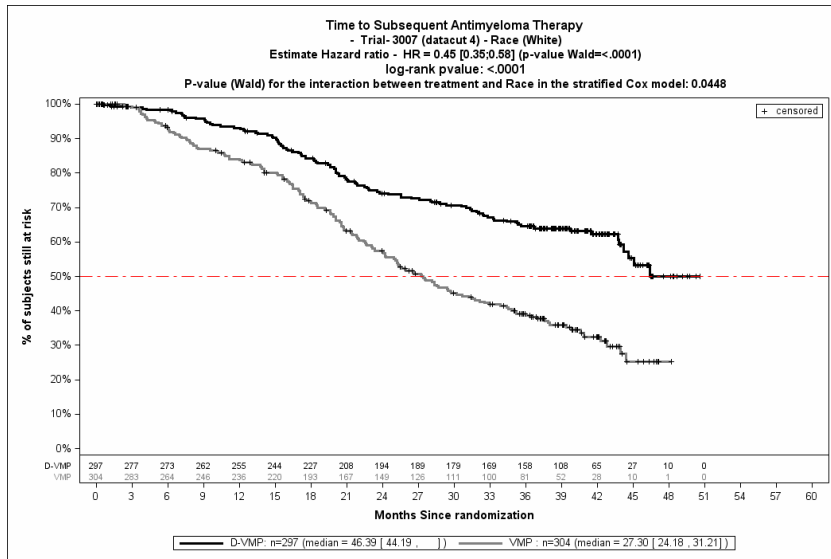
	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Ethnie						
weiß	104/297 (35,0 %)	46,39 [44,19; NA]	176/304 (57,9 %)	27,30 [24,18; 31,21]	0,45 [0,35; 0,58] p<0,0001	<0,0001
andere	19/53 (35,8 %)	NA [35,68; NA]	36/52 (69,2 %)	21,22 [14,69; 25,86]	0,22 [0,12; 0,42] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region						
Europa	105/289 (36,3 %)	46,39 [44,19; NA]	172/295 (58,3 %)	27,53 [24,18; 31,21]	0,48 [0,37; 0,61] p<0,0001	<0,0001
andere	18/61 (29,5 %)	NA [43,83; NA]	40/61 (65,6 %)	21,36 [15,15; 25,86]	0,21 [0,12; 0,38] p<0,0001	<0,0001

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>						

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0448. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,35; 0,58]; p<0,0001). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,22 [0,12; 0,42]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0049. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,37; 0,61]; p<0,0001). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,12; 0,38]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

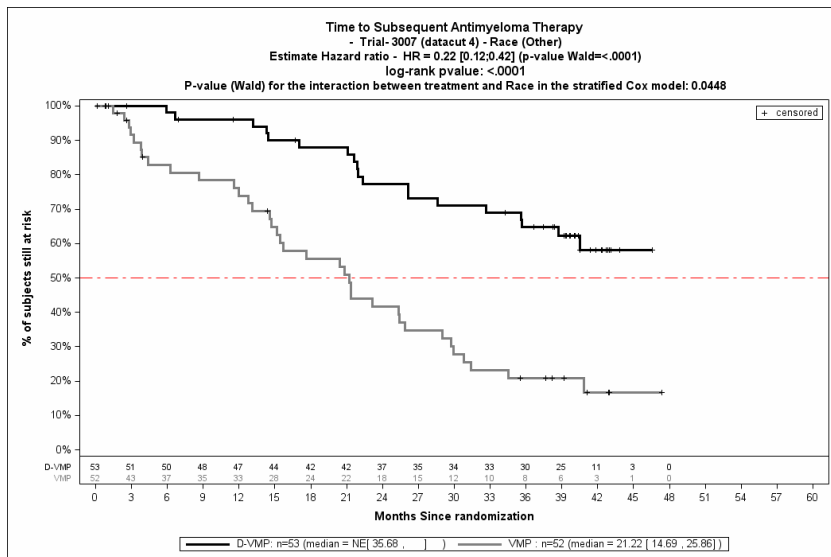
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-362 bis Abbildung 4-365.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414MMY3007 (74).

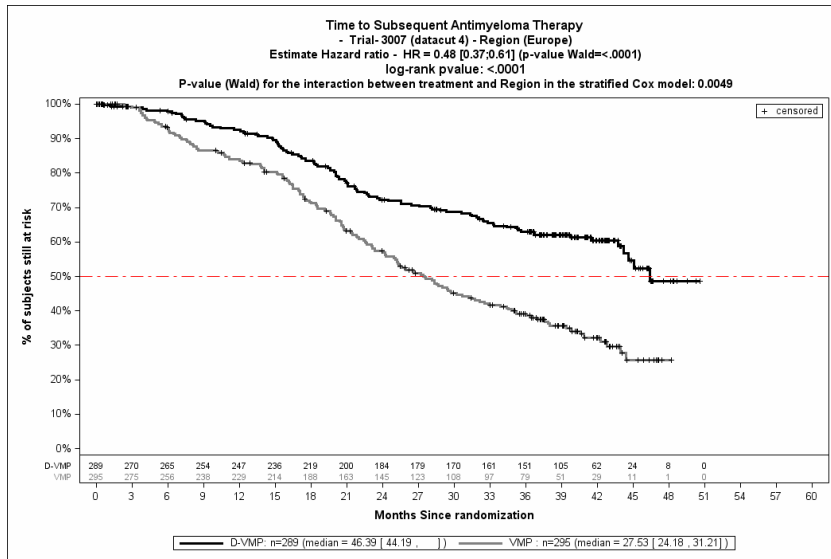
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalyse 54767414MMY3007 (74).

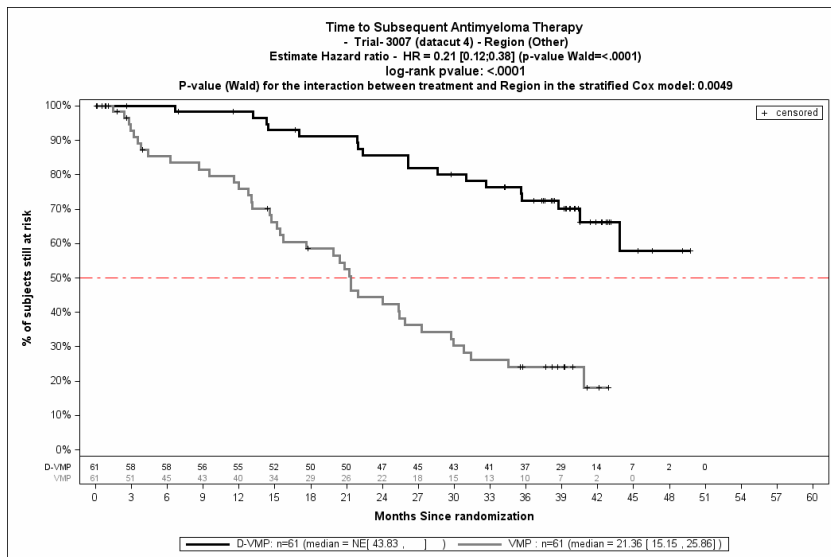
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

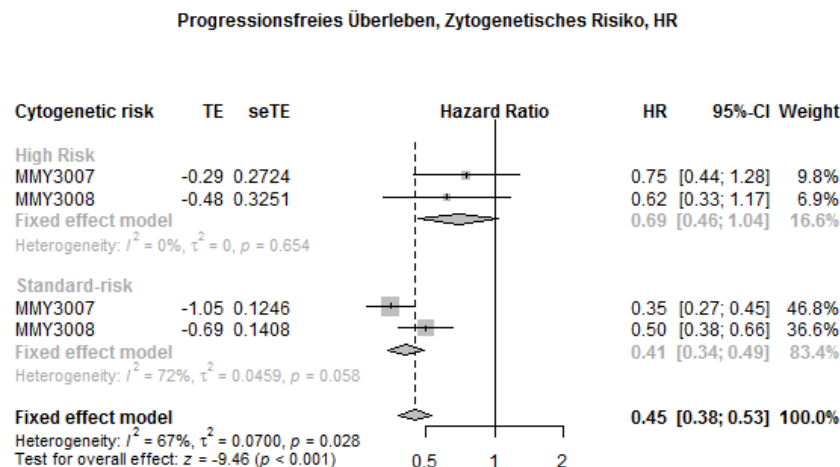
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse findet sich in Anhang 4-I.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Progressionsfreies Überleben

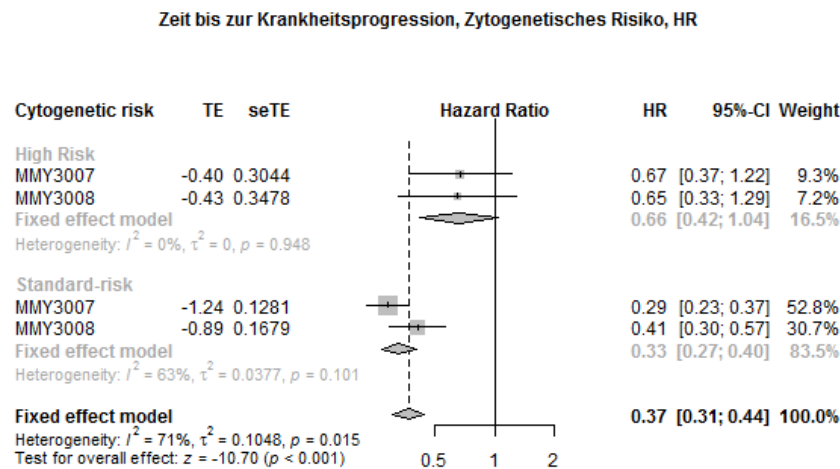


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-366: Metaanalyse für PFS für die Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt PFS ergibt sich in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,028. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,46; 1,04]; $p=0,079$). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,34; 0,49]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression



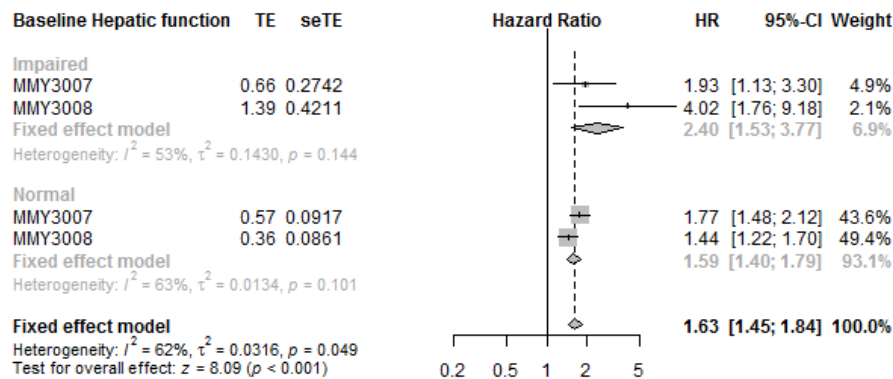
Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-367: Metaanalyse für *Zeit bis zur Krankheitsprogression* für die Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ergibt sich in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,015. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,42; 1,04]; $p=0,071$). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,27; 0,40]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen

Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Leberfunktion, HR

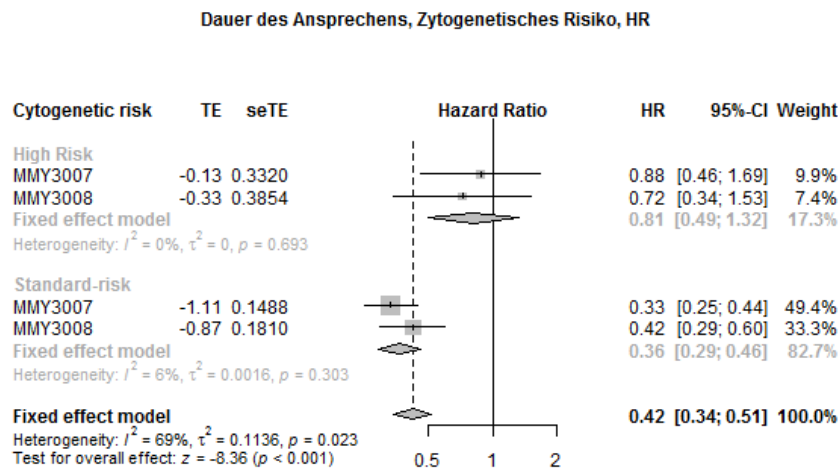


Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-368: Metaanalyse für *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Subgruppe *Leberfunktion* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* (ITT-Population) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,049. In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,40 [1,53; 3,77]; $p=0,0001$). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,59 [1,40; 1,79]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Dauer des Ansprechens



Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-369: Metaanalyse für *Dauer des Ansprechens* für die Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ergibt sich in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,023. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,49; 1,32]; $p=0,396$). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,29; 0,46]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für die metaanalytischen Subgruppenanalysen liegt für die Endpunkte *PFS* – Subgruppe *Myelomtyp*, *Zeit bis zur Krankheitsprogression* - Subgruppe *Myelomtyp*, *Dauer des Ansprechens* – Subgruppe *Myelomtyp*, *Dauer des Ansprechens* – Subgruppe *Leberfunktion* innerhalb mindestens einer der Subgruppenkategorien Heterogenität vor, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist.

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu Morbidität – EQ-5D VAS

Studie MAIA

Es lässt sich für keine Subgruppe ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) feststellen, daher werden keine detaillierten Ergebnisse berichtet.

Studie ALCYONE

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt EQ-5D VAS, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	197/301 (65,4 %)	4,40 [3,12; 5,75]	183/303 (60,4 %)	5,91 [5,49; 6,96]	1,23 [0,88; 1,72] p=0,2512	1,08 [0,96; 1,22] p=0,2184	4,80 % [-2,80 %; 12,50 %] p=0,2169	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7582
beeinträchtigt ^e	31/46 (67,4 %)	2,99 [2,86; 5,55]	21/52 (40,4 %)	8,35 [5,55; 18,30]	2,92 [1,20; 7,11] p=0,0307	1,55 [1,08; 2,22] p=0,0183	23,80 % [4,90 %; 42,80 %] p=0,0138	2,50 [1,28; 4,87] p=0,0073
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	101/301 (33,6 %)	45,93 [34,56; NA]	96/303 (31,7 %)	34,83 [25,43; NA]	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5905	1,07 [0,86; 1,35] p=0,5314	2,40 % [-5,10 %; 9,80 %] p=0,5339	0,86 [0,64; 1,15] p=0,2989
beeinträchtigt ^e	12/46 (26,1 %)	44,65 [28,06; 44,65]	19/52 (36,5 %)	9,27 [4,43; NA]	0,65 [0,26; 1,61] p=0,4826	0,74 [0,39; 1,40] p=0,3546	-8,90 % [-27,30 %; 9,50 %] p=0,3422	0,32 [0,13; 0,79] p=0,0133

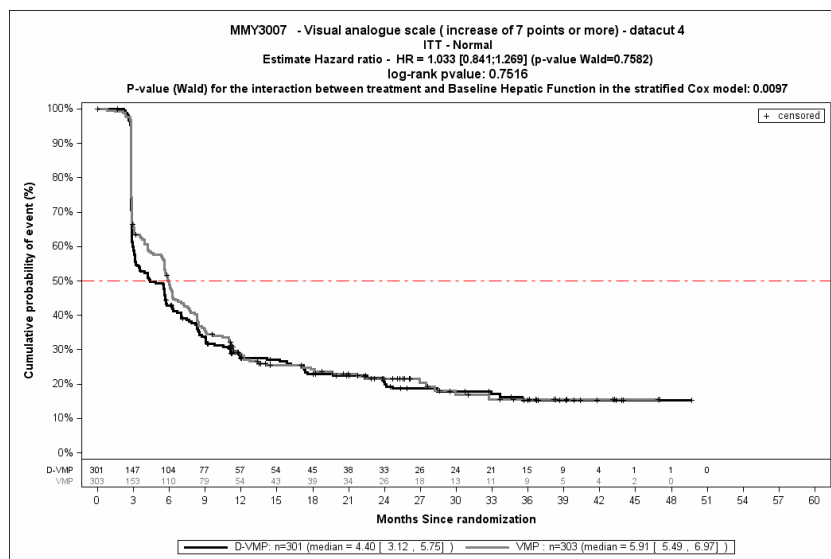
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: D VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0097. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,84; 1,27]; p=0,7582). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,50 [1,28; 4,87]; p=0,0073). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0411. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,64; 1,15]; p=0,2989). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,13; 0,79]; p=0,0133). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

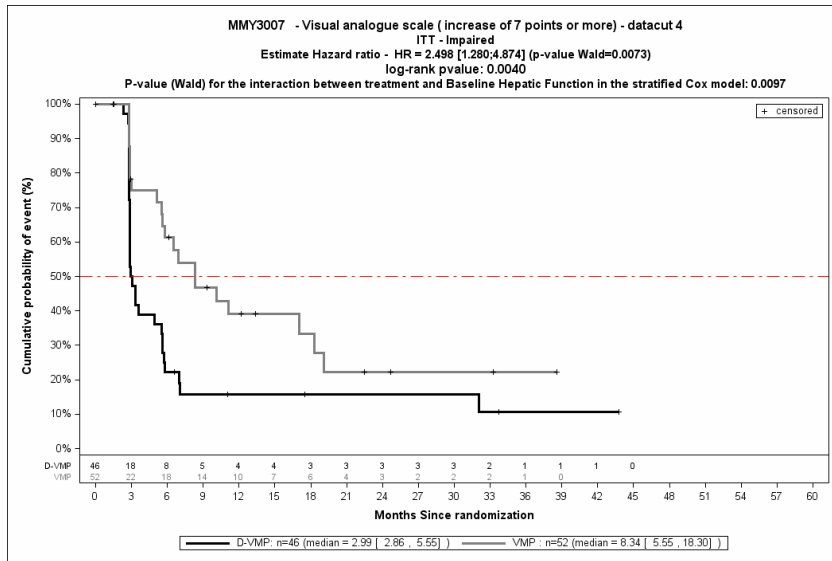
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-370 bis Abbildung 4-373.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

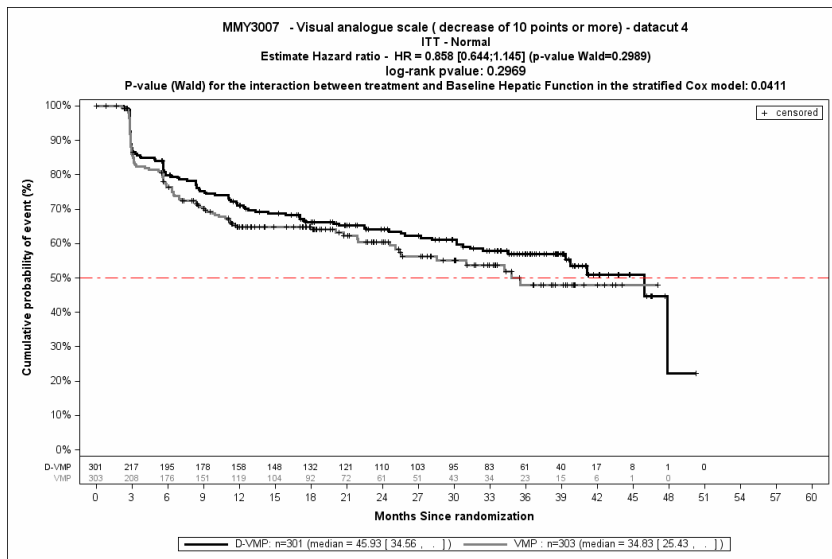
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

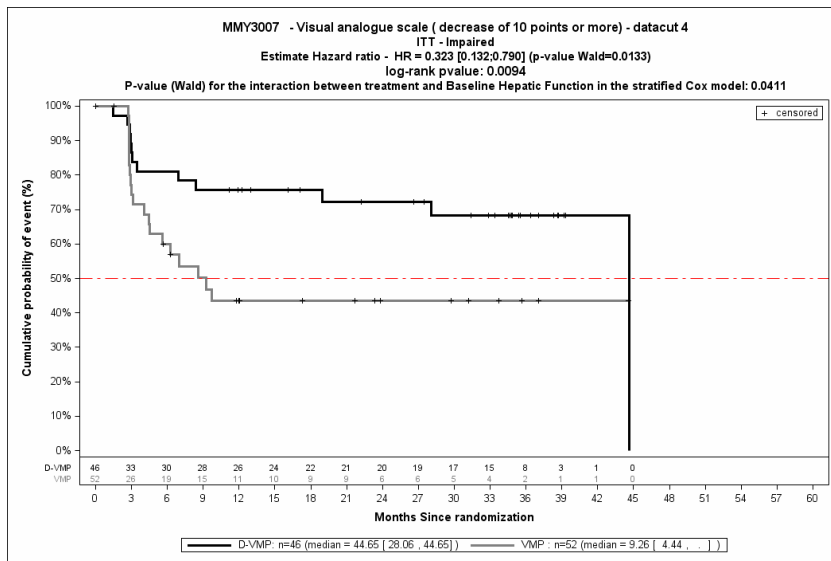
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5).

Es lässt sich nach der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methode für keine Subgruppe ein Beleg für eine Interaktion (p -Wert der Interaktionstests $<0,05$) feststellen, daher werden hier keine detaillierten Ergebnisse berichtet. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse findet sich in Anhang 4-I.

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**Studie MAIA**Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	146/225 (64,9 %)	4,99 [4,70; 8,02]	116/231 (50,2 %)	7,46 [4,73; 10,22]	1,82 [1,25; 2,65] p=0,0023	1,29 [1,10; 1,52] p=0,0017	14,70 % [5,60 %; 23,70 %] p=0,0015	1,17 [0,92; 1,51] p=0,2083
Nicht-IgG	43/74 (58,1 %)	4,89 [2,37; 21,29]	50/76 (65,8 %)	4,67 [2,10; 4,96]	0,72 [0,36; 1,44] p=0,4539	0,88 [0,67; 1,15] p=0,3577	-7,80 % [-24,10 %; 8,50 %] p=0,3488	0,75 [0,48; 1,18] p=0,2151
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population ^e	124/305 (40,7 %)	NA [10,68; NA]	91/307 (29,6 %)	NA [33,12; NA]	1,69 [1,20; 2,37] p=0,0035	1,39 [1,12; 1,73] p=0,0027	11,50 % [4,10 %; 18,90 %] p=0,0024	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0299
Nicht-EMA-Population ^f	23/63 (36,5 %)	NA [16,16; NA]	21/62 (33,9 %)	NA [4,89; NA]	1,06 [0,50; 2,26] p=1,0000	1,04 [0,62; 1,75] p=0,8852	1,30 % [-15,70 %; 18,30 %] p=0,8827	0,69 [0,37; 1,29] p=0,2435
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	97/225 (43,1 %)	39,95 [10,45; NA]	68/231 (29,4 %)	NA [NA; NA]	1,79 [1,21; 2,63] p=0,0042	1,46 [1,13; 1,88] p=0,0032	13,50 % [4,60 %; 22,30 %] p=0,0028	1,31 [0,96; 1,79] p=0,0926

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Nicht-IgG	25/74 (33,8 %)	NA [7,75; NA]	35/76 (46,1 %)	7,88 [4,67; NA]	0,69 [0,35; 1,35] p=0,3523	0,78 [0,50; 1,23] p=0,2716	-9,40 % [-26,10 %; 7,40 %] p=0,2732	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1432
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	100/225 (44,4 %)	28,29 [10,64; NA]	63/231 (27,3 %)	NA [NA; NA]	2,14 [1,45; 3,15] p=0,0002	1,65 [1,27; 2,14] p=0,0001	17,50 % [8,70 %; 26,20 %] p<0,0001	1,54 [1,12; 2,12] p=0,0084
Nicht-IgG	31/74 (41,9 %)	NA [5,13; NA]	33/76 (43,4 %)	7,52 [4,76; NA]	1,04 [0,53; 2,06] p=1,0000	1,02 [0,68; 1,54] p=0,9072	1,00 % [-15,60 %; 17,60 %] p=0,9061	0,86 [0,51; 1,44] p=0,5582
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	33/189 (17,5 %)	NA [NA; NA]	17/195 (8,7 %)	NA [NA; NA]	2,31 [1,22; 4,38] p=0,0141	2,04 [1,17; 3,53] p=0,0095	8,90 % [2,20 %; 15,50 %] p=0,0087	1,78 [0,98; 3,23] p=0,0560
weiblich	21/179 (11,7 %)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,33; 1,10] p=0,1328	0,65 [0,39; 1,09] p=0,0990	-6,30 % [-13,60 %; 1,10 %] p=0,0964	0,60 [0,34; 1,04] p=0,0700

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.</p> <p>f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0297. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,92; 1,51]; p=0,2083). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,48; 1,18]; p=0,2151). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

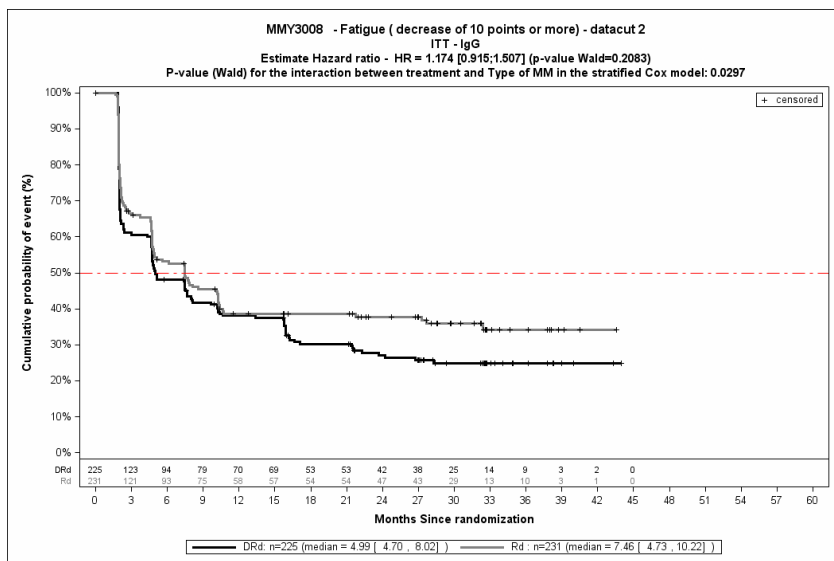
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0231. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [1,03; 1,77]; p=0,0299). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,37; 1,29]; p=0,2435). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0118. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,31 [0,96; 1,79]; p=0,0926). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,39; 1,15]; p=0,1432). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0269. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,54 [1,12; 2,12]; p=0,0084). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,51; 1,44]; p=0,5582). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0061. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,78 [0,98; 3,23]; p=0,0560). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,34; 1,04]; p=0,0700). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

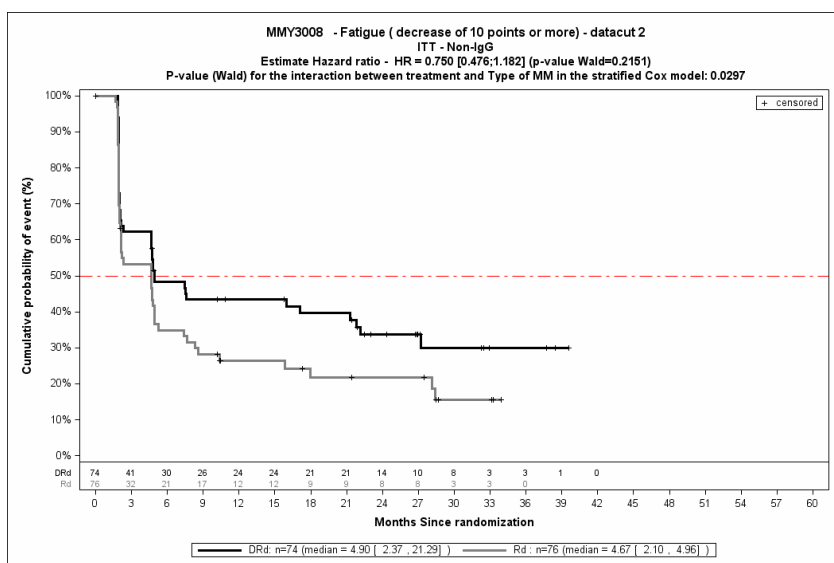
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* \geq MCID 10 der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-374 bis Abbildung 4-383.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

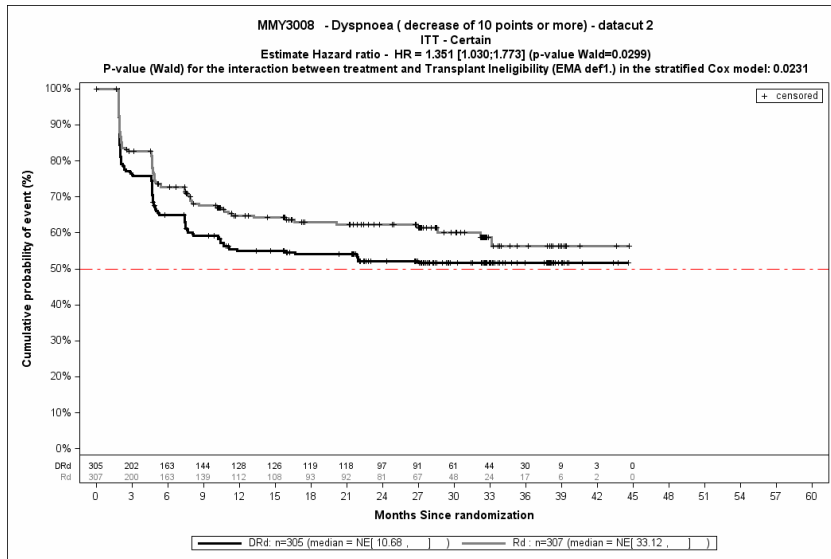
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

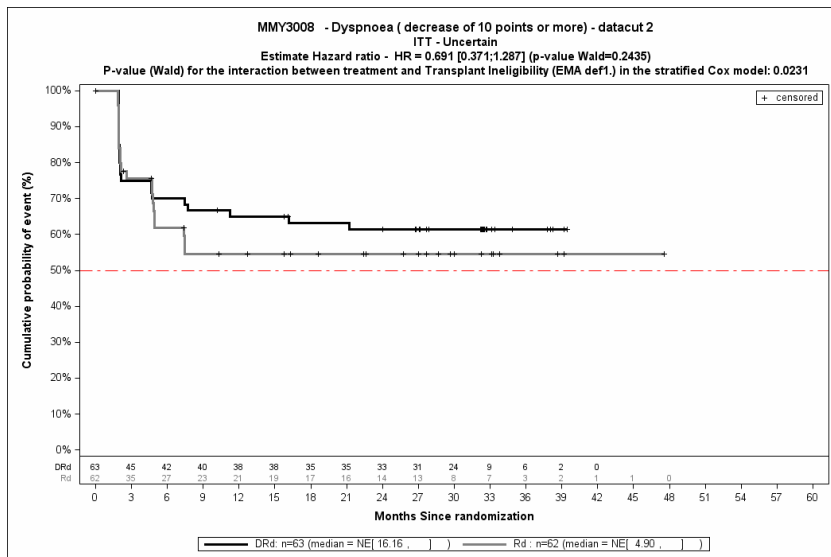
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

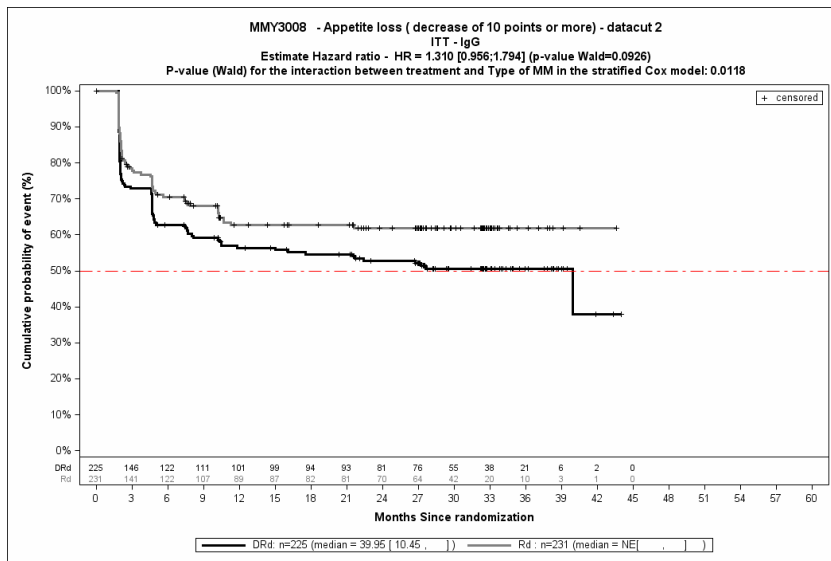
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

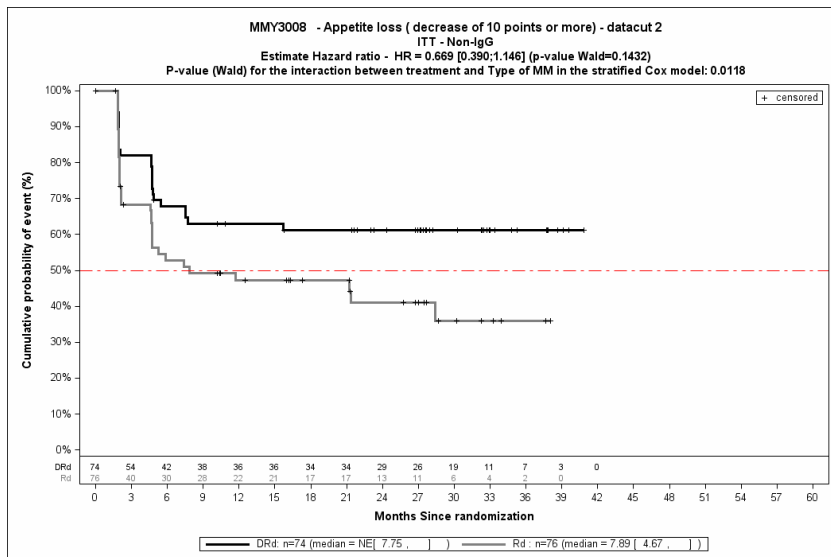
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

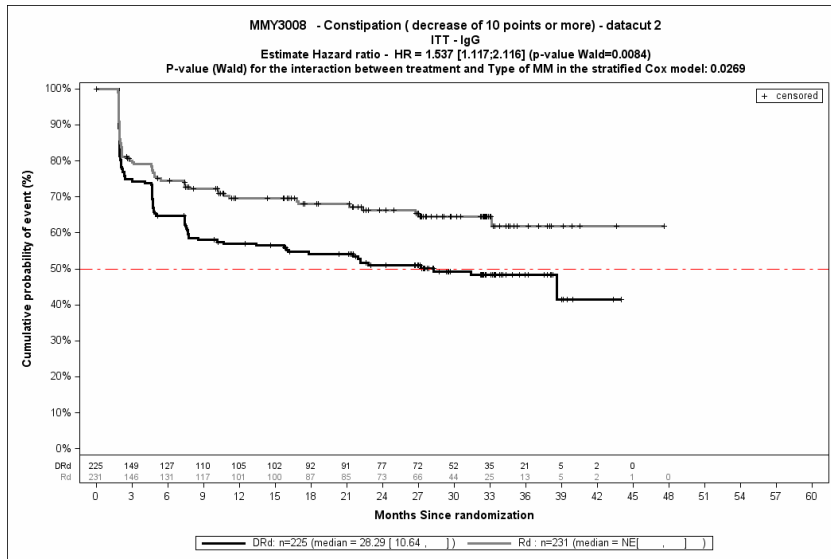
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

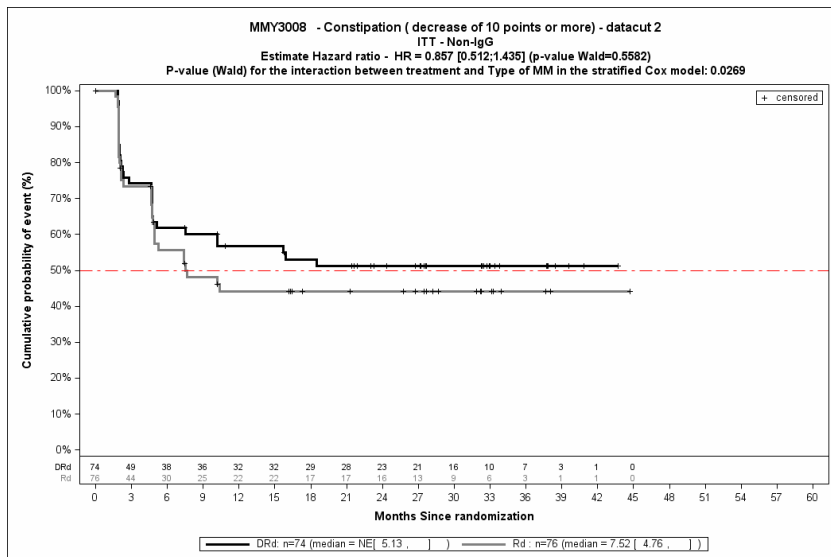
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

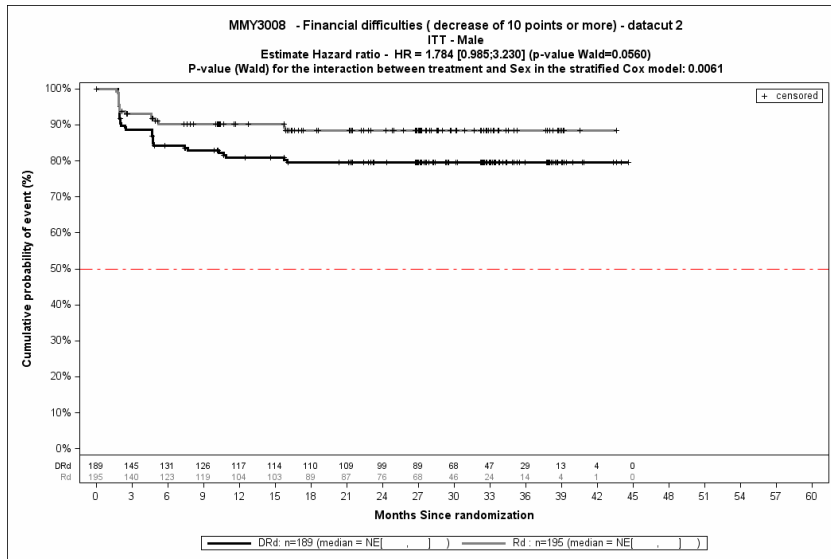
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

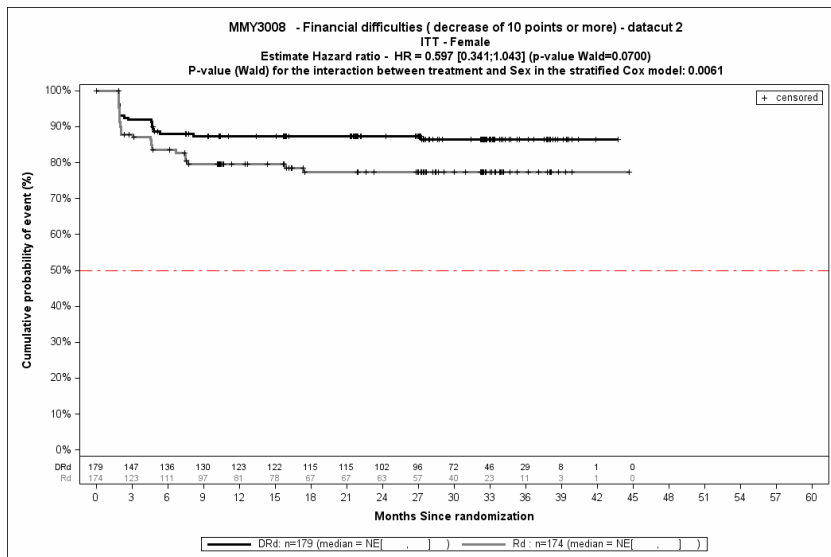
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verbesserung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/189 (34,9 %)	NA [32,49; NA]	79/195 (40,5 %)	26,78 [10,58; 32,30]	0,80 [0,53; 1,21] p=0,3357	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2861	-5,30 % [-15,10 %; 4,40 %] p=0,2851	0,70 [0,50; 0,97] p=0,0348
weiblich	82/179 (45,8 %)	21,91 [10,32; NA]	61/174 (35,1 %)	39,62 [21,52; NA]	1,64 [1,06; 2,53] p=0,0357	1,34 [1,03; 1,74] p=0,0276	11,60 % [1,50 %; 21,70 %] p=0,0248	1,24 [0,89; 1,74] p=0,2080
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	98/225 (43,6 %)	27,57 [15,77; NA]	113/231 (48,9 %)	8,48 [4,73; 21,22]	0,82 [0,57; 1,20] p=0,3658	0,90 [0,74; 1,10] p=0,3183	-4,70 % [-13,80 %; 4,40 %] p=0,3137	0,72 [0,54; 0,94] p=0,0172
Nicht-IgG	38/74 (51,4 %)	16,69 [4,73; NA]	24/76 (31,6 %)	NA [21,26; NA]	2,15 [1,05; 4,39] p=0,0561	1,55 [1,02; 2,36] p=0,0377	17,40 % [1,40 %; 33,30 %] p=0,0325	1,48 [0,83; 2,61] p=0,1829

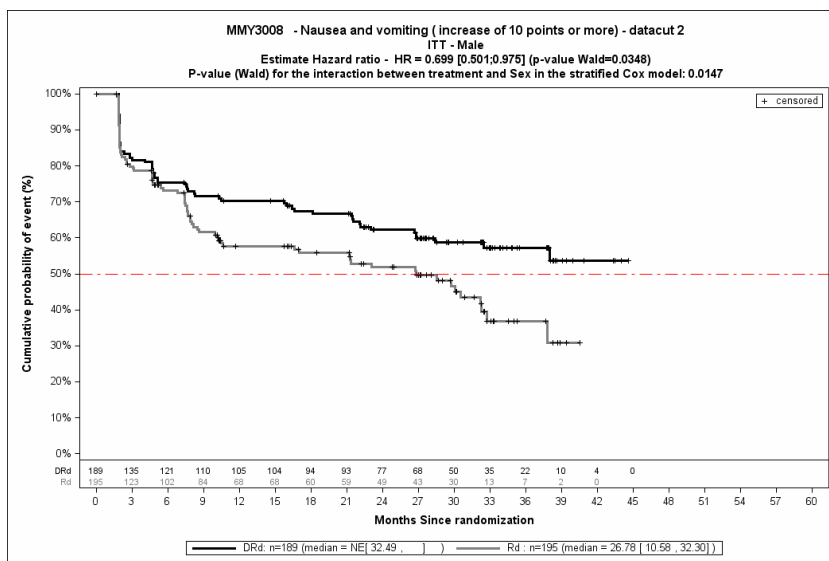
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0147. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,50; 0,97]; p=0,0348). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,89; 1,74]; p=0,2080). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0135. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,54; 0,94]; p=0,0172). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,83; 2,61]; p=0,1829). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

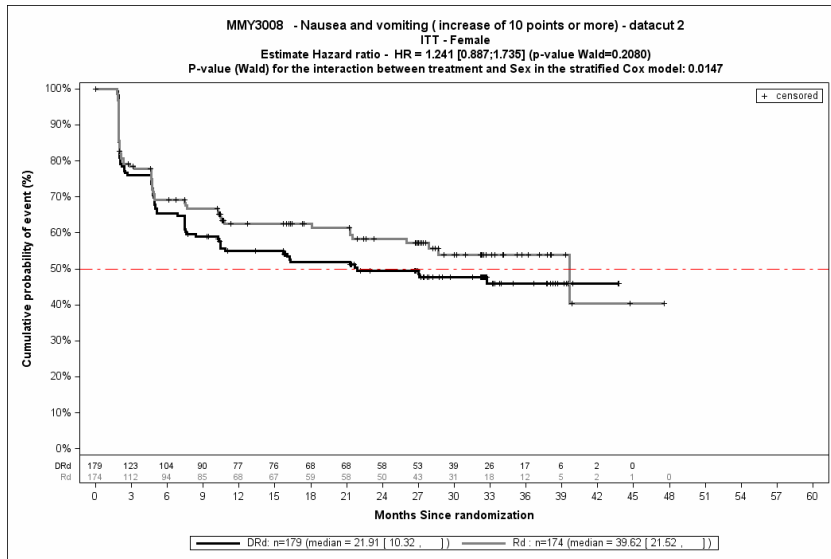
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-384 bis Abbildung 4-387.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

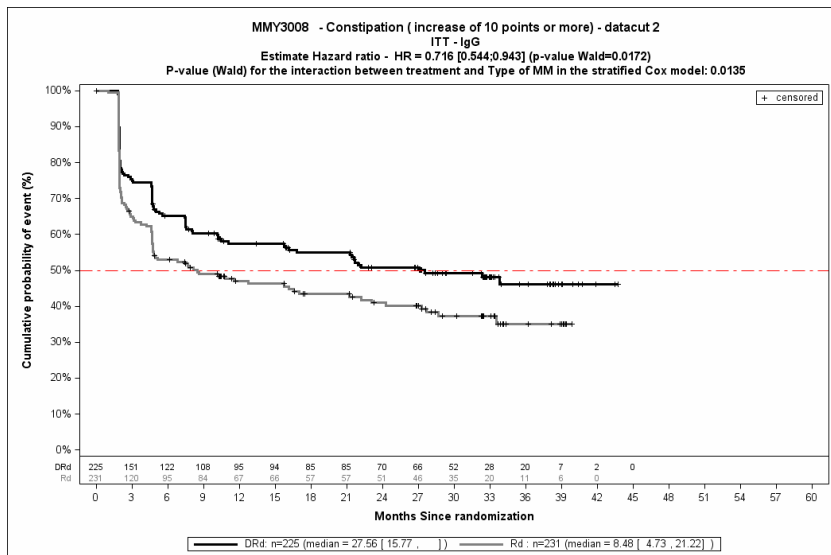
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

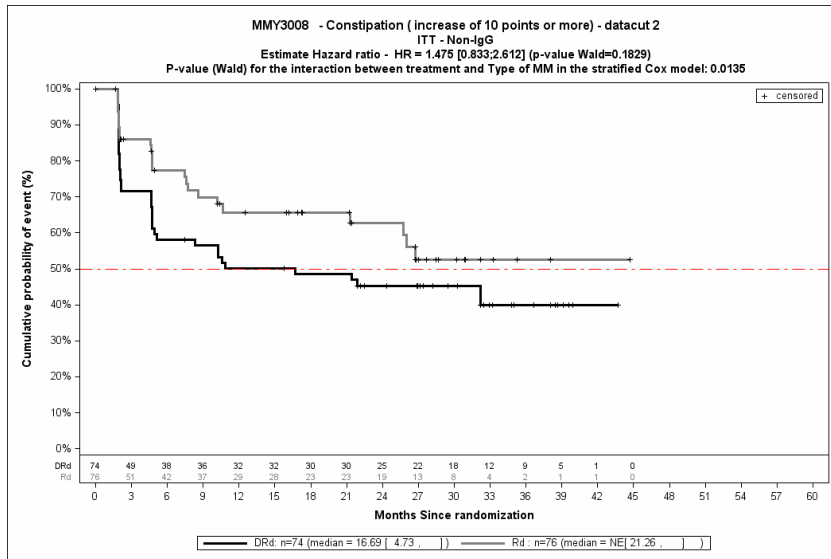
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONETabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko ^e	32/53 (60,4 %)	2,86 [2,83; 5,55]	26/45 (57,8 %)	3,09 [2,83; 5,78]	1,14 [0,49; 2,63] p=0,9265	1,06 [0,74; 1,52] p=0,7632	3,30 % [-17,80 %; 24,40 %] p=0,7594	1,74 [0,96; 3,16] p=0,0685
Standardrisiko	157/261 (60,2 %)	5,52 [3,09; 6,18]	152/257 (59,1 %)	3,58 [2,92; 5,62]	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,15] p=0,9822	0,10 % [-8,30 %; 8,50 %] p=0,9821	0,79 [0,63; 0,99] p=0,0434
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	11/69 (15,9 %)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,55; 3,88] p=0,5917	1,40 [0,60; 3,27] p=0,4331	4,80 % [-7,30 %; 16,90 %] p=0,4396	1,22 [0,49; 3,04] p=0,6714
Stadium II	24/139 (17,3 %)	NA [NA; NA]	21/160 (13,1 %)	NA [NA; NA]	1,33 [0,70; 2,51] p=0,4819	1,27 [0,74; 2,19] p=0,3883	3,70 % [-4,70 %; 12,00 %] p=0,3868	1,25 [0,69; 2,26] p=0,4659
Stadium III	17/142 (12,0 %)	NA [NA; NA]	29/129 (22,5 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,24; 0,92] p=0,0393	0,54 [0,31; 0,94] p=0,0266	-10,30 % [-19,30 %; -1,30 %] p=0,0252	0,43 [0,23; 0,79] p=0,0065
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	99/246 (40,2 %)	41,10 [9,07; NA]	87/249 (34,9 %)	NA [11,20; NA]	1,26 [0,87; 1,81] p=0,2605	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2237	5,30 % [-3,20 %; 13,80 %] p=0,2211	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9478

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
≥75 Jahre	27/104 (26,0 %)	NA [25,07; NA]	36/107 (33,6 %)	17,38 [8,54; NA]	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2884	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2269	-7,70 % [-20,20 %; 4,80 %] p=0,2272	0,55 [0,33; 0,93] p=0,0262
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko ^e	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2 %)	NA [NA; NA]	7,75 [0,89; 67,22] p=0,0891	7,07 [0,78; 64,18] p=0,0394	12,10 % [1,20 %; 23,00 %] p=0,0300	6,83 [0,81; 57,51] p=0,0774
Standardrisiko	28/261 (10,7 %)	NA [NA; NA]	34/257 (13,2 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,47; 1,35] p=0,4751	0,81 [0,51; 1,31] p=0,3959	-2,40 % [-8,00 %; 3,20 %] p=0,3942	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1083
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	79/246 (32,1 %)	NA [NA; NA]	61/249 (24,5 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,98; 2,14] p=0,0762	1,31 [0,98; 1,75] p=0,0616	7,60 % [-0,40 %; 15,60 %] p=0,0617	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3626
≥75 Jahre	13/104 (12,5 %)	NA [NA; NA]	24/107 (22,4 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,25; 1,06] p=0,0963	0,57 [0,30; 1,06] p=0,0667	-9,70 % [-19,90 %; 0,60 %] p=0,0646	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0259

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0412. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,74 [0,96; 3,16]; p=0,0685). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0434). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

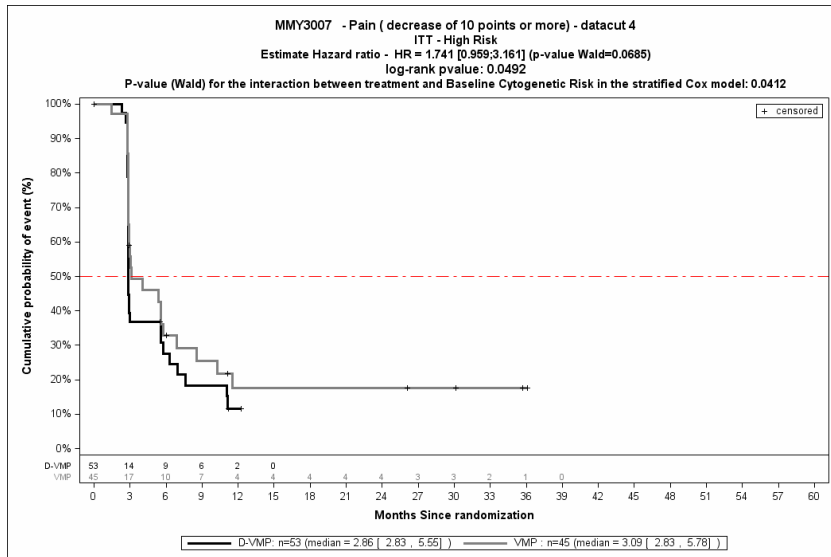
Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0211. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,49; 3,04]; p=0,6714). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,69; 2,26]; p=0,4659). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,23; 0,79]; p=0,0065). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter (<75 vs. \geq 75)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0464. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,76; 1,35]; p=0,9478). In der Kategorie *\geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,33; 0,93]; p=0,0262). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0454. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,83 [0,81; 57,51]; p=0,0774). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,40; 1,09]; p=0,1083). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter (<75 vs. \geq 75)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0160. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,83; 1,64]; p=0,3626). In der Kategorie *\geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,23; 0,91]; p=0,0259). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

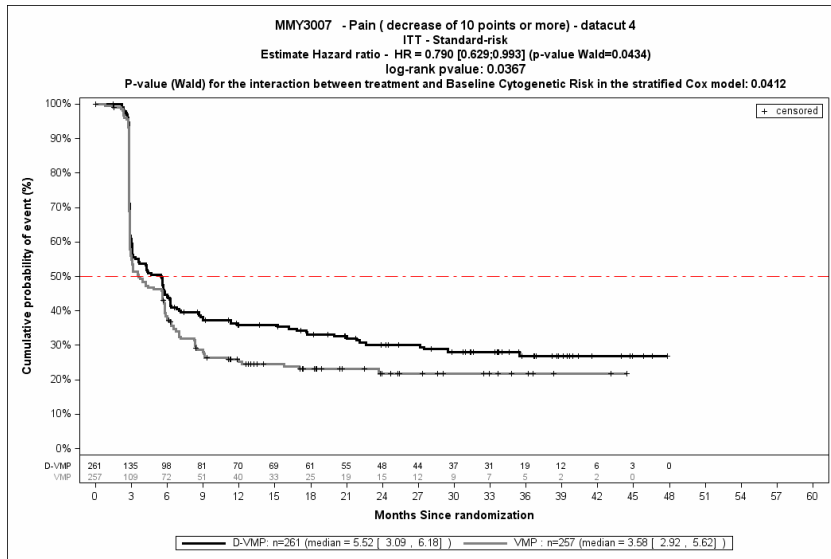
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-388 bis Abbildung 4-398.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

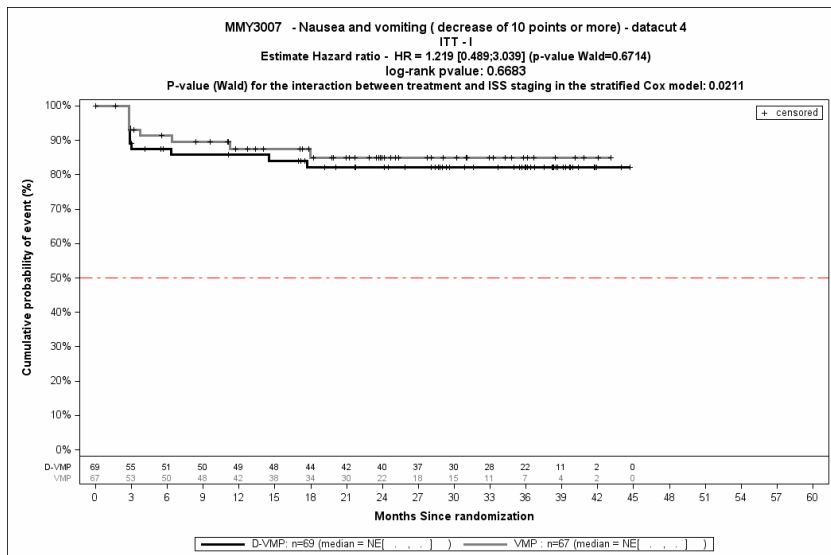
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerzverbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Zyto genetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

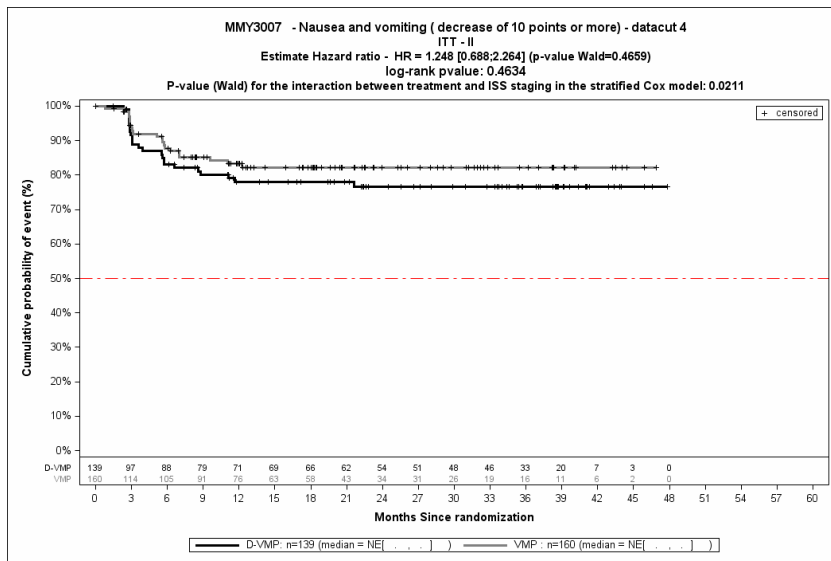
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerzverbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Zyto-genetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

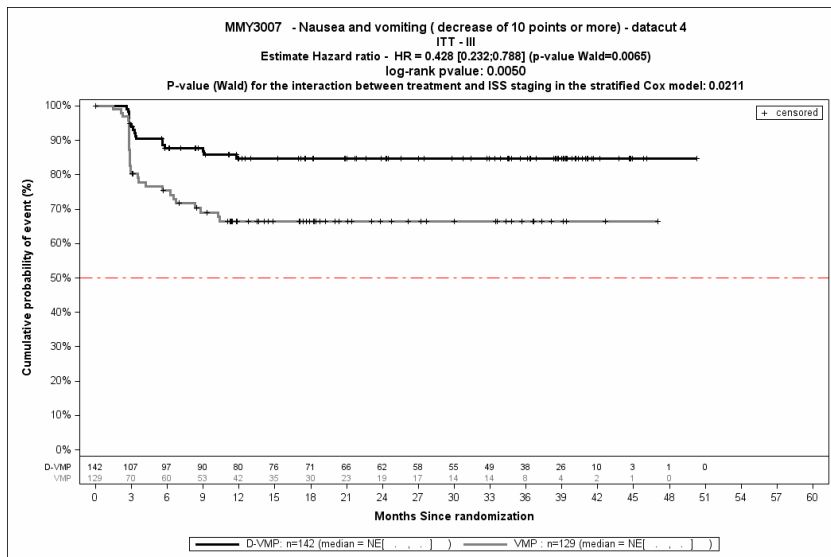
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechenverbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *Stadium I*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

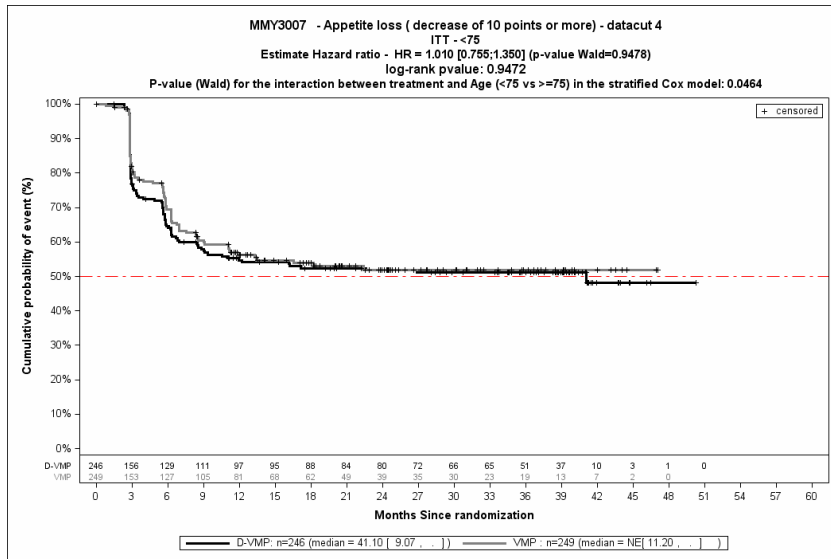
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *Stadium II*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

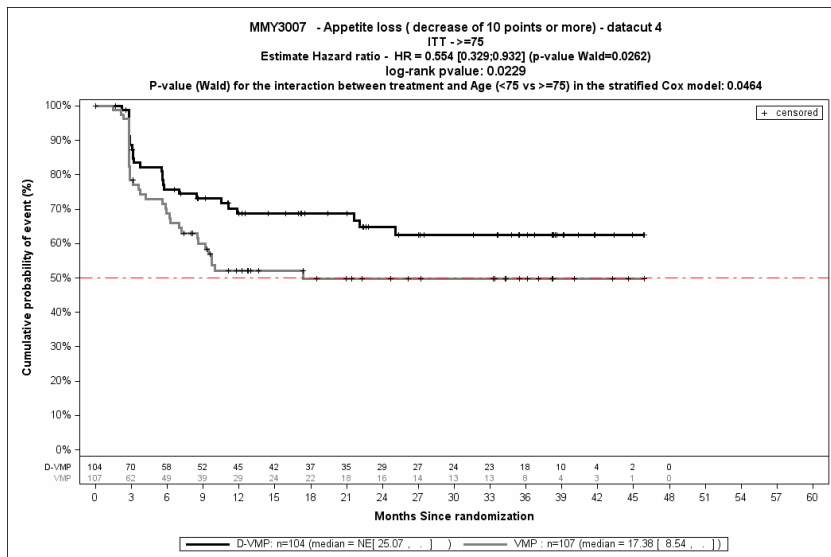
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *Stadium III*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

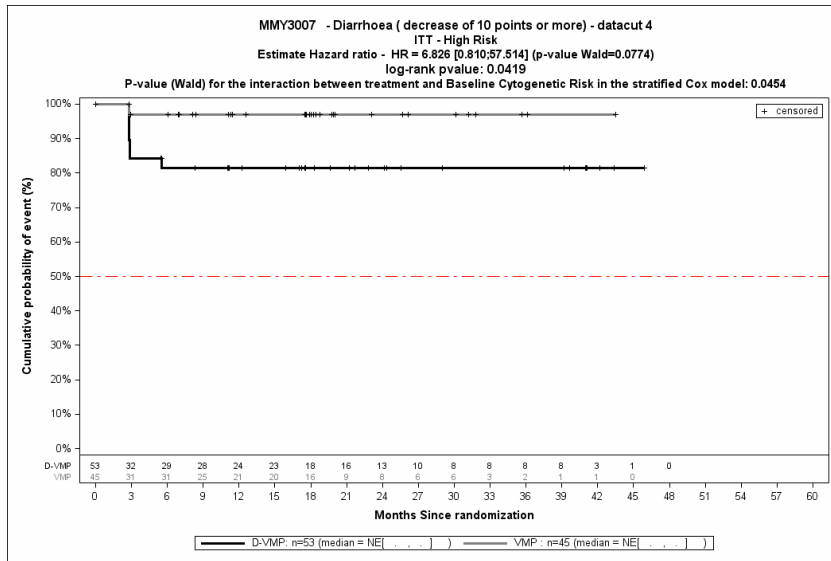
Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie <75 Jahre, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

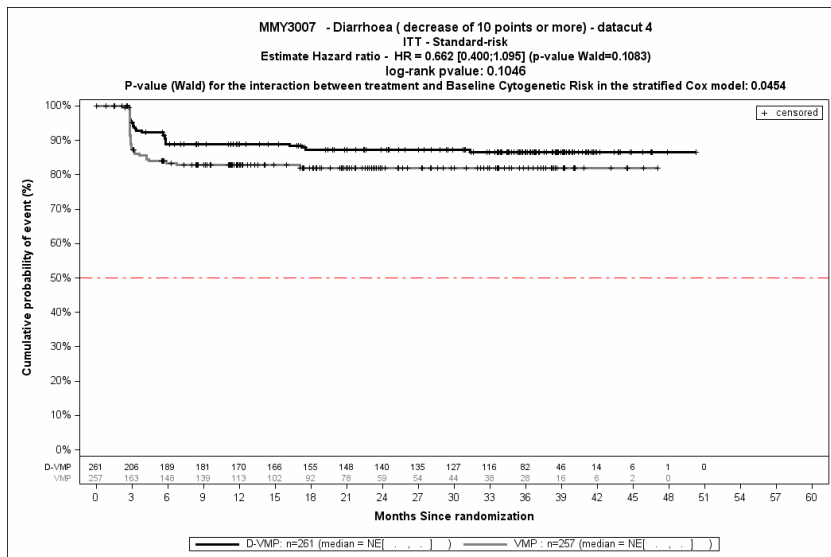
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 75 Jahre, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

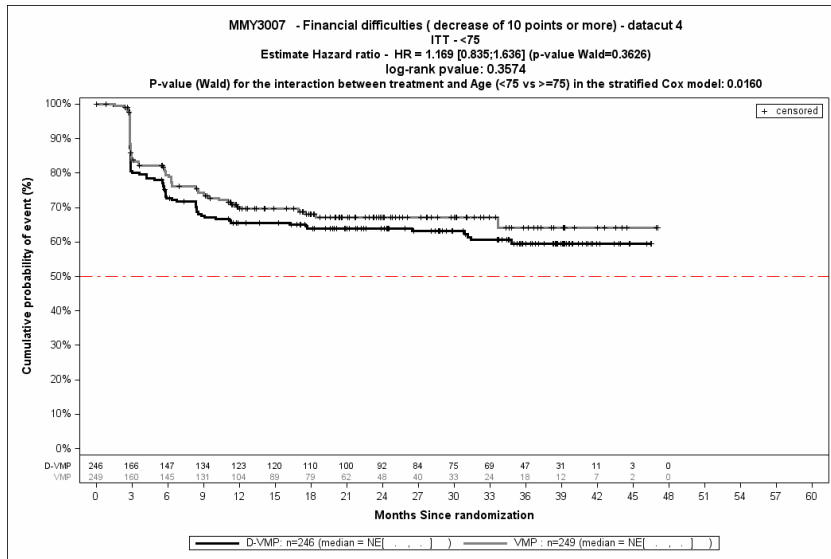
Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Zyto-genetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

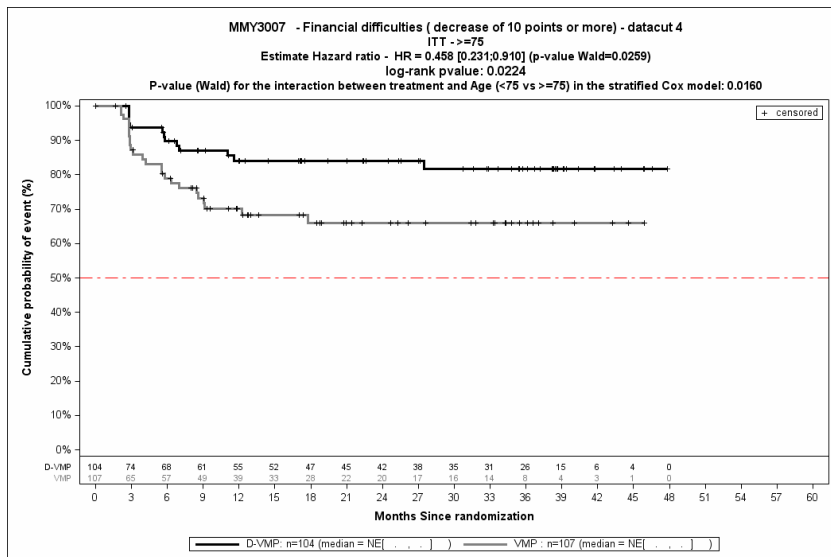
Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Zyto-genetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter, Kategorie <75 Jahre*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter, Kategorie ≥75 Jahre*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

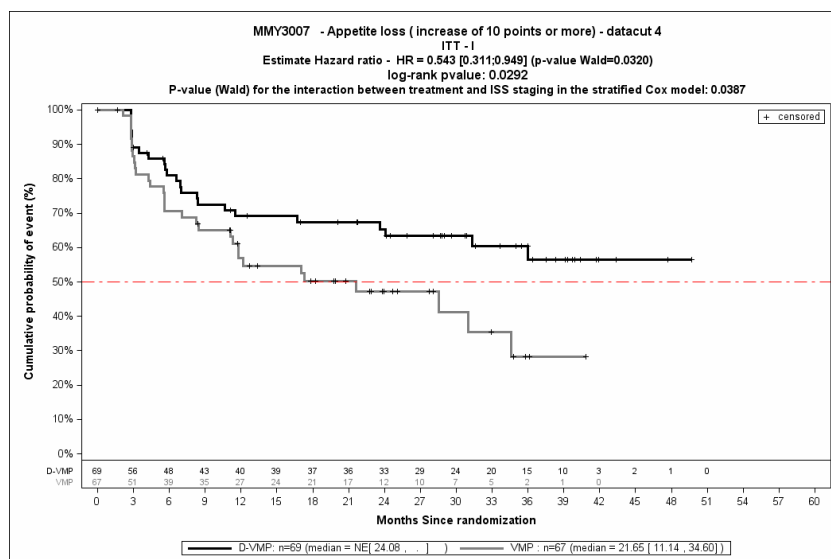
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	24/69 (34,8 %)	NA [24,08; NA]	31/67 (46,3 %)	21,65 [11,14; 34,59]	0,63 [0,31; 1,28] p=0,2817	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2119	-10,80 % [-27,30 %; 5,80 %] p=0,2020	0,54 [0,31; 0,95] p=0,0320
Stadium II	48/139 (34,5 %)	NA [22,67; NA]	41/160 (25,6 %)	NA [27,66; NA]	1,57 [0,95; 2,59] p=0,0969	1,38 [0,96; 1,99] p=0,0742	9,60 % [-1,00 %; 20,20 %] p=0,0761	1,33 [0,86; 2,07] p=0,1982
Stadium III	52/142 (36,6 %)	32,39 [18,00; NA]	37/129 (28,7 %)	NA [14,85; NA]	1,44 [0,86; 2,42] p=0,2069	1,28 [0,90; 1,83] p=0,1650	8,10 % [-3,20 %; 19,30 %] p=0,1589	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8755
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0387. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,31; 0,95]; p=0,0320). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,86; 2,07]; p=0,1982). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,67; 1,60]; p=0,8755). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

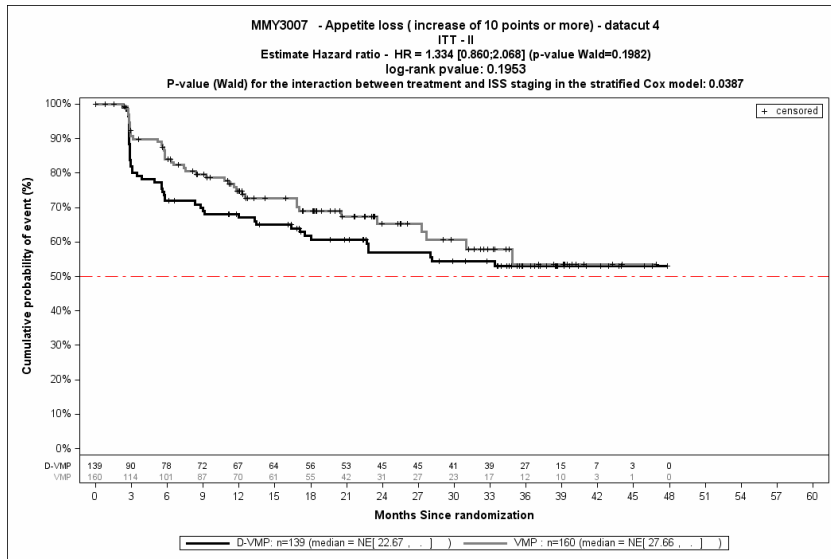
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq *MCID 10* der Studie *ALCYONE* für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-399 bis Abbildung 4-401.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

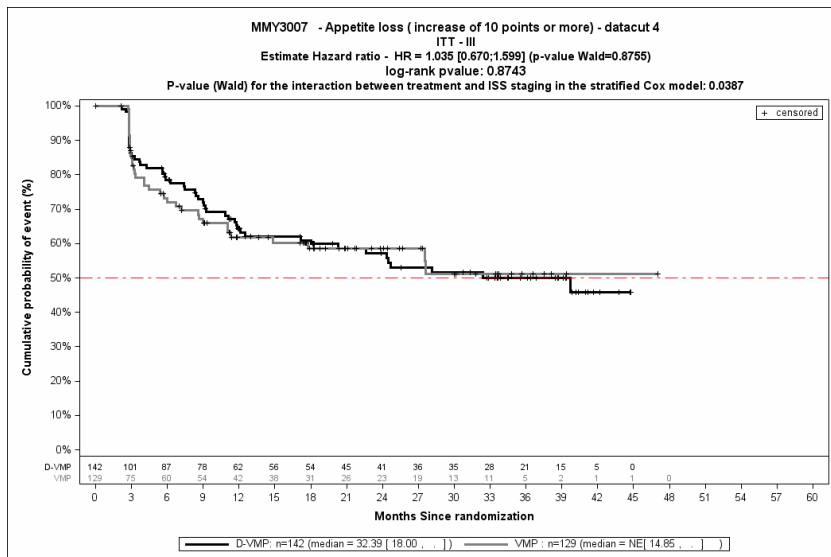
Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *Stadium I*, 4. Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *Stadium II*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *Stadium III*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5).

Es lässt sich nach der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methode für keine Subgruppe ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) feststellen, daher werden hier keine detaillierten Ergebnisse berichtet. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse findet sich in Anhang 4-I.

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

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie MAIA

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	112/225 (49,8 %)	15,90 [7,62; 26,74]	96/231 (41,6 %)	15,74 [7,42; NA]	1,46 [1,00; 2,13] p=0,0595	1,23 [1,00; 1,50] p=0,0482	9,30 % [0,20 %; 18,30 %] p=0,0454	1,05 [0,80; 1,39] p=0,7176
Nicht-IgG	34/74 (45,9 %)	21,88 [4,70; NA]	43/76 (56,6 %)	4,63 [1,97; 10,41]	0,66 [0,34; 1,30] p=0,3097	0,81 [0,58; 1,15] p=0,2379	-10,30 % [-27,00 %; 6,40 %] p=0,2253	0,61 [0,38; 0,99] p=0,0452
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population ^e	152/305 (49,8 %)	11,14 [7,42; 21,88]	133/307 (43,3 %)	10,48 [5,55; NA]	1,33 [0,96; 1,83] p=0,1008	1,16 [0,98; 1,38] p=0,0854	7,00 % [-0,90 %; 14,80 %] p=0,0826	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9432
Nicht-EMA-Population ^f	23/63 (36,5 %)	NA [15,74; NA]	27/62 (43,5 %)	15,74 [2,33; 33,77]	0,63 [0,30; 1,33] p=0,3075	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2293	-10,80 % [-28,20 %; 6,50 %] p=0,2220	0,46 [0,26; 0,84] p=0,0108
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	57/189 (30,2 %)	NA [NA; NA]	68/195 (34,9 %)	NA [12,75; NA]	0,78 [0,51; 1,20] p=0,3111	0,85 [0,63; 1,13] p=0,2624	-5,40 % [-14,90 %; 4,10 %] p=0,2636	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0208

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
weiblich	79/179 (44,1 %)	30,16 [8,15; NA]	61/174 (35,1 %)	NA [16,00; NA]	1,48 [0,96; 2,27] p=0,0951	1,27 [0,97; 1,65] p=0,0761	9,40 % [-0,90 %; 19,60 %] p=0,0728	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3425
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	81/208 (38,9 %)	NA [17,77; NA]	59/208 (28,4 %)	NA [33,77; NA]	1,59 [1,06; 2,39] p=0,0296	1,37 [1,04; 1,81] p=0,0230	10,60 % [1,50 %; 19,70 %] p=0,0230	1,18 [0,84; 1,65] p=0,3396
≥75 Jahre	55/160 (34,4 %)	NA [30,16; NA]	70/161 (43,5 %)	11,37 [7,46; NA]	0,68 [0,43; 1,07] p=0,1200	0,79 [0,60; 1,04] p=0,0958	-9,10 % [-19,80 %; 1,50 %] p=0,0924	0,66 [0,47; 0,95] p=0,0237
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	35/127 (27,6 %)	NA [NA; NA]	43/123 (35,0 %)	NA [33,77; NA]	0,60 [0,34; 1,05] p=0,0980	0,71 [0,49; 1,03] p=0,0736	-10,60 % [-22,10 %; 0,80 %] p=0,0688	0,54 [0,34; 0,85] p=0,0088
ECOG-PS 1	69/178 (38,8 %)	NA [11,17; NA]	62/187 (33,2 %)	33,71 [16,00; NA]	1,21 [0,79; 1,86] p=0,4410	1,14 [0,85; 1,51] p=0,3792	4,50 % [-5,60 %; 14,60 %] p=0,3825	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8349
ECOG-PS ≥2	32/63 (50,8 %)	2,14 [1,94; 8,15]	24/59 (40,7 %)	10,64 [2,14; NA]	1,35 [0,66; 2,73] p=0,5124	1,19 [0,78; 1,80] p=0,4042	7,80 % [-10,70 %; 26,40 %] p=0,4082	1,51 [0,83; 2,75] p=0,1807
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	154/335 (46,0 %)	21,55 [10,15; NA]	139/340 (40,9 %)	28,16 [7,56; NA]	1,23 [0,91; 1,67] p=0,2083	1,13 [0,95; 1,34] p=0,1821	5,10 % [-2,40 %; 12,60 %] p=0,1806	0,97 [0,77; 1,22] p=0,8097

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
beeinträchtigt ^g	13/31 (41,9 %)	7,49 [4,67; NA]	5/29 (17,2 %)	NA [NA; NA]	4,08 [1,05; 15,82] p=0,0391	2,79 [1,10; 7,07] p=0,0223	29,70 % [6,20 %; 53,10 %] p=0,0133	2,69 [0,93; 7,83] p=0,0692

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

g: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0279. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,80; 1,39]; p=0,7176). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,38; 0,99]; p=0,0452). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0274. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,80; 1,27]; p=0,9432). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,26; 0,84]; p=0,0108). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

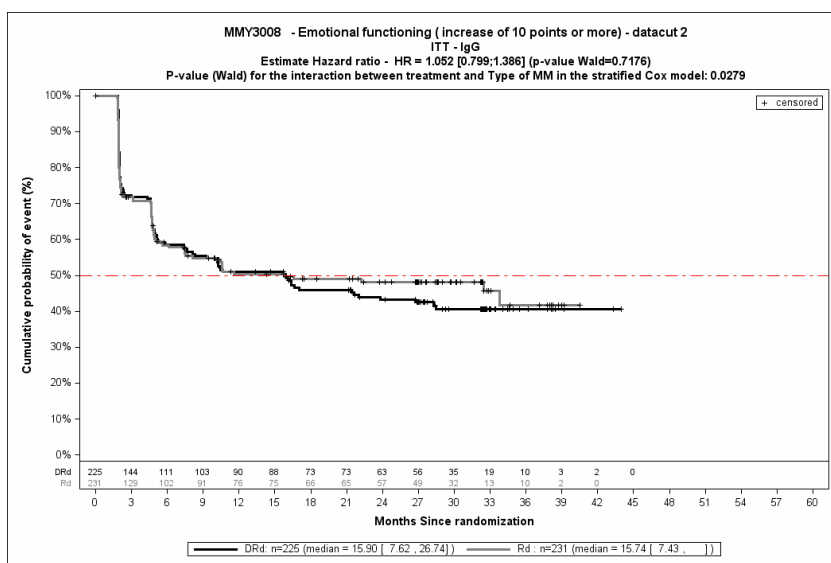
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0159. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,46; 0,94]; p=0,0208). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,84; 1,66]; p=0,3425). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter (<75 vs. \geq 75)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0193. In der Kategorie *Alter <75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,84; 1,65]; p=0,3396). In der Kategorie *Alter \geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,47; 0,95]; p=0,0237). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0175. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,34; 0,85]; p=0,0088). In der Kategorie *ECOG-PS 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,68; 1,37]; p=0,8349). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 2* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,51 [0,83; 2,75]; p=0,1807). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0497. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,77; 1,22]; p=0,8097). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,69 [0,93; 7,83]; p=0,0692). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

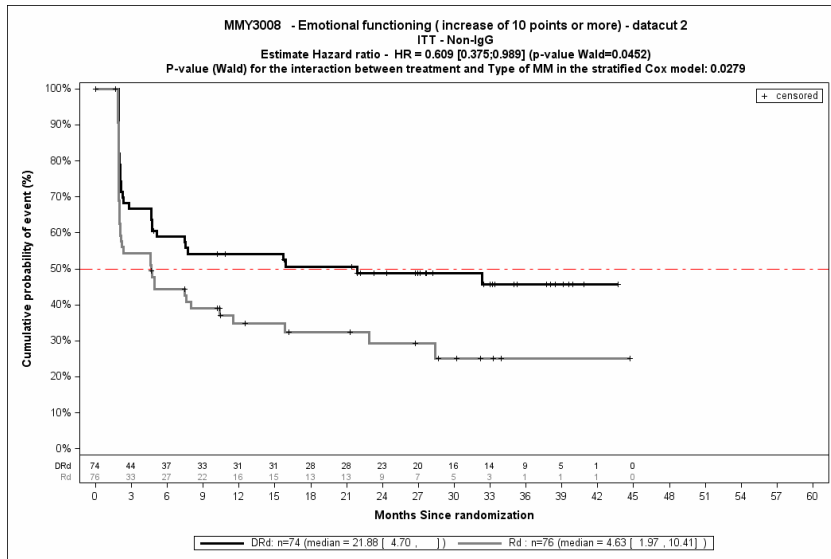
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* \geq *MCID 10* der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-402 bis Abbildung 4-414.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

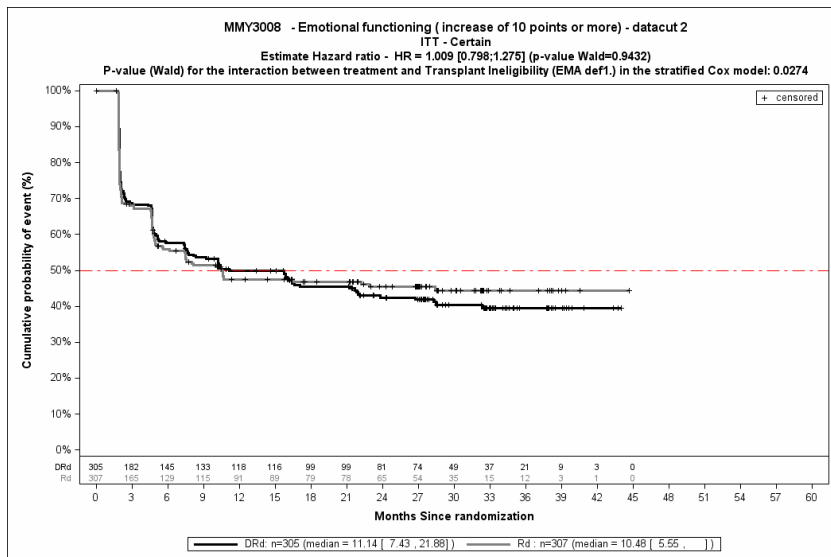
Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

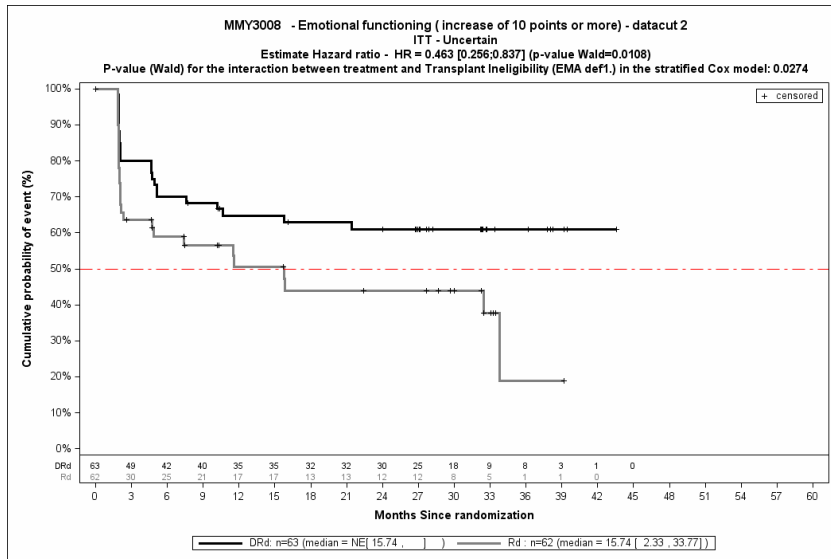
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

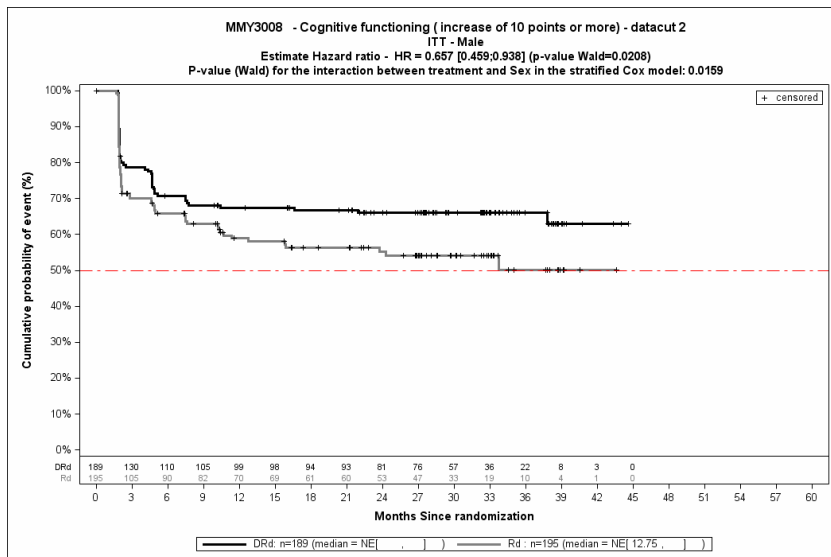
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

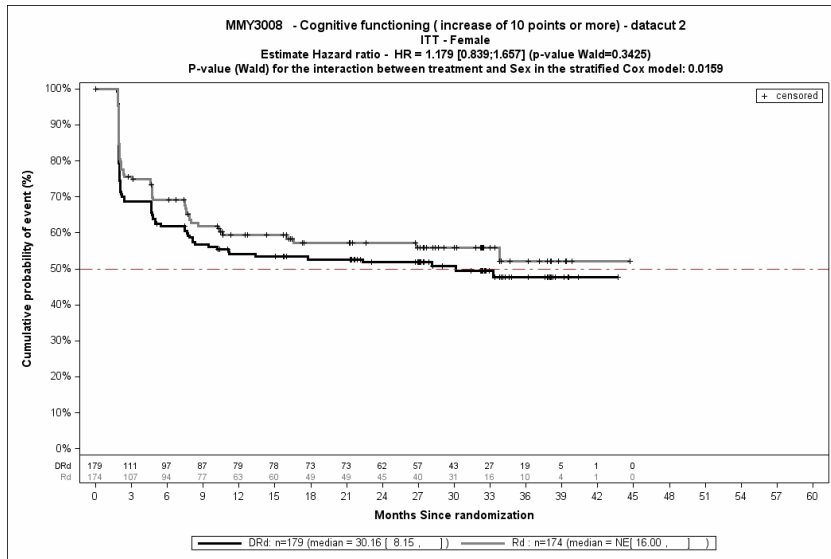
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

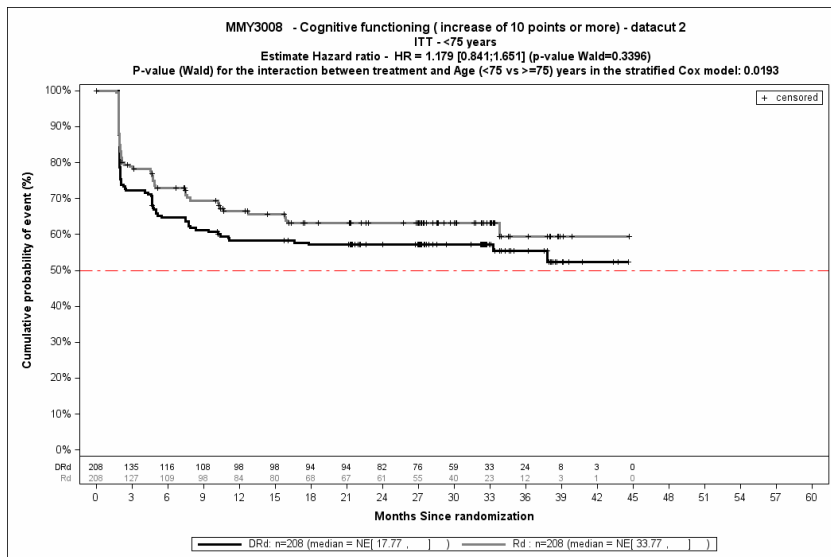
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

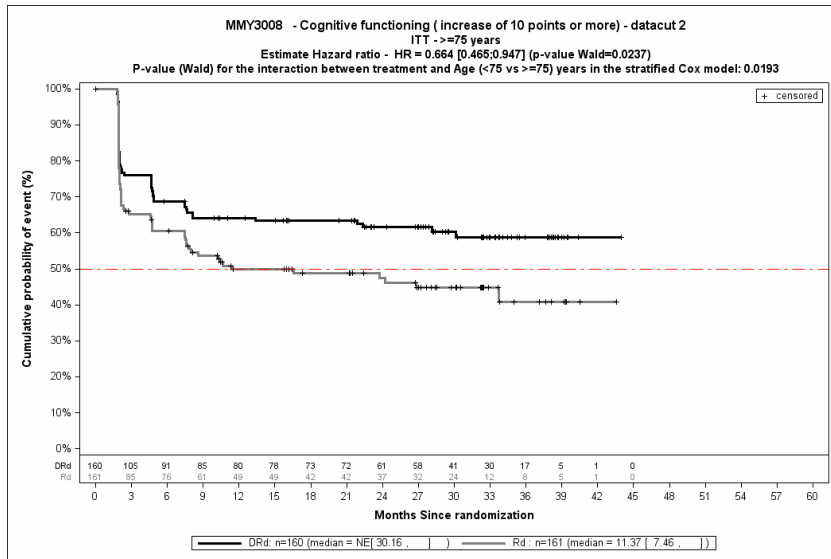
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

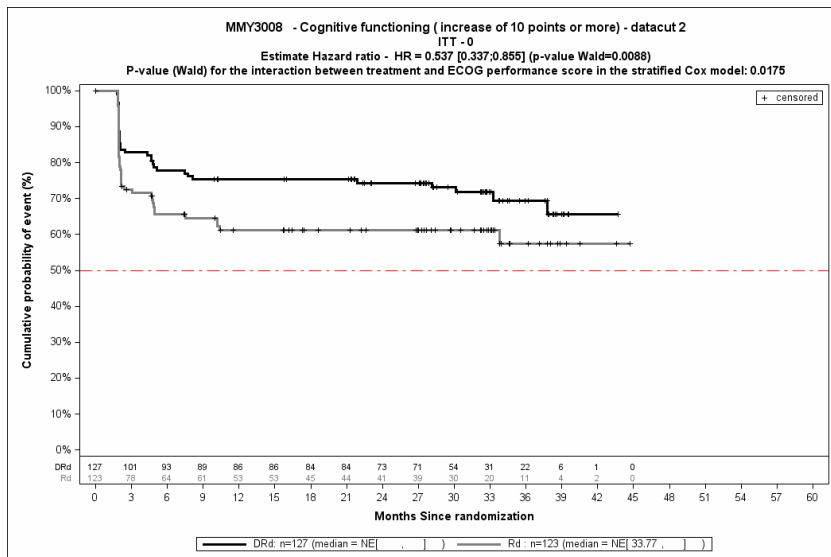
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

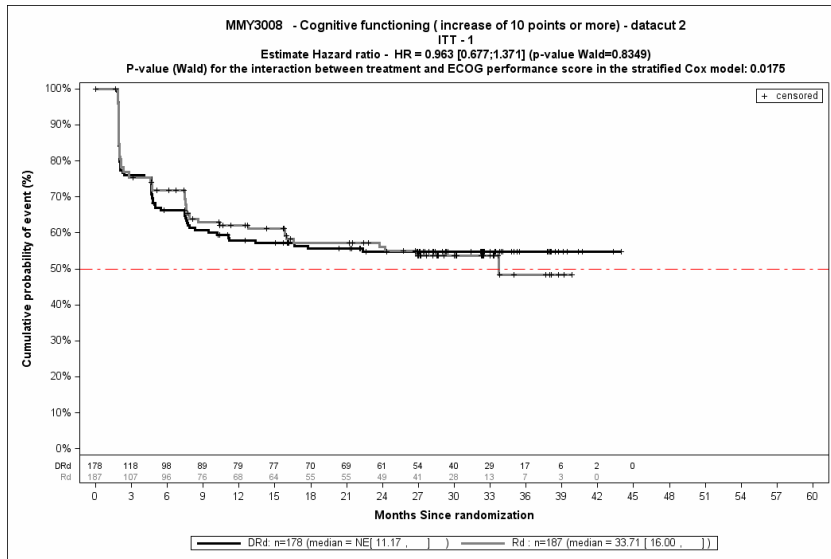
Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

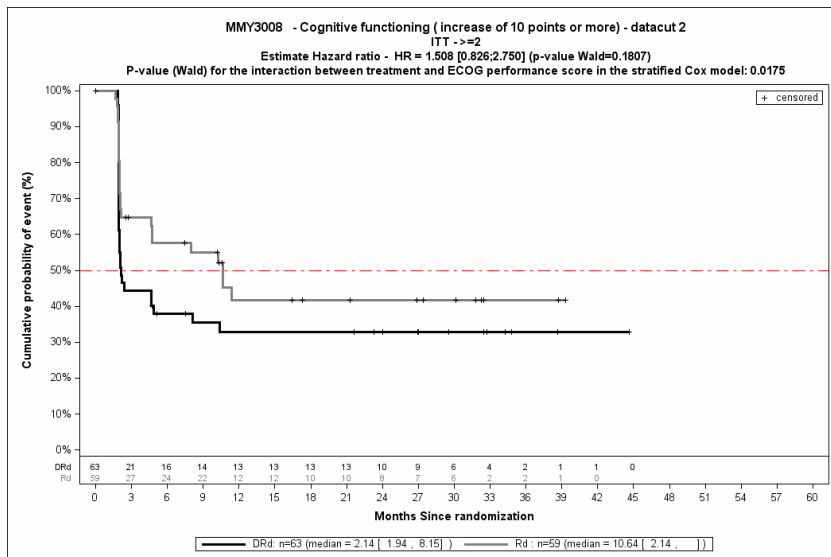
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS 0*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

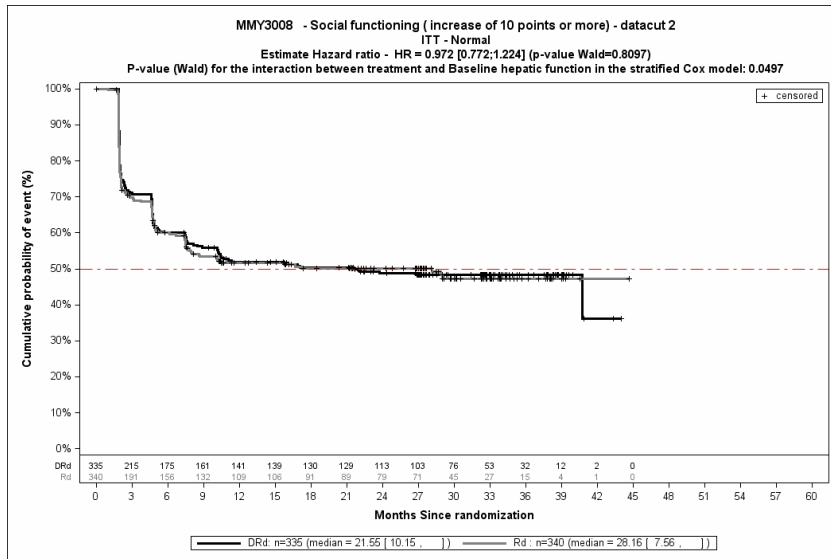
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS 1, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

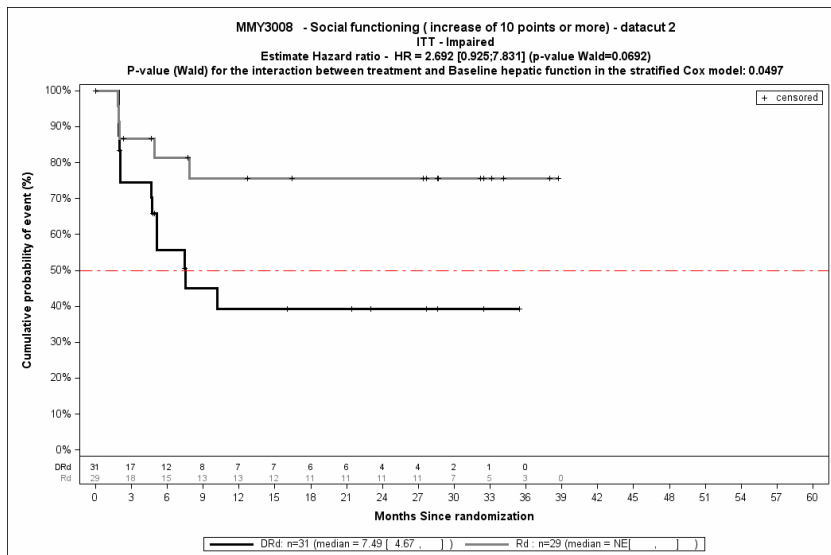
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS \geq 2, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Region								
Nordamerika	45/101 (44,6 %)	29,01 [7,49; NA]	35/102 (34,3 %)	NA [10,35; NA]	1,55 [0,87; 2,77] p=0,1854	1,29 [0,92; 1,81] p=0,1425	9,90 % [-3,10 %; 23,00 %] p=0,1365	1,17 [0,75; 1,82] p=0,4954
andere	102/267 (38,2 %)	NA [30,16; NA]	123/267 (46,1 %)	18,50 [10,78; 27,01]	0,72 [0,51; 1,02] p=0,0778	0,83 [0,68; 1,01] p=0,0644	-7,90 % [-16,20 %; 0,40 %] p=0,0625	0,65 [0,50; 0,85] p=0,0016
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Region								
Nordamerika	59/101 (58,4 %)	4,83 [4,67; 11,04]	45/102 (44,1 %)	10,45 [7,42; 27,66]	1,83 [1,03; 3,25] p=0,0556	1,32 [1,01; 1,72] p=0,0403	14,10 % [0,80 %; 27,30 %] p=0,0370	1,32 [0,89; 1,95] p=0,1685
andere	138/267 (51,7 %)	15,74 [7,62; 27,43]	144/267 (53,9 %)	7,75 [4,70; 14,32]	0,91 [0,65; 1,29] p=0,6686	0,96 [0,82; 1,13] p=0,6069	-2,20 % [-10,70 %; 6,20 %] p=0,6063	0,78 [0,62; 0,99] p=0,0413
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population ^e	168/305 (55,1 %)	7,49 [4,76; 15,74]	154/307 (50,2 %)	10,41 [5,19; 17,05]	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2934	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2578	4,50 % [-3,30 %; 12,40 %] p=0,2571	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8631
Nicht-EMA-Population ^f	29/63 (46,0 %)	NA [7,62; NA]	35/62 (56,5 %)	8,48 [4,70; 15,74]	0,72 [0,35; 1,49] p=0,4868	0,85 [0,59; 1,22] p=0,3817	-8,00 % [-25,80 %; 9,80 %] p=0,3776	0,65 [0,38; 1,10] p=0,1074

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	84/208 (40,4 %)	NA [22,21; NA]	67/208 (32,2 %)	39,62 [21,88; NA]	1,43 [0,95; 2,15] p=0,1022	1,25 [0,97; 1,61] p=0,0828	8,10 % [-1,00 %; 17,20 %] p=0,0819	1,05 [0,76; 1,45] p=0,7556
≥75 Jahre	56/160 (35,0 %)	NA [28,75; NA]	71/161 (44,1 %)	15,87 [7,75; 33,87]	0,68 [0,43; 1,07] p=0,1184	0,79 [0,61; 1,04] p=0,0943	-9,10 % [-19,60 %; 1,50 %] p=0,0913	0,63 [0,44; 0,90] p=0,0116

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

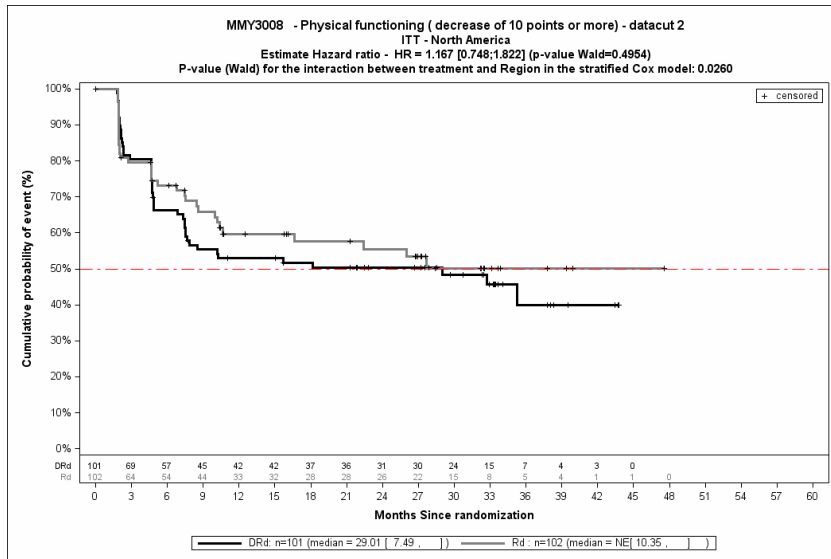
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0260. In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,75; 1,82]; p=0,4954). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,50; 0,85]; p=0,0016). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0235. In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,89; 1,95]; p=0,1685). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,62; 0,99]; p=0,0413). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0484. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,79; 1,22]; p=0,8631). In der Kategorie *Nicht-EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,38; 1,10]; p=0,1074). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie *Alter <75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,76; 1,45]; p=0,7556). In der Kategorie *Alter \geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,44; 0,90]; p=0,0116). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

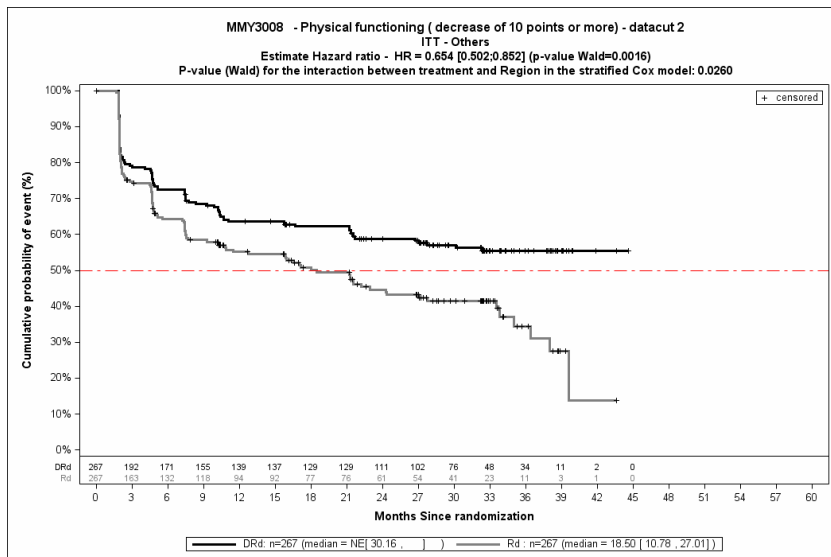
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 der Studie MAIA für die ITT-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-415 bis Abbildung 4-422.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

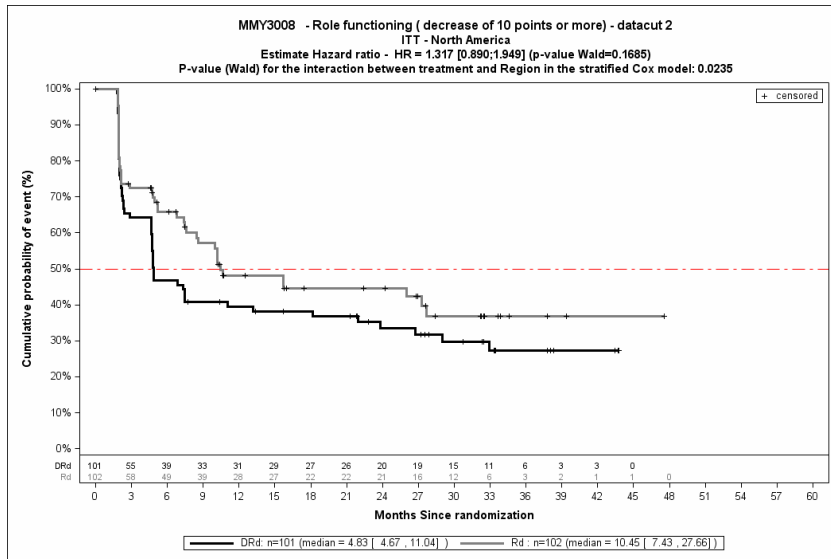
Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Nordamerika*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

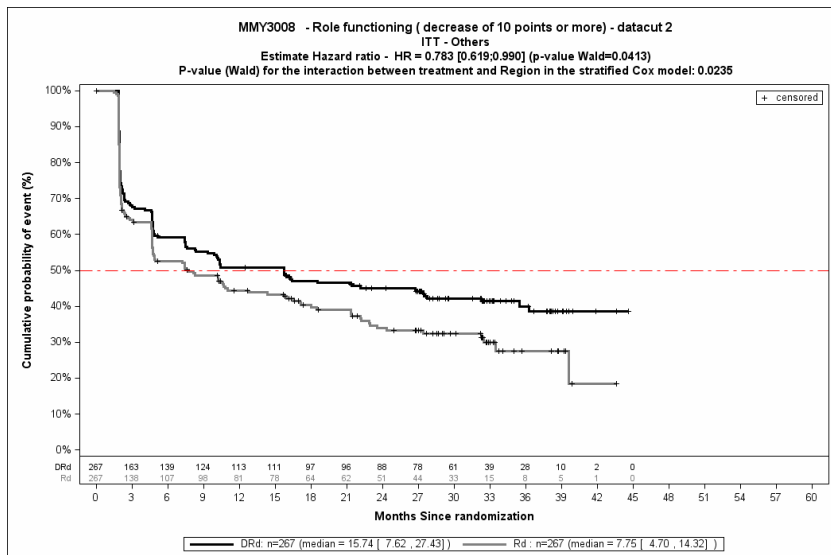
Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

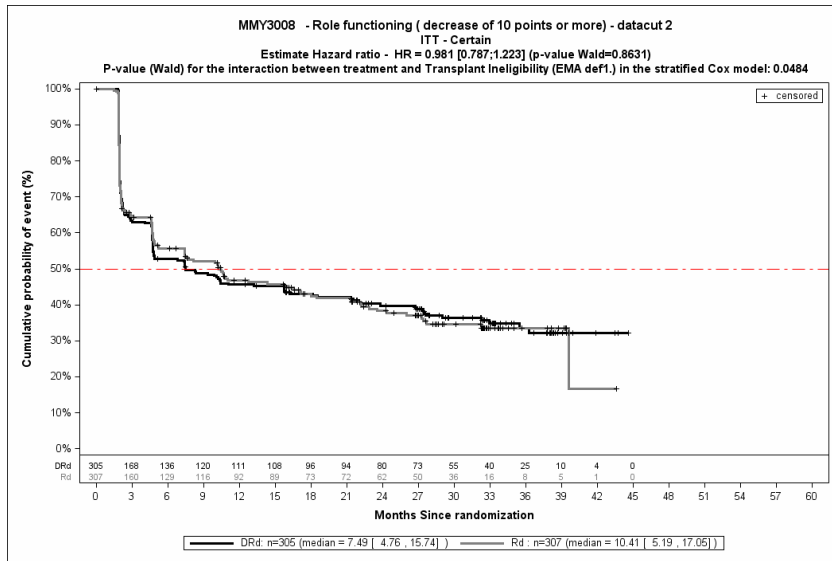
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Nordamerika*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

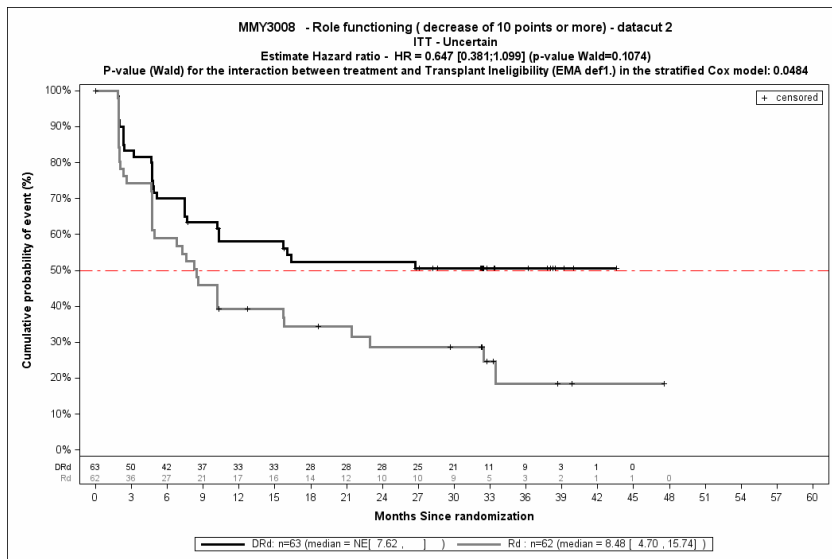
Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

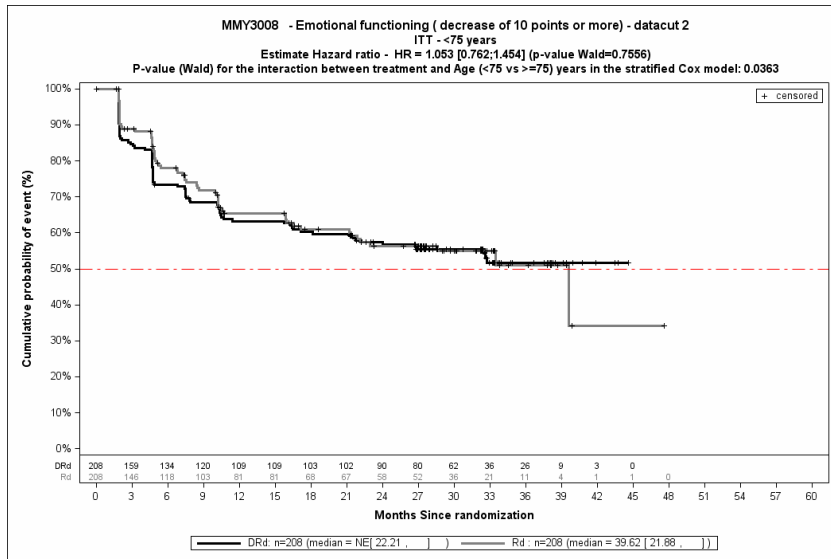
Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

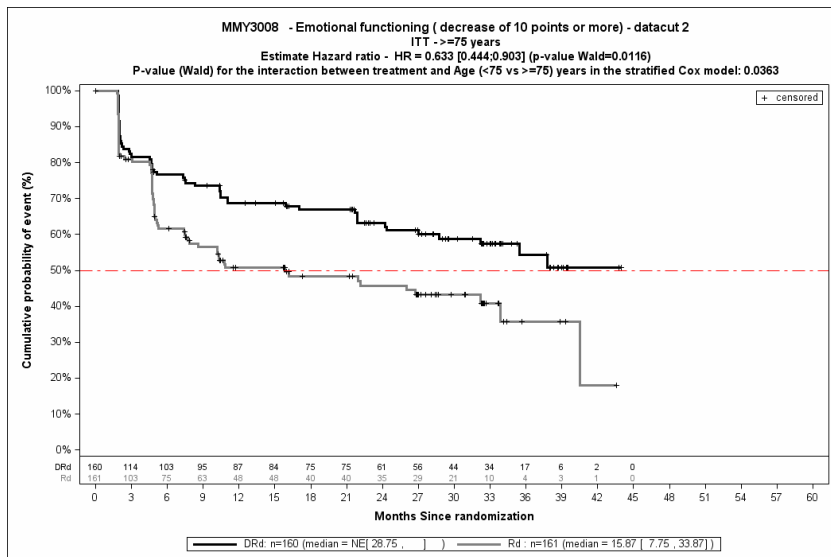
Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONETabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	104/207 (50,2 %)	9,10 [5,78; 17,22]	110/218 (50,5 %)	6,70 [5,55; 8,44]	0,96 [0,65; 1,41] p=0,9129	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8352	-1,00 % [-10,50 %; 8,50 %] p=0,8348	0,81 [0,62; 1,07] p=0,1341
Nicht-IgG	43/82 (52,4 %)	5,45 [3,09; 9,07]	38/83 (45,8 %)	9,17 [5,82; 19,22]	1,39 [0,72; 2,69] p=0,4166	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3304	7,60 % [-7,30 %; 22,50 %] p=0,3192	1,76 [1,10; 2,83] p=0,0187
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Ethnie								
weiß	123/297 (41,4 %)	23,56 [11,11; NA]	97/304 (31,9 %)	NA [19,81; NA]	1,52 [1,09; 2,11] p=0,0173	1,31 [1,05; 1,62] p=0,0138	9,70 % [2,00 %; 17,50 %] p=0,0136	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1477
andere	20/53 (37,7 %)	NA [6,60; NA]	23/52 (44,2 %)	11,17 [5,55; 33,68]	0,76 [0,34; 1,69] p=0,6239	0,85 [0,53; 1,35] p=0,4869	-6,90 % [-26,50 %; 12,80 %] p=0,4931	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2058
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Region								
Europa	122/289 (42,2 %)	19,61 [9,76; 41,30]	92/295 (31,2 %)	NA [23,29; NA]	1,62 [1,16; 2,28] p=0,0062	1,36 [1,10; 1,69] p=0,0049	11,30 % [3,50 %; 19,10 %] p=0,0046	1,36 [1,04; 1,79] p=0,0262
andere	21/61 (34,4 %)	NA [11,34; NA]	28/61 (45,9 %)	11,14 [5,62; 27,17]	0,64 [0,31; 1,34] p=0,3125	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2327	-10,50 % [-27,80 %; 6,80 %] p=0,2338	0,58 [0,32; 1,03] p=0,0612

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

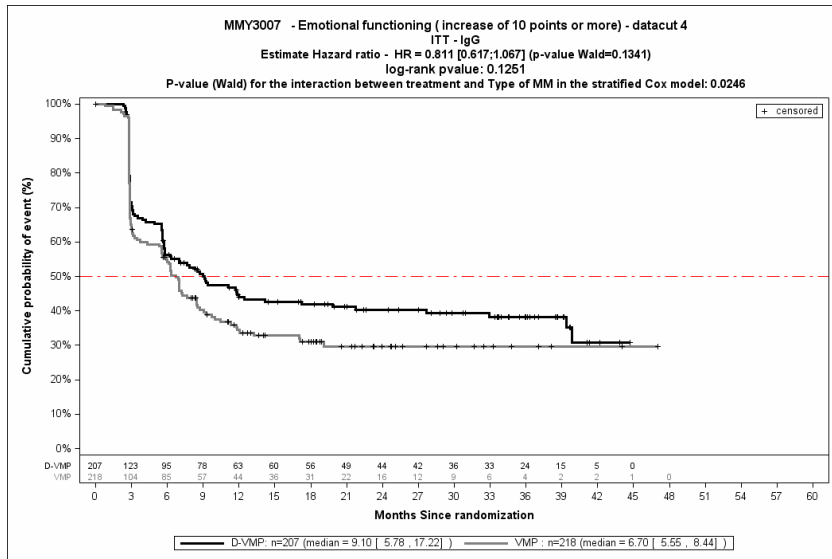
Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0246. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,62; 1,07]; p=0,1341). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,76 [1,10; 2,83]; p=0,0187). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0421. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,93; 1,60]; p=0,1477). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,35; 1,25]; p=0,2058). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0036. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [1,04; 1,79]; p=0,0262). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,32; 1,03]; p=0,0612). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

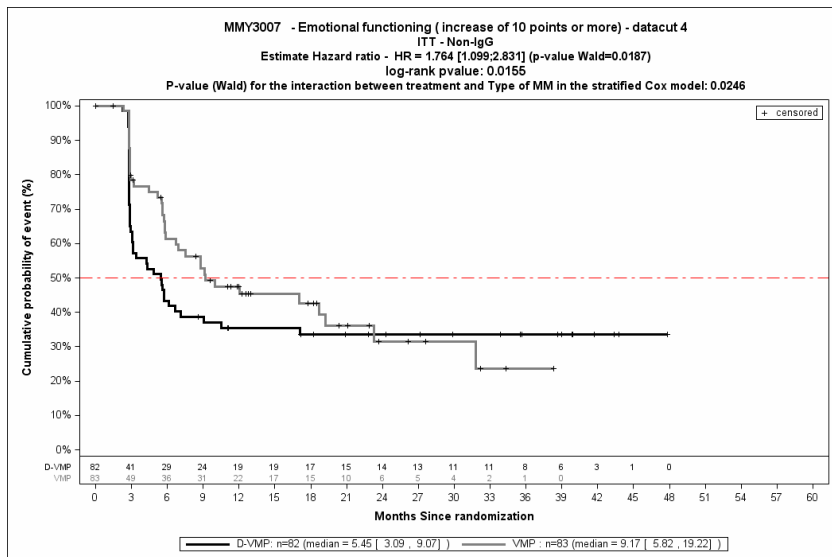
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-423 bis Abbildung 4-428.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

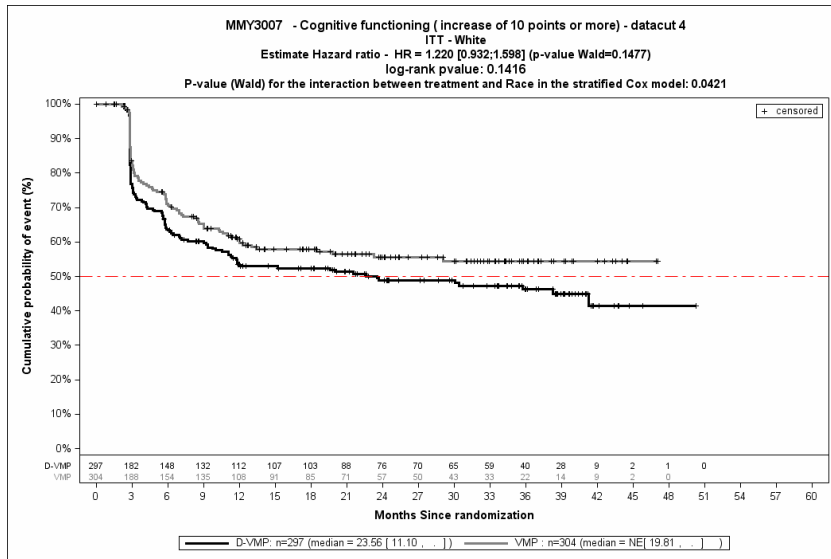
Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

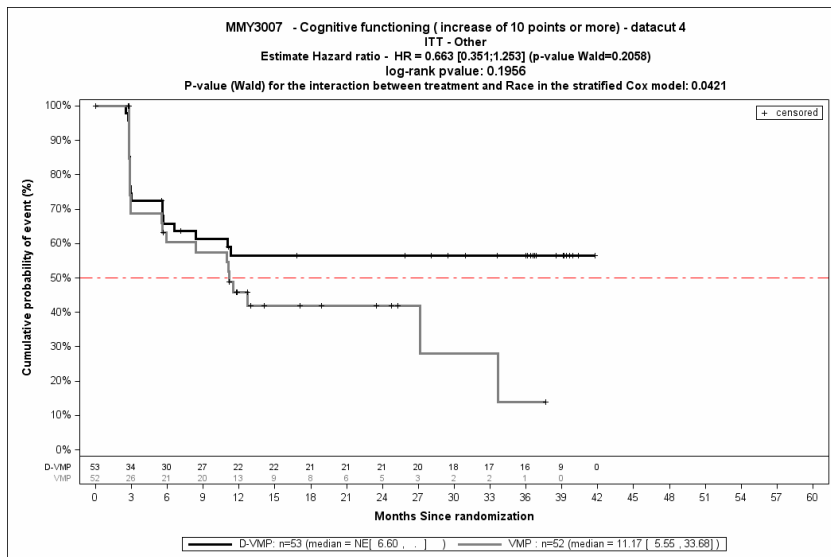
Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

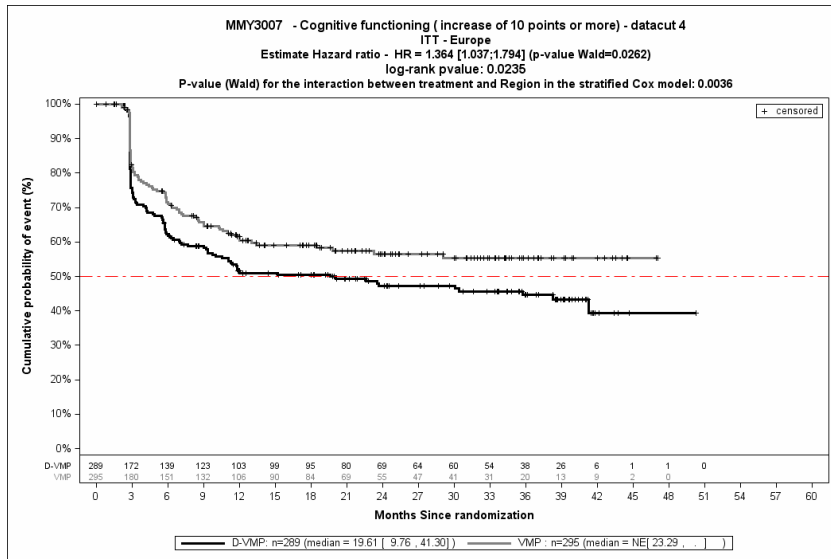
Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

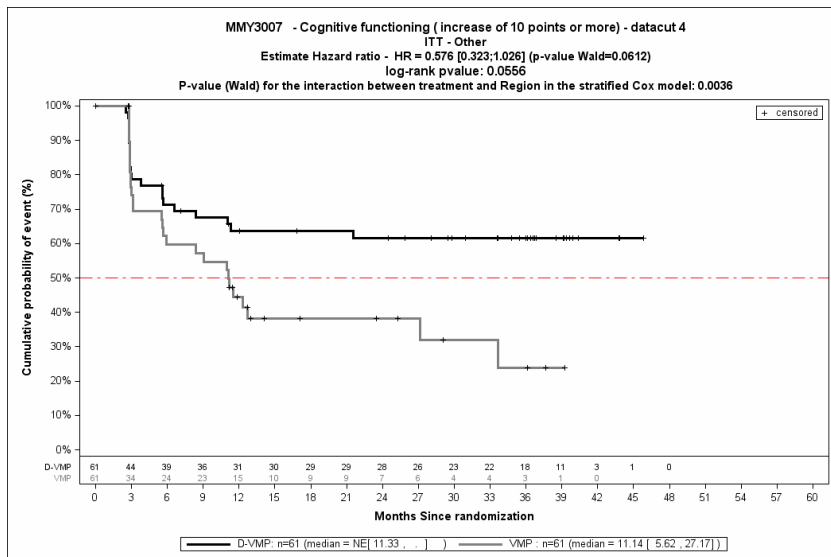
Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

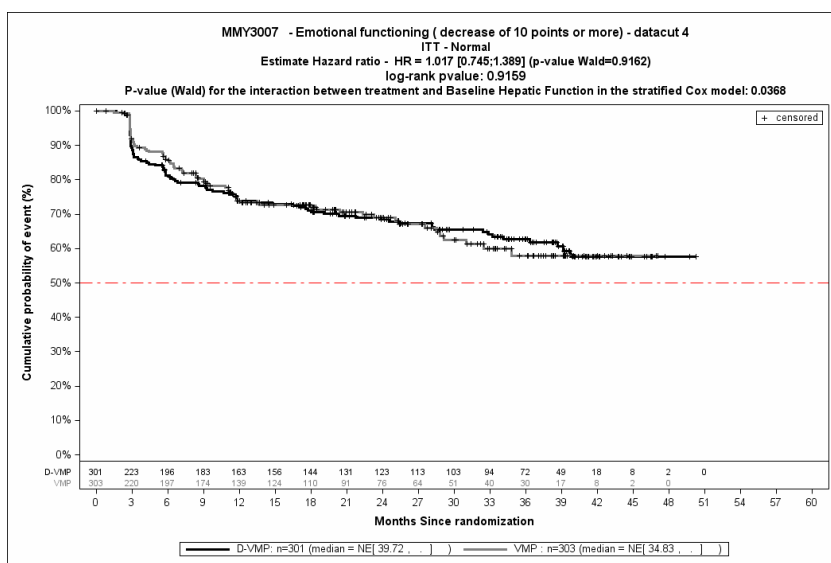
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	88/301 (29,2 %)	NA [39,72; NA]	76/303 (25,1 %)	NA [34,83; NA]	1,24 [0,86; 1,78] p=0,2826	1,17 [0,90; 1,52] p=0,2439	4,20 % [-2,90 %; 11,30 %] p=0,2430	1,02 [0,74; 1,39] p=0,9162
beeinträchtigt ^e	11/46 (23,9 %)	NA [33,48; NA]	16/52 (30,8 %)	24,97 [5,65; NA]	0,77 [0,32; 1,85] p=0,7139	0,82 [0,42; 1,60] p=0,5555	-5,70 % [-24,60 %; 13,10 %] p=0,5527	0,35 [0,14; 0,87] p=0,0234
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leqULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin \leq1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin\leq3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: D VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0368. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,74; 1,39]; p=0,9162). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,14; 0,87]; p=0,0234). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

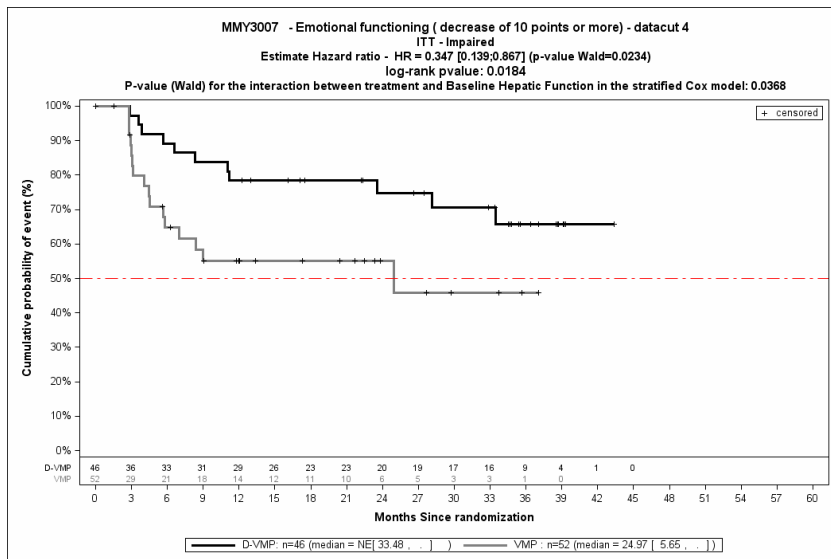
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* \geq *MCID 10* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-429 bis Abbildung 4-430.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



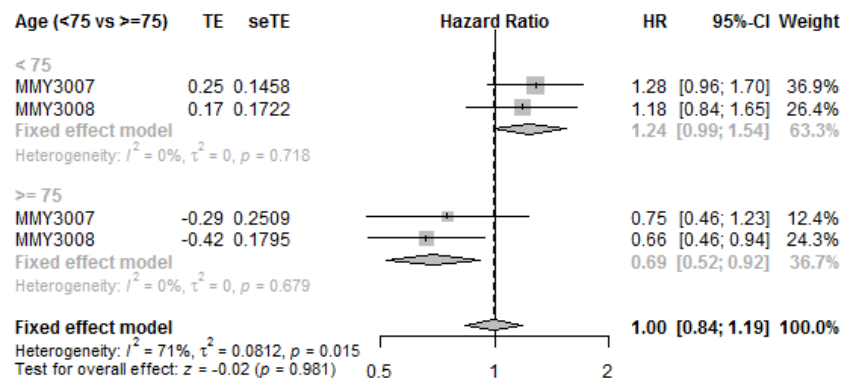
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

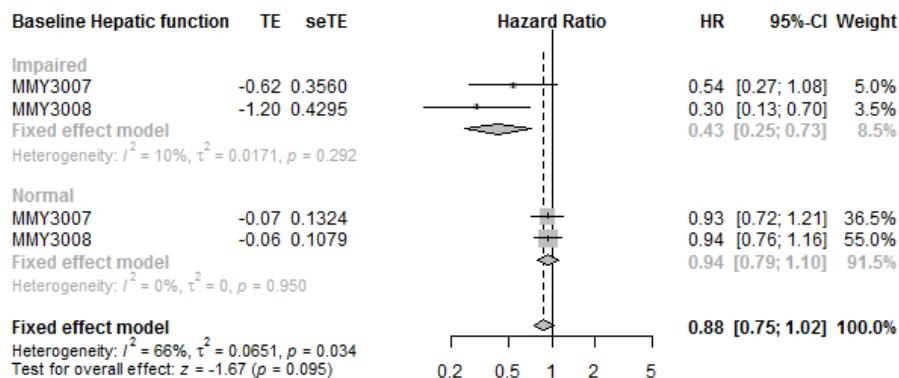
Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse findet sich in Anhang 4-I.

Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR

Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-431: Metaanalyse für *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* für die Subgruppe *Alter* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* ergibt sich in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,015. In der Kategorie *Alter <75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,99; 1,54]; $p=0,056$). In der Kategorie *Alter \geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,52; 0,92]; $p=0,011$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR

Quelle: Janssen Metaanalyse (100)

Abbildung 4-432: Metaanalyse für *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10 für die Subgruppe *Leberfunktion* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,034. In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,25; 0,73]; $p=0,002$). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,79; 1,10]; $p=0,429$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für die metaanalytischen Subgruppenanalysen liegt für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verbesserung* \geq MCID 10 – *Myelomtyp* Heterogenität innerhalb mindestens einer der Subgruppenkategorien vor, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse der Studien MAIA und ALCYONE und der Metaanalyse

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-138 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.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Endpunktkategorie Verträglichkeit - *Unerwünschte Ereignisse* sind für die Gesamtrate der *Unerwünschten Ereignisse*, für die *signifikanten SOC bzw. signifikanten PT* und für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* im Folgenden für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE dargestellt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-J werden zusätzlich zu dem in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-138: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit für die Studien MAIA und ALCYONE und Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^g)	EMA-Definition „ASCT- Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA- Population ^e)
Verträglichkeit ^{a, b, f}									
Gesamtrate – Jegliche UE									
MAIA	0,3827	0,9121	n.d.	0,9056	0,6367	n.d.	0,9620	0,4888	0,1370
ALCYONE	0,5045	g	0,0361	0,0017	n.d.	0,0263	0,9120	0,4329	0,4126
Gesamtrate – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)									
MAIA	0,4124	0,1132	n.d.	0,8000	0,1413	n.d.	0,3831	0,1169	0,0778
ALCYONE	0,6140	g	0,2249	0,0810	n.d.	0,1643	0,5313	0,9181	0,2955
Gesamtrate – Schwerwiegende UE									
MAIA	0,8644	0,2922	n.d.	0,8228	0,1494	n.d.	0,0942	0,6938	0,0109
ALCYONE	0,1704	g	0,8903	0,4218	n.d.	0,4787	0,1128	0,9307	0,5388
Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen									
MAIA	0,9759	0,7004	n.d.	0,7126	0,2889	n.d.	0,4613	0,4098	0,3447
ALCYONE	0,3205	g	0,7113	0,7739	n.d.	0,3672	0,3689	0,8866	0,6722

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
Signifikante SOC (MedDRA) – Jegliche UE									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
MAIA	0,7677	0,5901	n.d.	0,0885	0,3153	n.d.	0,3401	0,6110	0,3638
<i>Augenerkrankungen</i>									
MAIA	0,0502	0,6210	n.d.	0,3488	0,9774	n.d.	0,4810	0,7570	0,9110
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>									
MAIA	0,0694	0,7813	n.d.	0,2707	0,5420	n.d.	0,8687	0,4380	0,5250
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>									
MAIA	0,4742	0,8327	n.d.	0,9859	0,7306	n.d.	0,7785	0,9889	0,9895
<i>Untersuchungen</i>									
MAIA	0,0481	0,4599	n.d.	0,7841	0,1200	n.d.	0,3456	0,7237	0,6681
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>									
MAIA	0,3611	0,3937	n.d.	0,2812	0,1283	n.d.	0,6220	0,7215	0,7981
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>									
MAIA	0,9037	0,9806	n.d.	0,1128	0,4332	n.d.	0,2206	0,3909	0,7267

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>									
MAIA	0,5189	0,0658	n.d.	0,7766	0,1431	n.d.	0,4673	0,6266	0,7598
ALCYONE	0,2351	g	0,9212	0,5672	n.d.	0,6190	0,8162	0,3134	0,9486
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
ALCYONE	0,3404	g	0,9557	0,8881	n.d.	0,3944	0,6377	0,3396	0,7452
<i>Gefäßerkrankungen</i>									
ALCYONE	0,0120	g	0,8233	0,9111	n.d.	0,3576	0,2890	0,4617	0,7864
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
MAIA	0,9470	0,1984	n.d.	0,6915	0,6234	n.d.	0,4169	0,2209	0,7741
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>									
MAIA	0,5367	0,3380	n.d.	0,9869	0,4568	n.d.	0,9857	0,3369	0,9877
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
ALCYONE	0,2912	g	0,8335	0,4400	n.d.	0,1251	0,3812	0,3934	0,5362

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
Gefäßerkrankungen									
ALCYONE	0,1205	g	0,4621	0,3358	n.d.	0,5271	0,8678	0,8277	0,5591
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwerwiegende UE									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
MAIA	0,7980	0,8483	n.d.	0,8165	0,2411	n.d.	0,9784	0,7591	0,5426
ALCYONE	0,8111	g	0,7557	0,4086	n.d.	0,6372	0,6143	0,0312	0,1067
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
MAIA	0,9584	0,9913	n.d.	0,9996	0,9948	n.d.	1,0000	0,9912	0,9914
Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen									
Erkrankungen des Nervensystems									
MAIA	0,7492	0,7112	n.d.	0,9951	0,9952	n.d.	0,9605	0,9948	0,9950
ALCYONE	0,9918	g	1,0000	0,9939	n.d.	0,9936	1,0000	0,9994	0,9994
Signifikante PT (MedDRA) – Jegliche UE									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege									
MAIA	0,8793	0,2610	n.d.	0,1179	0,6837	n.d.	0,8643	NA	0,1608

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
ALCYONE	0,6614	g	0,8459	0,6940	n.d.	0,7489	0,6273	0,6791	0,9119
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie</i>									
MAIA	0,5760	0,5721	n.d.	0,6665	0,1333	n.d.	0,0709	NA	0,8569
ALCYONE	0,4782	g	0,5009	0,4597	n.d.	0,6012	0,7438	0,5626	0,3205
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion</i>									
MAIA	0,1659	0,3260	n.d.	0,4805	0,7526	n.d.	0,5125	NA	0,3803
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes zoster</i>									
MAIA	0,9910	0,7116	n.d.	0,9997	0,7730	n.d.	0,9410	NA	0,9919
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung</i>									
MAIA	0,2893	0,3349	n.d.	0,2855	0,1133	n.d.	0,3340	NA	0,0623
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost</i>									
MAIA	0,5801	0,4768	n.d.	0,3494	0,4281	n.d.	0,9671	NA	0,3830
ALCYONE	0,2897	g	0,8922	0,5169	n.d.	0,4072	0,4356	0,9920	0,1173
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden</i>									
MAIA	0,7830	0,9927	n.d.	0,9923	0,9930	n.d.	0,5835	NA	0,9136

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Periphere Schwellung									
MAIA	0,2334	0,8395	n.d.	0,4244	0,7471	n.d.	0,8315	NA	0,9885
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes									
MAIA	0,1978	0,4830	n.d.	0,9997	NA	n.d.	1,0000	NA	0,9998
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher									
ALCYONE	0,3848	g	0,9854	0,1743	n.d.	0,7346	0,9999	0,9829	0,1586
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Erythem an der Injektionsstelle									
ALCYONE	0,1385	g	0,8138	0,9028	n.d.	0,6308	0,9819	0,5347	0,9007
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit									
MAIA	0,3193	0,1522	n.d.	0,8504	0,0614	n.d.	0,4526	NA	0,4757
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend									
MAIA	0,0882	0,5434	n.d.	0,0491	0,3001	n.d.	0,1823	NA	0,9893
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie									
MAIA	0,9449	0,4220	n.d.	0,1702	0,0822	n.d.	0,1831	NA	0,7201

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Leukopenie									
MAIA	0,7693	0,7006	n.d.	0,2654	0,3370	n.d.	0,3756	NA	0,0080
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie									
ALCYONE	0,7310	g	0,5668	0,9032	n.d.	0,3930	0,2671	0,2128	0,9499
Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie									
MAIA	0,0470	0,0936	n.d.	0,9778	0,4961	n.d.	0,8231	NA	0,3925
ALCYONE	0,3251	g	0,0724	0,4017	n.d.	0,8569	0,5465	0,0726	0,1442
Erkrankungen des Nervensystems – Kopfschmerz									
MAIA	0,1692	0,7261	n.d.	0,1376	0,9361	n.d.	0,6584	NA	0,5185
Erkrankungen des Nervensystems – Parästhesie									
MAIA	0,6266	0,0265	n.d.	0,8053	0,9006	n.d.	0,1797	NA	0,6380
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten									
MAIA	0,3189	0,6259	n.d.	0,1776	0,2781	n.d.	0,8490	NA	0,2724
ALCYONE	0,3931	g	0,2823	0,3711	n.d.	0,1717	0,5081	0,1600	0,0914

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe</i>									
MAIA	0,6618	0,0361	n.d.	0,3324	0,5647	n.d.	0,0207	NA	0,5407
ALCYONE	0,7711	g	0,9816	0,9556	n.d.	0,5660	0,9592	0,2929	0,9268
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx</i>									
MAIA	0,8441	0,4869	n.d.	0,1832	0,4230	n.d.	0,4409	NA	0,2503
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe</i>									
MAIA	0,3219	0,0309	n.d.	0,0125	0,1097	n.d.	0,9288	NA	0,8423
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rachenreizung</i>									
MAIA	0,9893	0,9947	n.d.	0,9914	0,9947	n.d.	0,9314	NA	0,5182
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Giemen</i>									
MAIA	0,9950	0,9930	n.d.	0,9952	0,9931	n.d.	1,0000	NA	0,9921
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Bronchospasmus</i>									
ALCYONE	0,9944	g	1,0000	0,9959	n.d.	0,9951	1,0000	0,9995	0,9955
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Appetit vermindert</i>									
MAIA	0,1820	0,8057	n.d.	0,0918	0,4848	n.d.	0,8343	NA	0,6744

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Hyperglykämie									
MAIA	0,5311	0,0712	n.d.	0,9610	0,9086	n.d.	0,2925	NA	0,2549
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hyperhidrose									
MAIA	0,7378	0,4158	n.d.	0,3185	0,9928	n.d.	0,9968	NA	0,9904
Untersuchungen – Gewicht erniedrigt									
MAIA	0,6082	0,5575	n.d.	0,1086	0,6474	n.d.	0,6496	NA	0,5746
Untersuchungen – Gewicht erhöht									
MAIA	0,9686	0,4569	n.d.	0,9884	0,6548	n.d.	0,9306	NA	0,1594
Untersuchungen – Kreatinin im Blut erhöht									
ALCYONE	0,6582	g	0,4858	0,5015	n.d.	0,4068	0,9584	0,9721	0,9888
Gefäßerkrankungen – Hypertonie									
MAIA	0,6351	0,6783	n.d.	0,1414	0,1693	n.d.	0,9978	NA	0,5767
ALCYONE	0,0187	g	0,6162	0,9644	n.d.	0,9859	0,9957	0,7227	0,0980
Augenerkrankungen – Katarakt									
MAIA	0,0488	0,5734	n.d.	0,6127	0,7199	n.d.	0,9614	NA	0,9315

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Verletzung der Gliedmaßen</i>									
MAIA	0,8250	0,8770	n.d.	0,9915	0,7577	n.d.	0,7596	NA	0,9941
<i>Herzerkrankungen – Vorhofflimmern</i>									
MAIA	0,1358	0,0396	n.d.	0,8070	0,4346	n.d.	0,2905	NA	0,3530
<i>Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie</i>									
MAIA	0,7191	0,9882	n.d.	0,9997	0,9922	n.d.	0,7675	NA	0,9922
<i>Signifikante PT (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie</i>									
MAIA	0,2742	0,5059	n.d.	0,2127	0,2898	n.d.	0,3160	NA	0,5033
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie</i>									
MAIA	0,7696	0,2475	n.d.	0,6433	0,4666	n.d.	0,5160	NA	0,3957
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Leukopenie</i>									
MAIA	0,7343	0,8225	n.d.	0,4414	0,2932	n.d.	0,6664	NA	0,0116
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung</i>									
MAIA	0,3658	0,9795	n.d.	0,6915	0,3633	n.d.	0,9897	NA	0,6640

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
Gefäßerkrankungen – Hypertonie									
MAIA	0,6474	0,4938	n.d.	0,4496	0,0336	n.d.	0,9967	NA	0,3830
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie									
ALCYONE	0,9318	g	0,1351	0,9841	n.d.	0,7494	0,9104	0,4333	0,9879
Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie									
ALCYONE	0,9917	g	1,0000	0,8952	n.d.	0,6781	0,7761	0,9926	0,2239
Signifikante PT (MedDRA) – Schwerwiegende UE									
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes									
MAIA	0,6211	0,9928	n.d.	0,9996	NA	n.d.	1,0000	NA	0,9997
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie									
ALCYONE	0,4417	g	0,0667	0,9850	n.d.	0,6209	0,9128	0,2066	0,9885
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE									
Infusionsreaktionen									
MAIA	1,0000	0,9999	n.d.	0,9998	0,9999	n.d.	1,0000	0,9999	1,0000
ALCYONE	0,9999	g	1,0000	0,9998	n.d.	0,9998	1,0000	0,9997	0,9999

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
SMQ Blutungen									
MAIA	0,1255	0,7987	n.d.	0,4587	0,5824	n.d.	0,6700	0,7742	0,1467
ALCYONE	0,2409	g	0,2824	0,1529	n.d.	0,1770	0,4909	0,7785	0,9278
Zytopenie									
MAIA	0,8421	0,5827	n.d.	0,0965	0,2948	n.d.	0,2575	0,7367	0,3250
PT-Aggregation Neutropenie									
MAIA	0,9026	0,4439	n.d.	0,1658	0,0691	n.d.	0,2027	0,6863	0,8523
PT-Aggregation Thrombozytopenie									
MAIA	0,8477	0,4946	n.d.	0,3235	0,6839	n.d.	0,5674	0,8276	0,2603
PT-Aggregation Anämie									
MAIA	0,9011	0,9883	n.d.	0,8411	0,6814	n.d.	0,6189	0,8481	0,2673
PT-Aggregation Lymphopenie									
MAIA	0,5878	0,9282	n.d.	0,1536	0,8280	n.d.	0,8649	0,7921	0,2289
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
MAIA	0,2456	0,7547	n.d.	0,5761	0,7683	n.d.	0,5054	0,2660	0,3352

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
ALCYONE	0,3404	g	0,9557	0,8881	n.d.	0,3944	0,6377	0,3396	0,7452
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger									
MAIA	0,6749	0,3820	n.d.	0,2490	0,9100	n.d.	0,4645	0,1442	0,9671
PT-Aggregation Virusinfektion									
MAIA	0,3561	0,4933	n.d.	0,5179	0,1685	n.d.	0,3050	0,1119	0,1156
Sekundärmalignome									
MAIA	0,4954	0,5001	n.d.	0,2611	0,3685	n.d.	0,7088	0,1830	0,7762
ALCYONE	0,1152	g	0,3030	0,9557	n.d.	0,4533	0,9452	0,1674	0,3163
HLT Periphere Neuropathie NEC									
ALCYONE	0,0961	g	0,0604	0,6434	n.d.	0,7803	0,7026	0,1995	0,1603
SMQ Tumorlysesyndrom									
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)									
Infusionsreaktionen									
MAIA	0,9999	1,0000	n.d.	0,9990	1,0000	n.d.	1,0000	1,0000	0,9998

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
ALCYONE	1,0000	g	1,0000	1,0000	n.d.	0,9999	1,0000	0,9999	0,9998
SMQ Blutungen									
MAIA	0,1886	0,4016	n.d.	0,9885	0,7104	n.d.	0,9137	0,9884	0,9699
ALCYONE	0,9928	g	0,4796	0,9932	n.d.	0,5939	0,8695	0,7794	0,9936
Zytopenie									
MAIA	0,9501	0,2397	n.d.	0,5830	0,6857	n.d.	0,2938	0,2332	0,9200
PT-Aggregation Neutropenie									
MAIA	0,1732	0,5481	n.d.	0,2207	0,2825	n.d.	0,3243	0,7176	0,6793
PT-Aggregation Thrombozytopenie									
MAIA	0,8806	0,6672	n.d.	0,6702	0,7128	n.d.	0,3241	0,5410	0,6018
PT-Aggregation Anämie									
MAIA	0,7696	0,2475	n.d.	0,6433	0,4666	n.d.	0,5160	0,8704	0,3957
PT-Aggregation Lymphopenie									
MAIA	0,8179	0,4669	n.d.	0,2955	0,5931	n.d.	0,8623	0,7630	0,2269

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
MAIA	0,4097	0,9772	n.d.	0,5197	0,5851	n.d.	0,7296	0,7466	0,9516
ALCYONE	0,2912	g	0,8335	0,4400	n.d.	0,1251	0,3812	0,3934	0,5362
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger									
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
PT-Aggregation Virusinfektion									
MAIA	0,6013	0,2709	n.d.	0,9463	0,2775	n.d.	0,9050	0,9903	0,8405
HLT Periphere Neuropathie NEC									
ALCYONE	0,0955	g	0,7280	0,5620	n.d.	0,4044	0,8049	0,2236	0,4776
SMQ Tumorlysesyndrom									
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE									
Infusionsreaktionen									
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
SMQ Blutungen									
MAIA	0,2849	0,5214	n.d.	0,9879	0,8168	n.d.	0,9968	0,4636	0,5134
ALCYONE	0,1767	g	0,6492	0,9930	n.d.	0,5915	0,2371	0,8377	0,9942
Zytopenie									
MAIA	0,0897	0,1423	n.d.	0,7720	0,7078	n.d.	0,7156	0,1836	0,5040
PT-Aggregation Neutropenie									
MAIA	0,4425	0,4426	n.d.	0,9930	0,9797	n.d.	0,9478	0,9899	0,6839
PT-Aggregation Thrombozytopenie									
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
PT-Aggregation Anämie									
MAIA	0,1805	0,1799	n.d.	0,9998	0,3452	n.d.	0,8183	0,4965	0,9934
PT-Aggregation Lymphopenie									
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
MAIA	0,7980	0,8483	n.d.	0,8165	0,2411	n.d.	0,9784	0,7591	0,5426

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
ALCYONE	0,8111	g	0,7557	0,4086	n.d.	0,6372	0,6143	0,0312	0,1067
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger									
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
PT-Aggregation Virusinfektion									
MAIA	0,2338	0,9228	n.d.	0,8077	0,2259	n.d.	0,7875	0,9894	0,4811
HLT Periphere Neuropathie NEC									
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
SMQ Tumorlysesyndrom									
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen									
Infusionsreaktionen									
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.								
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
SMQ Blutungen									
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Nordamerika vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)
ALCYONE									
Zytopenie									
MAIA									
PT-Aggregation Neutropenie									
MAIA									
PT-Aggregation Thrombozytopenie									
MAIA									
PT-Aggregation Anämie									
MAIA									
PT-Aggregation Lymphopenie									
MAIA									
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
MAIA									
ALCYONE	0,6996	g	0,8914	0,3237	n.d.	0,4009	0,9763	0,5665	0,7895

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Ethnie (weiß vs. andere)</p> <p>Region (Nordamerika vs. andere)</p> <p>Region (Europa vs. andere)</p> <p>Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)</p> <p>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)</p>	
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger	
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.
PT-Aggregation Virusinfektion	
MAIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
HLT Periphere Neuropathie NEC	
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
SMQ Tumorlysesyndrom	
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population</p> <p>b: MAIA: 2. Datenschnitt (10.06.2019); ALCYONE: 4. Datenschnitt (24.06.2019)</p> <p>c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>d: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.</p> <p>e: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>f: MAIA: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre); ALCYONE: Cox Proportional Hazard-</p>	

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Ethnie (weiß vs. andere)</p> <p>Region (Nordamerika vs. andere)</p> <p>Region (Europa vs. andere)</p> <p>Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^e)</p> <p>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^d vs. Nicht-EMA-Population ^e)</p>	<p>Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>g: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie ALCYONE (74) aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73) und Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>
--	---

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.

4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Studie MAIA

Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population ^e	216/301 (71,8 %)	9,43 [5,36; 14,36]	207/304 (68,1 %)	9,82 [7,29; 12,71]	1,23 [0,86; 1,74] p=0,2886	1,06 [0,96; 1,18] p=0,2502	4,30 % [-3,00 %; 11,60 %] p=0,2531	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8245
Nicht-EMA-Population ^f	32/63 (50,8 %)	30,72 [13,50; NA]	40/61 (65,6 %)	13,44 [5,39; 18,20]	0,54 [0,26; 1,10] p=0,1215	0,76 [0,56; 1,04] p=0,0850	-15,90 % [-33,90 %; 2,10 %] p=0,0841	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0434

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.

e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

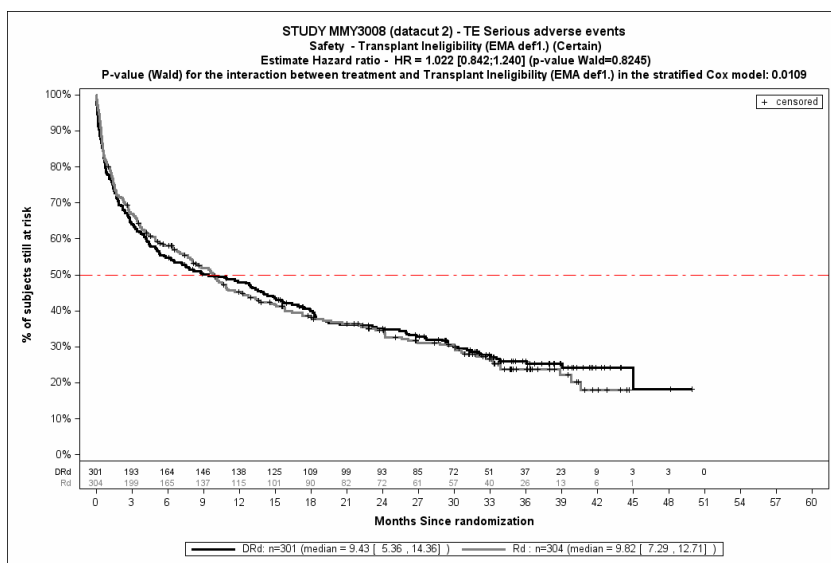
f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0109. In der Kategorie EMA-Population zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,84; 1,24]; p=0,8245). In der Kategorie Nicht-EMA-Population zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,36; 0,98]; p=0,0434). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

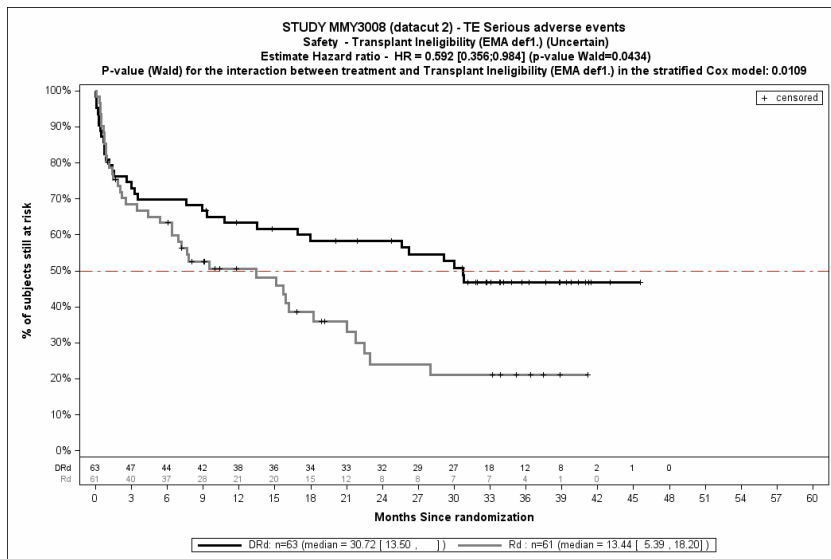
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* der Studie MAIA für die Safety-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-433 bis Abbildung 4-434.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

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

Studie ALCYONETabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
<65 Jahre	31/36 (86,1 %)	0,48 [0,26; 0,82]	21/24 (87,5 %)	0,51 [0,30; 1,38]	0,68 [0,11; 4,30] p=1,0000	0,96 [0,83; 1,12] p=0,7058	-3,60 % [-20,30 %; 13,10 %] p=0,6712	1,13 [0,59; 2,19] p=0,7115
65 bis <75 Jahre	204/208 (98,1 %)	0,20 [0,13; 0,26]	215/224 (96,0 %)	0,26 [0,26; 0,30]	2,19 [0,66; 7,27] p=0,3067	1,02 [0,99; 1,06] p=0,1928	2,20 % [-1,00 %; 5,30 %] p=0,1844	1,17 [0,96; 1,43] p=0,1181
≥75 Jahre	102/102 (100,0 %)	0,10 [0,03; 0,23]	106/106 (100,0 %)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,69 [1,26; 2,26] p=0,0004
Jegliche UE, Subgruppe: Ethnie								
weiß	284/293 (96,9 %)	0,26 [0,20; 0,26]	291/302 (96,4 %)	0,30 [0,26; 0,36]	1,21 [0,49; 3,02] p=0,8539	1,01 [0,98; 1,04] p=0,6785	0,60 % [-2,20 %; 3,50 %] p=0,6760	1,18 [1,00; 1,40] p=0,0506
andere	53/53 (100,0 %)	0,03 [0,03; 0,07]	51/52 (98,1 %)	0,12 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] p=0,9412	1,02 [0,98; 1,07] p=0,2888	2,20 % [-2,00 %; 6,30 %] p=0,3025	1,96 [1,25; 3,07] p=0,0034
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Europa	277/286 (96,9 %)	0,26 [0,23; 0,26]	282/293 (96,2 %)	0,33 [0,26; 0,39]	1,21 [0,48; 3,04] p=0,8618	1,01 [0,98; 1,04] p=0,6851	0,60 % [-2,30 %; 3,50 %] p=0,6808	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0396
andere	60/60 (100,0 %)	0,07 [0,03; 0,10]	60/61 (98,4 %)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] p=0,9189	1,02 [0,98; 1,06] p=0,2781	1,80 % [-1,60 %; 5,20 %] p=0,2917	1,66 [1,12; 2,46] p=0,0109

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

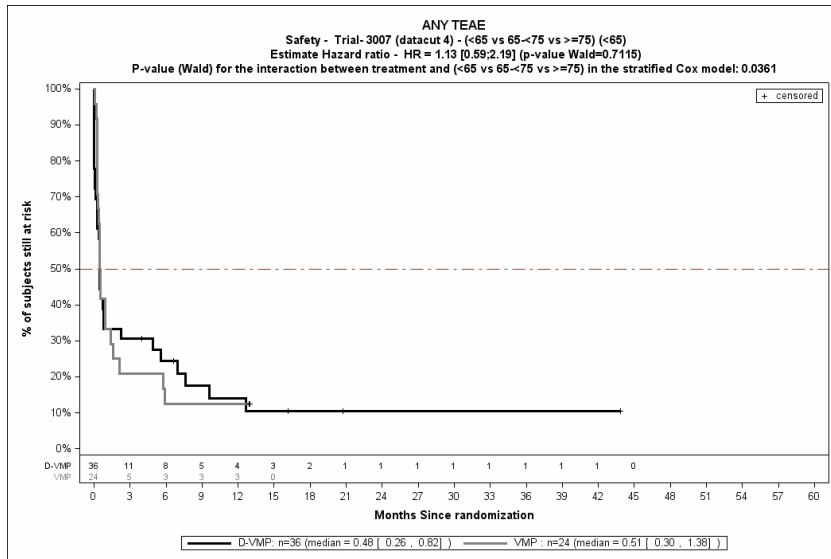
Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Alter* (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65-<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0361. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,59; 2,19]; p=0,7115). In der Kategorie *65 bis <75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,96; 1,43]; p=0,1181). In der Kategorie *≥75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [1,26; 2,26]; p=0,0004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0017. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [1,00; 1,40]; p=0,0506). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,96 [1,25; 3,07]; p=0,0034). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0263. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [1,01; 1,42]; p=0,0396). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [1,12; 2,46]; p=0,0109). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

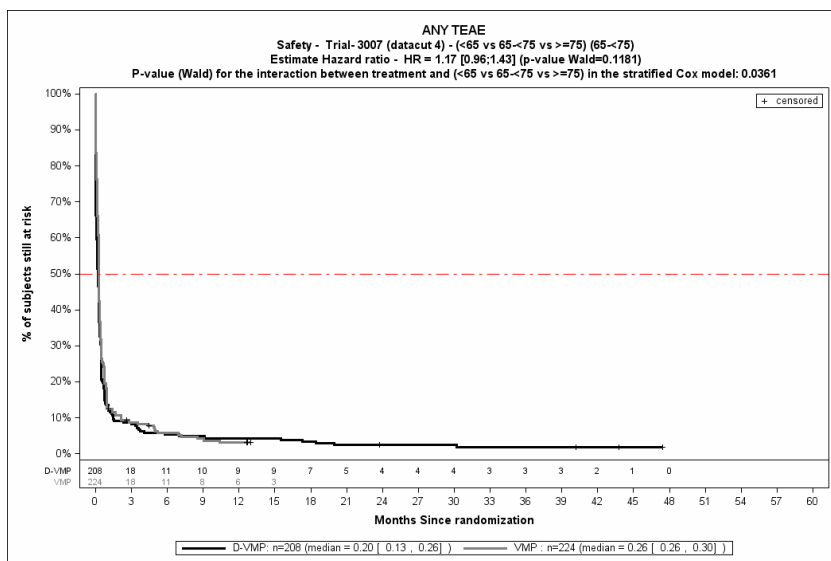
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-435 bis Abbildung 4-441.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

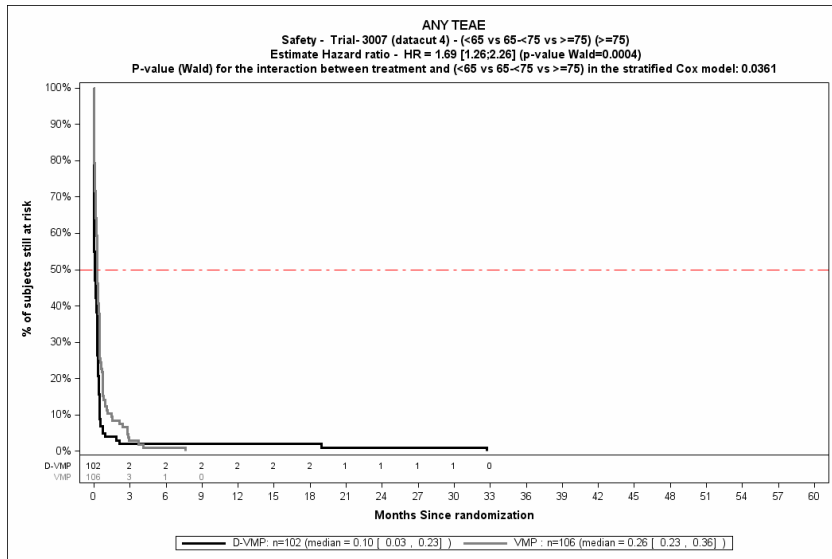
Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

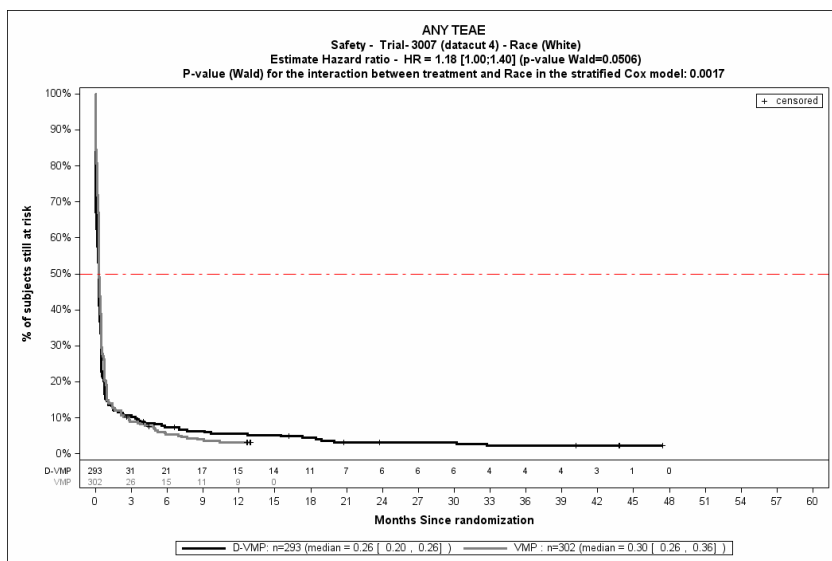
Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *65-75 Jahre*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

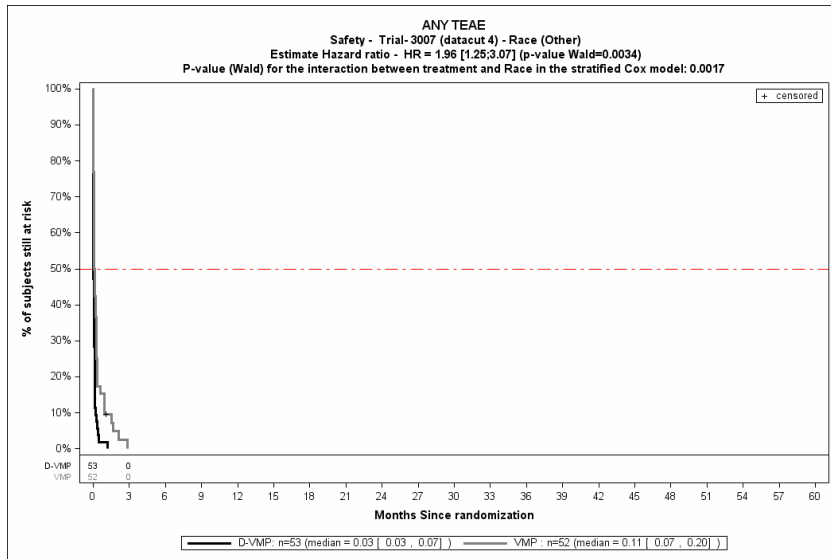
Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 75 Jahre, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

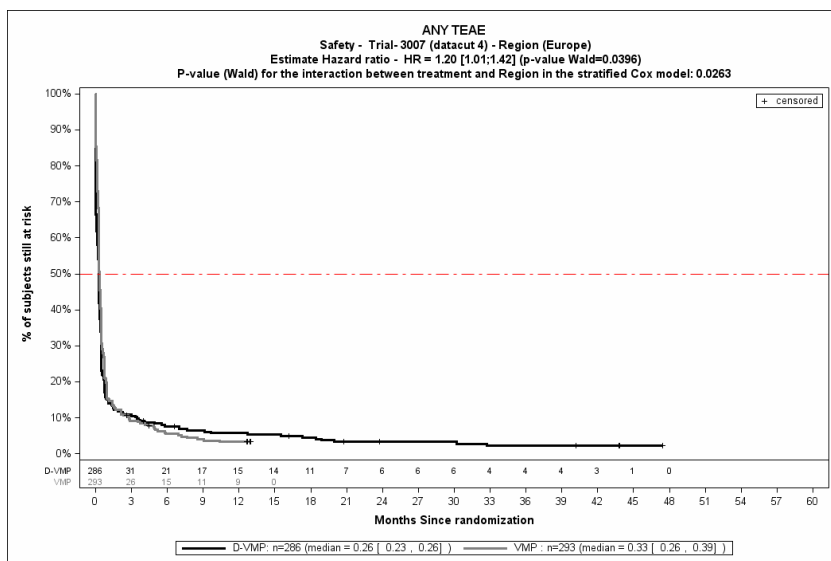
Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

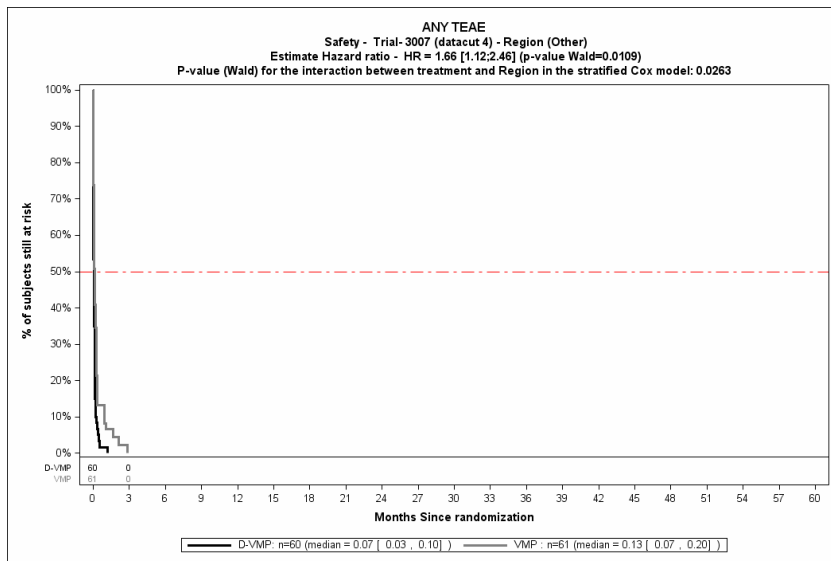
Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYON

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse findet sich in Anhang 4-I.

Für die metaanalytischen Subgruppenanalysen liegt für den Endpunkt *Jegliche UE – Ethnie* Heterogenität innerhalb mindestens einer der Subgruppenkategorien vor, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist.

4.3.1.3.2.4.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC

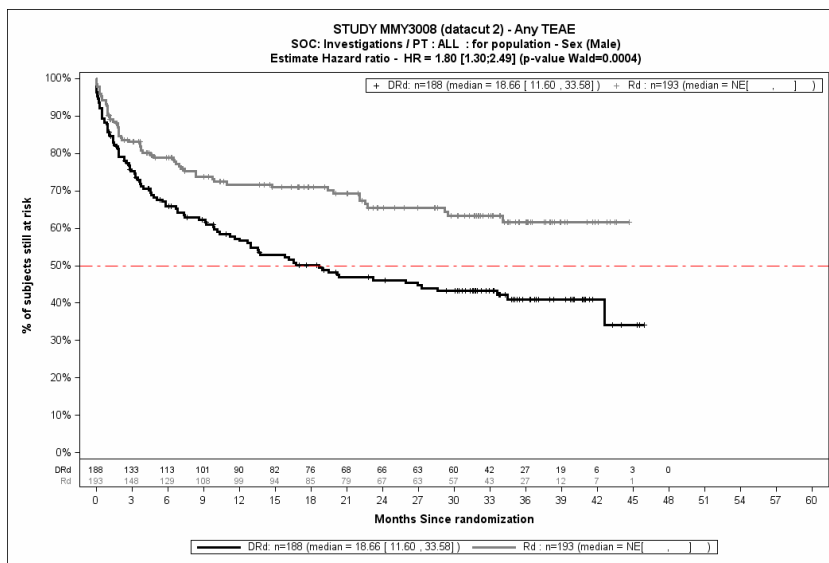
Studie MAIA

Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante SOC*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE – SOC Untersuchungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	100/188 (53,2 %)	18,66 [11,60; 33,58]	60/193 (31,1 %)	NA [NA; NA]	2,40 [1,59; 3,61] p<0,0001	1,70 [1,32; 2,20] p<0,0001	21,80 % [11,90 %; 31,70 %] p<0,0001	1,80 [1,30; 2,49] p=0,0004
weiblich	74/176 (42,0 %)	NA [29,47; NA]	60/172 (34,9 %)	NA [28,32; NA]	1,32 [0,85; 2,06] p=0,2585	1,18 [0,91; 1,54] p=0,2151	6,50 % [-3,70 %; 16,60 %] p=0,2103	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4794
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Untersuchungen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0481. In der Kategorie männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [1,30; 2,49]; p=0,0004). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,80; 1,60]; p=0,4794). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

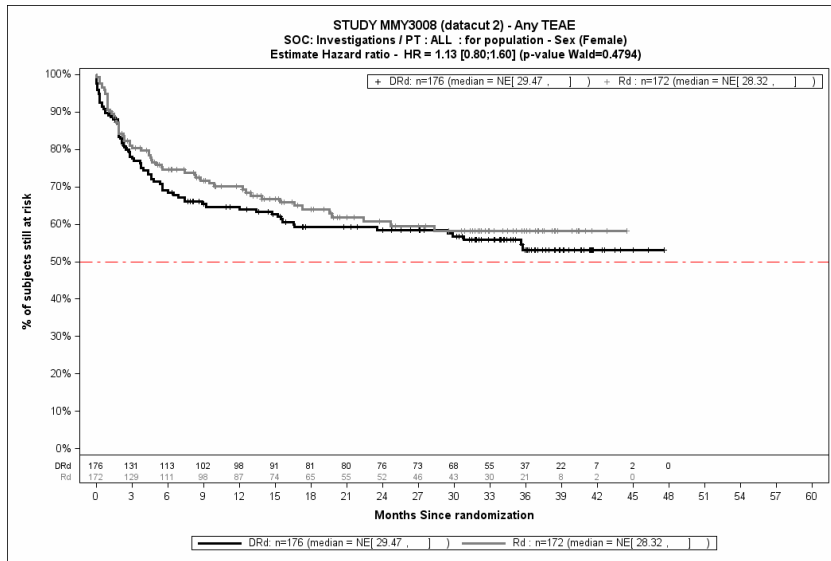
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante SOC* der Studie MAIA für die Safety-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-442 bis Abbildung 4-443.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-442: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Untersuchungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-443: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC *Untersuchungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

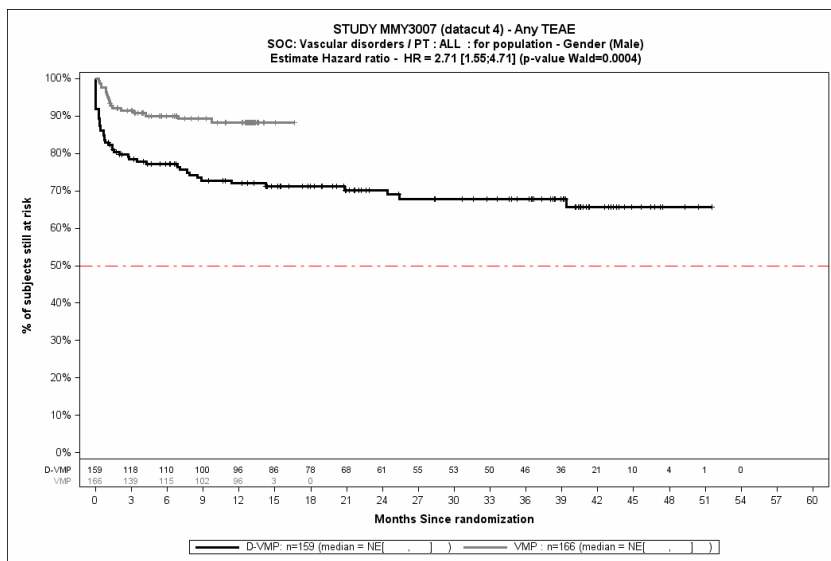
Studie ALCYONE

Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante SOC* (MedDRA), Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	48/159 (30,2 %)	NA [NA; NA]	18/166 (10,8 %)	NA [NA; NA]	3,58 [1,97; 6,51] p<0,0001	2,80 [1,71; 4,59] p<0,0001	19,70 % [11,00 %; 28,40 %] p<0,0001	2,71 [1,55; 4,71] p=0,0004
weiblich	46/187 (24,6 %)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,87; 2,41] p=0,1932	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1538	6,00 % [-2,20 %; 14,30 %] p=0,1489	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9308
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - Gefäßerkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0120. In der Kategorie männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,71 [1,55; 4,71]; p=0,0004). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,61; 1,58]; p=0,9308). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

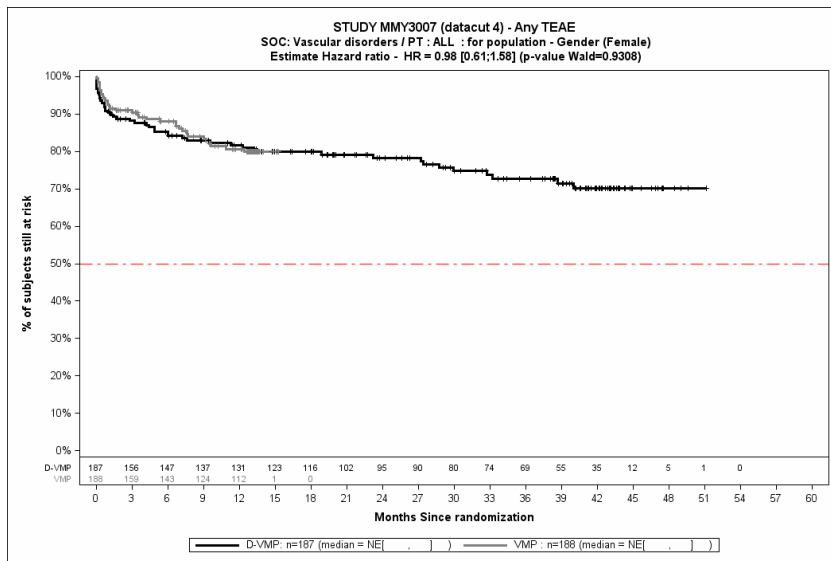
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - Signifikante SOC* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-444 bis Abbildung 4-445.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-444: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-445: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

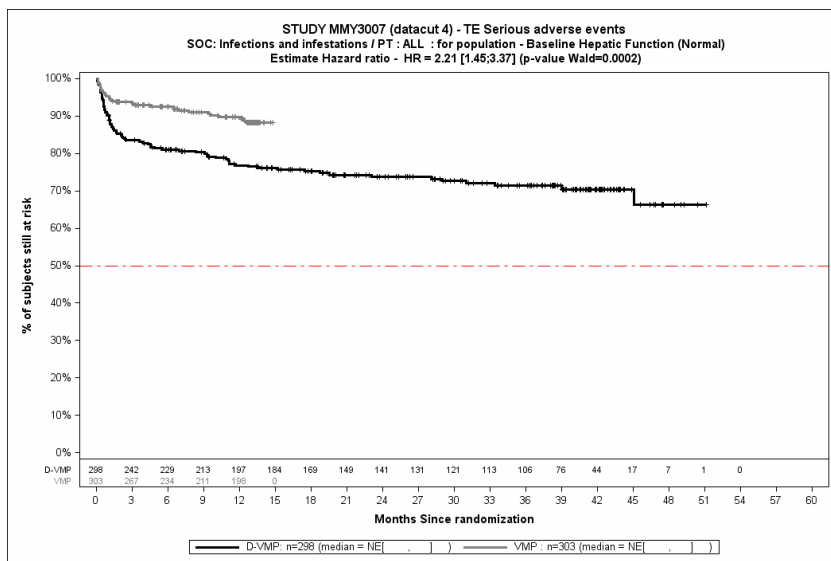
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Schwerwiegende UE – Signifikante SOC* (MedDRA), Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	80/298 (26,8 %)	NA [NA; NA]	32/303 (10,6 %)	NA [NA; NA]	3,18 [2,02; 5,01] p<0,0001	2,54 [1,75; 3,70] p<0,0001	16,30 % [10,20 %; 22,40 %] p<0,0001	2,21 [1,45; 3,37] p=0,0002
beeinträchtigt ^e	7/45 (15,6 %)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,26; 2,29] p=0,8531	0,81 [0,32; 2,05] p=0,6454	-3,70 % [-19,40 %; 11,90 %] p=0,6409	0,67 [0,24; 1,88] p=0,4465
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0312. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,21 [1,45; 3,37]; p=0,0002). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,24; 1,88]; p=0,4465). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

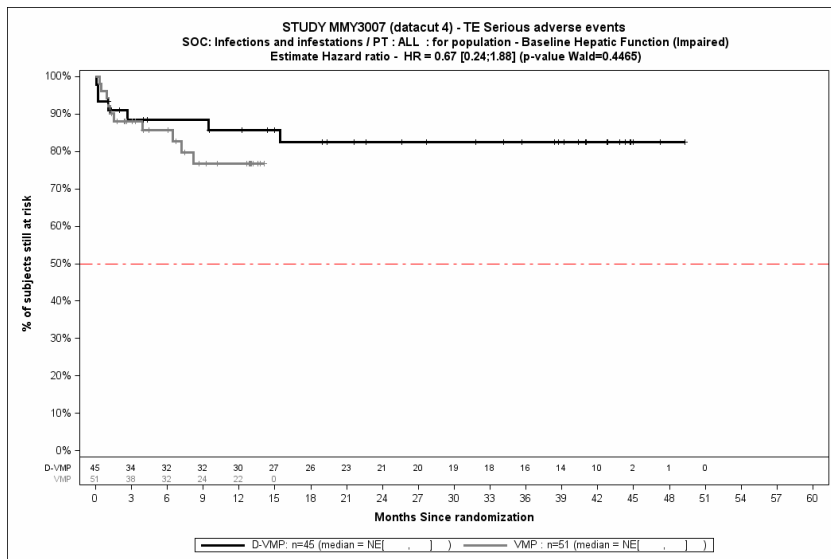
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – Signifikante SOC* für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-446 bis Abbildung 4-447.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-446: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-447: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5).

Es lässt sich für keine Subgruppe ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert der Interaktionstests <0,05) feststellen, daher werden hier keine detaillierten Ergebnisse berichtet. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse findet sich in Anhang 4-I.

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

4.3.1.3.2.4.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT**Studie MAIA**Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante PT*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	31/334 (9,3 %)	NA [NA; NA]	36/335 (10,7 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,51; 1,41] p=0,6145	0,86 [0,55; 1,37] p=0,5267	-1,50 % [-6,00 %; 3,10 %] p=0,5278	0,72 [0,44; 1,17] p=0,1861
andere	1/30 (3,3 %)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7 %)	NA [14,65; NA]	0,13 [0,02; 1,02] p=0,0419	0,17 [0,03; 0,90] p=0,0203	-24,90 % [-44,80 %; -4,90 %] p=0,0146	0,12 [0,01; 0,97] p=0,0469
Leukopenie - Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	66/301 (21,9 %)	NA [NA; NA]	29/304 (9,5 %)	NA [NA; NA]	2,68 [1,67; 4,30] p<0,0001	2,28 [1,53; 3,41] p<0,0001	12,40 % [6,60 %; 18,10 %] p<0,0001	2,44 [1,57; 3,79] p<0,0001
Nicht-EMA-Population	4/63 (6,3 %)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1 %)	NA [NA; NA]	0,44 [0,12; 1,61] p=0,3485	0,47 [0,14; 1,61] p=0,2154	-6,80 % [-17,40 %; 3,70 %] p=0,2031	0,38 [0,10; 1,40] p=0,1453
Periphere sensorische Neuropathie - Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	51/188 (27,1 %)	NA [NA; NA]	24/193 (12,4 %)	NA [NA; NA]	2,81 [1,63; 4,86] p=0,0002	2,30 [1,47; 3,59] p=0,0001	15,50 % [7,70 %; 23,40 %] p=0,0001	2,17 [1,33; 3,55] p=0,0020

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
weiblich	41/176 (23,3 %)	NA [NA; NA]	31/172 (18,0 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,78; 2,23] p=0,3729	1,24 [0,82; 1,87] p=0,3064	4,50 % [-4,10 %; 13,00 %] p=0,3040	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7868
Parästhesie - Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	42/207 (20,3 %)	NA [NA; NA]	14/206 (6,8 %)	NA [NA; NA]	3,63 [1,89; 6,95] p<0,0001	3,01 [1,70; 5,31] p<0,0001	13,60 % [7,20 %; 20,00 %] p<0,0001	2,78 [1,52; 5,10] p=0,0009
≥75 Jahre	18/157 (11,5 %)	NA [NA; NA]	16/159 (10,1 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,56; 2,34] p=0,8398	1,13 [0,60; 2,14] p=0,7013	1,30 % [-5,50 %; 8,20 %] p=0,7015	1,00 [0,51; 1,96] p=0,9914
Dyspnoe - Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	68/207 (32,9 %)	NA [NA; NA]	28/206 (13,6 %)	NA [NA; NA]	3,13 [1,90; 5,14] p<0,0001	2,41 [1,62; 3,57] p<0,0001	19,20 % [11,30 %; 27,10 %] p<0,0001	2,47 [1,59; 3,83] p<0,0001
≥75 Jahre	38/157 (24,2 %)	NA [NA; NA]	30/159 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1,37 [0,80; 2,36] p=0,3131	1,28 [0,84; 1,96] p=0,2527	5,30 % [-3,70 %; 14,30 %] p=0,2496	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3815
Dyspnoe - Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien)								
<30 ml/min	3/7 (42,9 %)	26,58 [1,68; NA]	1/4 (25,0 %)	NA [8,21; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 ml/min -<60 ml/min	29/151 (19,2 %)	NA [NA; NA]	25/134 (18,7 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,56; 1,87] p=1,0000	1,02 [0,63; 1,65] 0,9342	0,40 % [-8,70 %; 9,40 %] p=0,9336	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9573

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
60 ml/min -<90 ml/min	54/145 (37,2 %)	NA [31,57; NA]	27/167 (16,2 %)	NA [NA; NA]	3,24 [1,87; 5,62] <0,0001	2,37 [1,56; 3,60] p<0,0001	21,50 % [11,80 %; 31,10 %] p<0,0001	2,31 [1,44; 3,69] p=0,0005
≥90 ml/min	20/61 (32,8 %)	NA [NA; NA]	5/60 (8,3 %)	NA [NA; NA]	6,40 [2,01; 20,31] 0,0008	4,21 [1,71; 10,39] 0,0005	26,50 % [12,60 %; 40,40 %] p=0,0002	4,46 [1,65; 12,07] p=0,0032
Rhinorrhoe - Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	21/207 (10,1 %)	NA [NA; NA]	5/206 (2,4 %)	NA [NA; NA]	4,68 [1,70; 12,87] p=0,0018	4,18 [1,61; 10,83] p=0,0012	7,70 % [3,10 %; 12,30 %] p=0,0010	4,01 [1,51; 10,66] p=0,0053
≥75 Jahre	5/157 (3,2 %)	NA [NA; NA]	6/159 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,25; 2,81] p=1,0000	0,84 [0,26; 2,72] p=0,7737	-0,60 % [-4,60 %; 3,40 %] p=0,7715	0,74 [0,22; 2,43] p=0,6162
Rhinorrhoe - Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Ethnie								
weiß	25/334 (7,5 %)	NA [NA; NA]	6/335 (1,8 %)	NA [NA; NA]	4,29 [1,74; 10,60] p=0,0008	4,06 [1,69; 9,74] p=0,0006	5,60 % [2,40 %; 8,70 %] p=0,0005	3,87 [1,58; 9,45] p=0,0030
andere	1/30 (3,3 %)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0,21 [0,03; 1,63] p=0,2040	0,21 [0,03; 1,66] p=0,0894	-14,60 % [-31,90 %; 2,70 %] p=0,0979	0,15 [0,02; 1,38] p=0,0946
Katarakt - Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	34/188 (18,1 %)	NA [NA; NA]	46/193 (23,8 %)	NA [36,11; NA]	0,72 [0,44; 1,19] p=0,2521	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2041	-5,30 % [-13,50 %; 2,80 %] p=0,2019	0,53 [0,34; 0,84] p=0,0062

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
weiblich	38/176 (21,6 %)	NA [NA; NA]	26/172 (15,1 %)	NA [NA; NA]	1,49 [0,87; 2,58] p=0,1850	1,39 [0,89; 2,17] p=0,1440	6,10 % [-2,10 %; 14,40 %] p=0,1456	1,03 [0,62; 1,70] p=0,9149
Vorhofflimmern - Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	8/207 (3,9 %)	NA [NA; NA]	23/206 (11,2 %)	NA [NA; NA]	0,31 [0,14; 0,72] p=0,0073	0,35 [0,16; 0,75] p=0,0046	-7,30 % [-12,30 %; -2,30 %] p=0,0043	0,27 [0,12; 0,60] p=0,0014
≥75 Jahre	17/157 (10,8 %)	NA [NA; NA]	19/159 (11,9 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,45; 1,79] p=0,8944	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7570	-1,10 % [-8,10 %; 5,90 %] p=0,7564	0,80 [0,42; 1,55] p=0,5091
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

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

Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)* – *Signifikante PT*, Studie MAIA

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Leukopenie - Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	37/301 (12,3 %)	NA [NA; NA]	15/304 (4,9 %)	NA [NA; NA]	2,77 [1,48; 5,18] p=0,0015	2,52 [1,42; 4,48] p=0,0011	7,5 % [3,0 %; 11,9 %] p=0,0010	2,58 [1,41; 4,71] p=0,0020
Nicht-EMA-Population	3/63 (4,8 %)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,10; 2,04] p=0,5100	0,48 [0,11; 2,05] p=0,3136	-4,9 % [-14,0 %; 4,3 %] p=0,2984	0,36 [0,08; 1,67] p=0,1919
Hypertonie - Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Gefäßerkrankungen, Subgruppe: Region								
Nordamerika	9/99 (9,1 %)	NA [NA; NA]	8/99 (8,1 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,41; 3,04] p=1,0000	1,10 [0,45; 2,73] p=0,8348	0,80 % [-6,90 %; 8,60 %] p=0,8337	0,86 [0,33; 2,24] p=0,7540
andere	21/265 (7,9 %)	NA [NA; NA]	5/266 (1,9 %)	NA [NA; NA]	4,41 [1,65; 11,80] p=0,0019	4,19 [1,61; 10,89] p=0,0013	6,10 % [2,40 %; 9,70 %] p=0,0012	3,79 [1,42; 10,07] p=0,0076

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

Subgruppe	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).</p>								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* (SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen*) in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie weiß zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,44; 1,17]; p=0,1861). In der Kategorie andere zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,12 [0,01; 0,97]; p=0,0469). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie* (SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*) in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0080. In der Kategorie EMA-Population zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,44 [1,57; 3,79]; p<0,0001). In der Kategorie Nicht-EMA-Population zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,10; 1,40]; p=0,1453). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie* (SOC *Erkrankungen des Nervensystems*) in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0470. In der Kategorie männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,17 [1,33; 3,55]; p=0,0020). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,67; 1,71]; p=0,7868). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie* (SOC *Erkrankungen des Nervensystems*) in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0265. In der Kategorie <75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,78 [1,52; 5,10]; p=0,0009). In der Kategorie ≥75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,996 [0,51; 1,96]; p=0,9914). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*) in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0361. In der Kategorie <75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,47 [1,59; 3,83]; p<0,0001). In der Kategorie ≥75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,77; 2,00]; p=0,3815). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe* (SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*) in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion (4 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0207. In der Kategorie *<30 ml/min* war ein Hazard Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie *30 ml/min - <60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,58; 1,69]; p=0,9573). In der Kategorie *60 ml/min - <90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,31 [1,44; 3,69]; p=0,0005). In der Kategorie *≥90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,46 [1,65; 12,07]; p=0,0032). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*) in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0309. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,01 [1,51; 10,66]; p=0,0053). In der Kategorie *≥75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,74 [0,22; 2,43]; p=0,6162). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*) in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0125. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,87 [1,58; 9,45]; p=0,0030). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,15 [0,02; 1,38]; p=0,0946). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

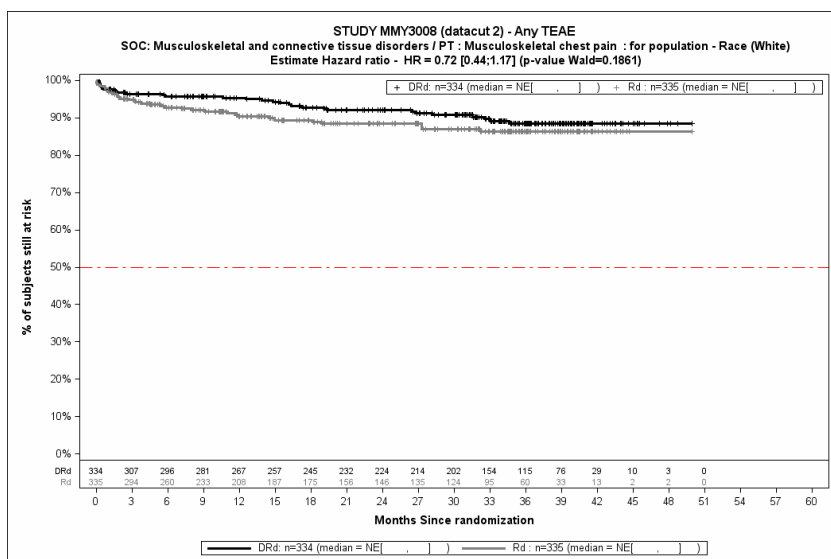
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Katarakt* (SOC *Augenerkrankungen*) in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0488. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,34; 0,84]; p=0,0062). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,62; 1,70]; p=0,9149). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflimmern* (SOC *Herzkrankungen*) in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0396. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,27 [0,12; 0,60]; p=0,0014). In der Kategorie *≥75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,42; 1,55]; p=0,5091). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0116. In der Kategorie EMA-Population zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,58 [1,41; 4,71]; p=0,0020). In der Kategorie Nicht-EMA-Population zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,08; 1,67]; p=0,1919). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen)* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0336. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,33; 2,24]; p=0,7540). In der Kategorie andere zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,79 [1,42; 10,07]; p=0,0076). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

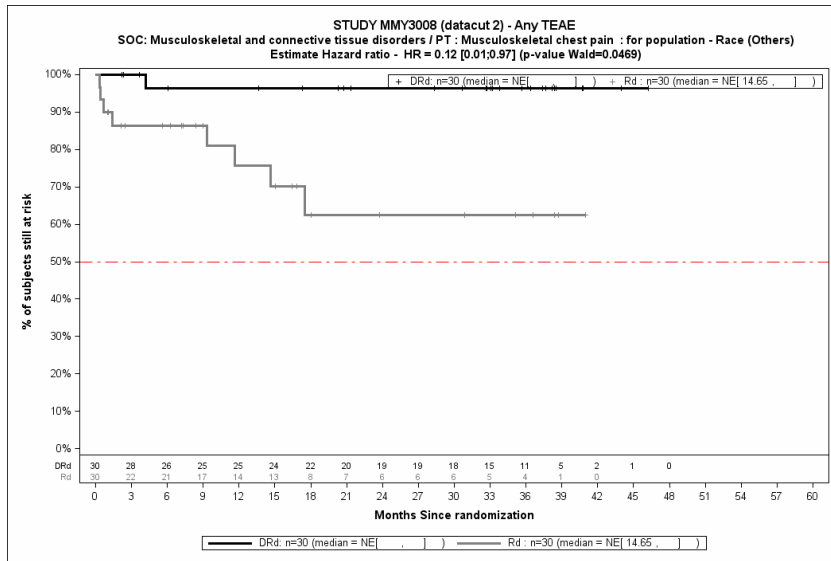
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte UE - Signifikante PT* der Studie MAIA für die Safety-Population für den 2. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-448 bis Abbildung 4-472.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

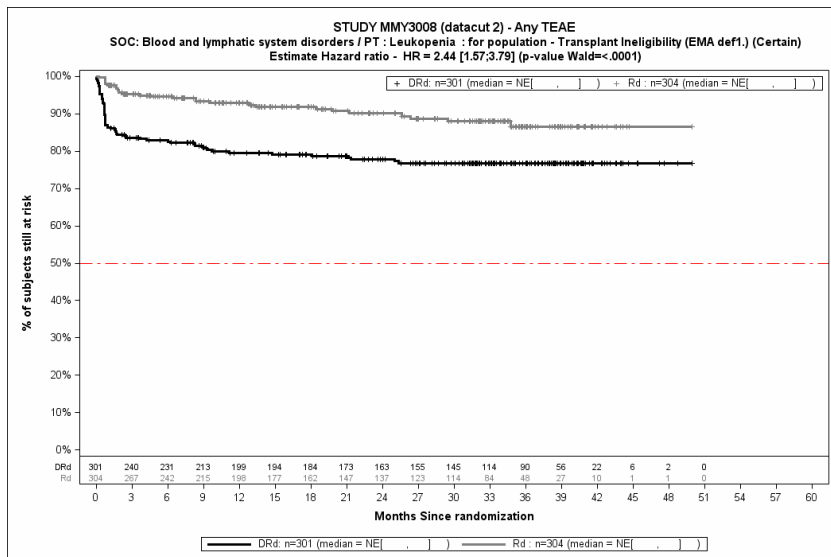
Abbildung 4-448: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)*, Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

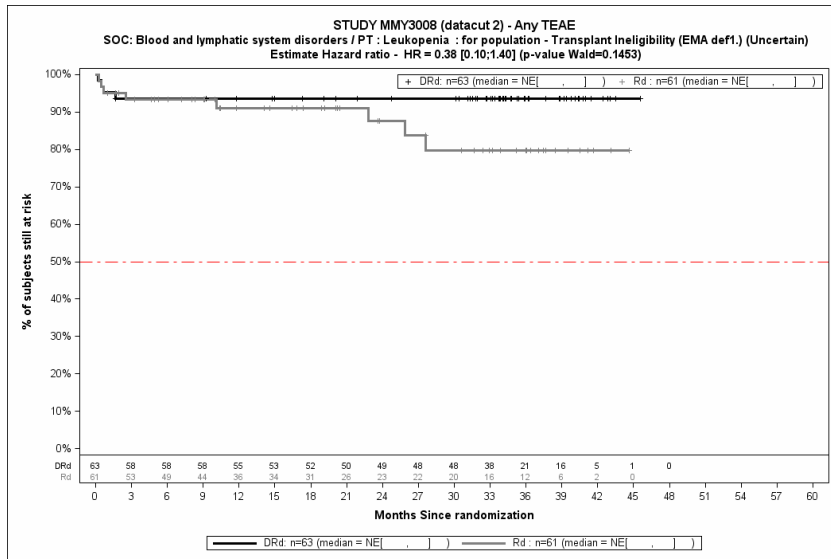
Abbildung 4-449: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen* (SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*), Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

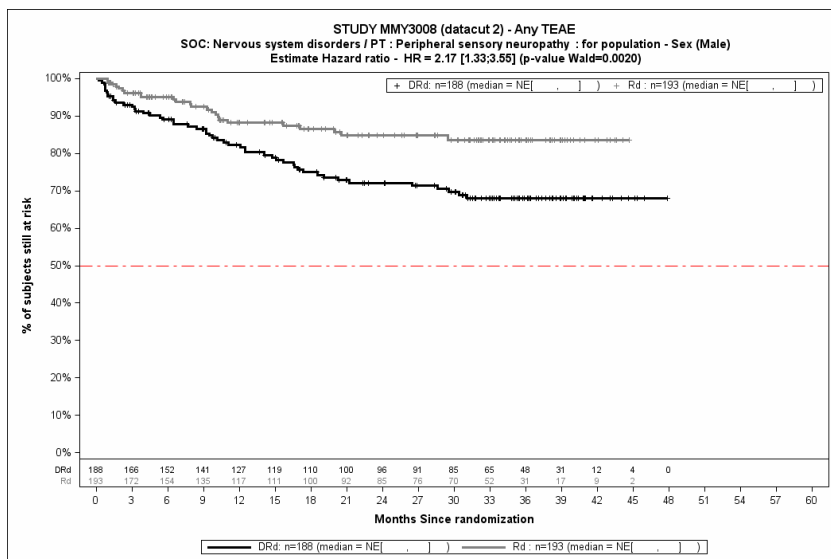
Abbildung 4-450: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie* (SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*), Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

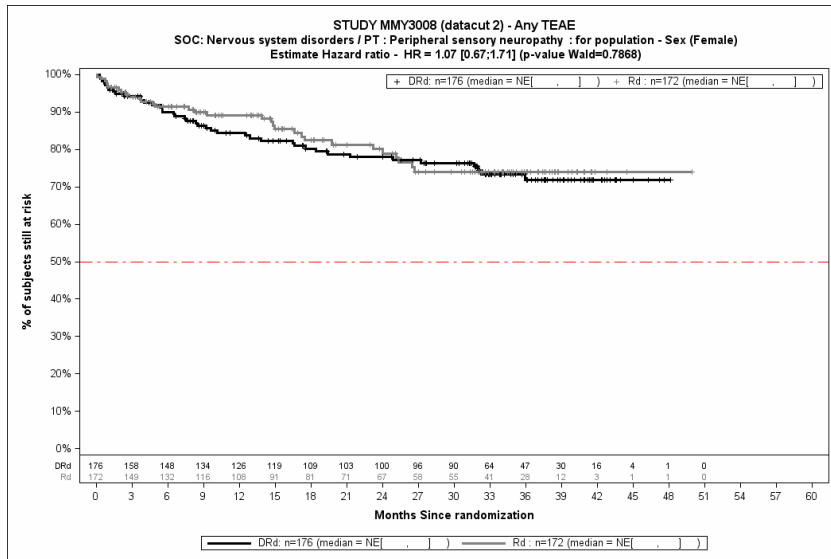
Abbildung 4-451: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie* (SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*), Safety-Population, Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht-EMA-Population*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

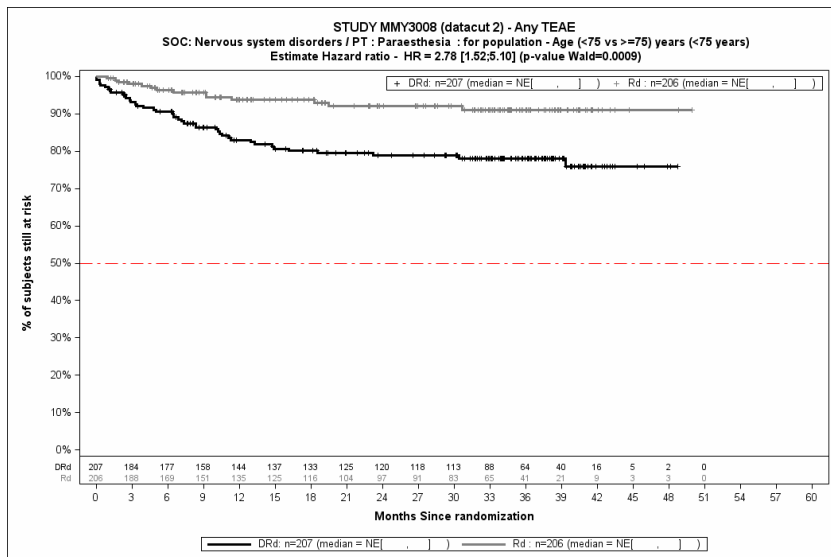
Abbildung 4-452: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT – Periphere sensorische Neuropathie* (SOC *Erkrankungen des Nervensystems*), Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

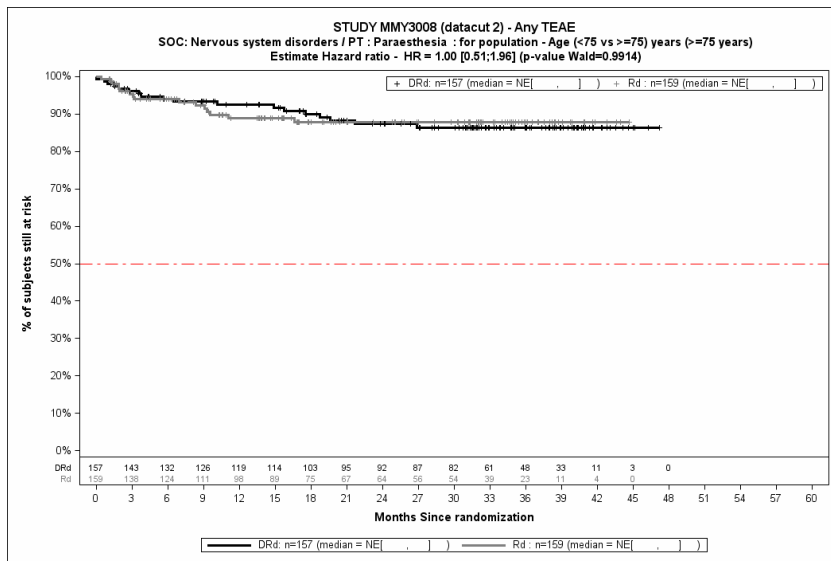
Abbildung 4-453: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

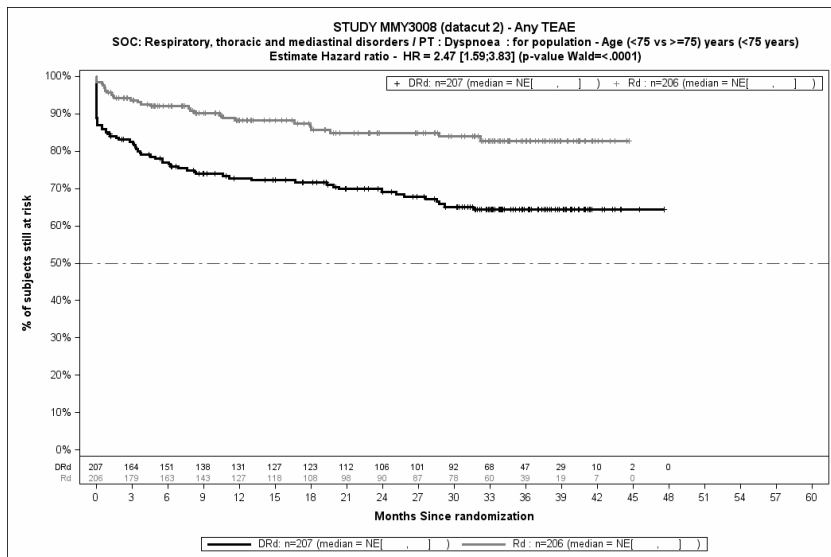
Abbildung 4-454: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)*, Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

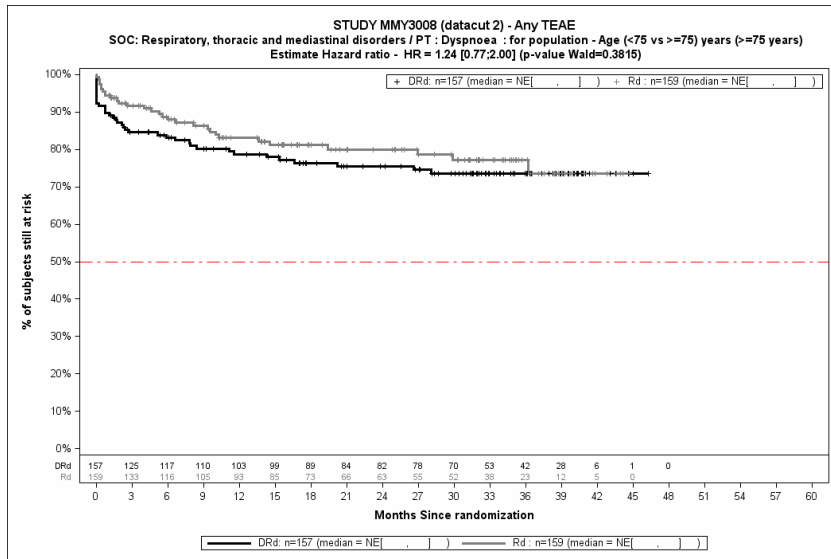
Abbildung 4-455: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie* (SOC *Erkrankungen des Nervensystems*), Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

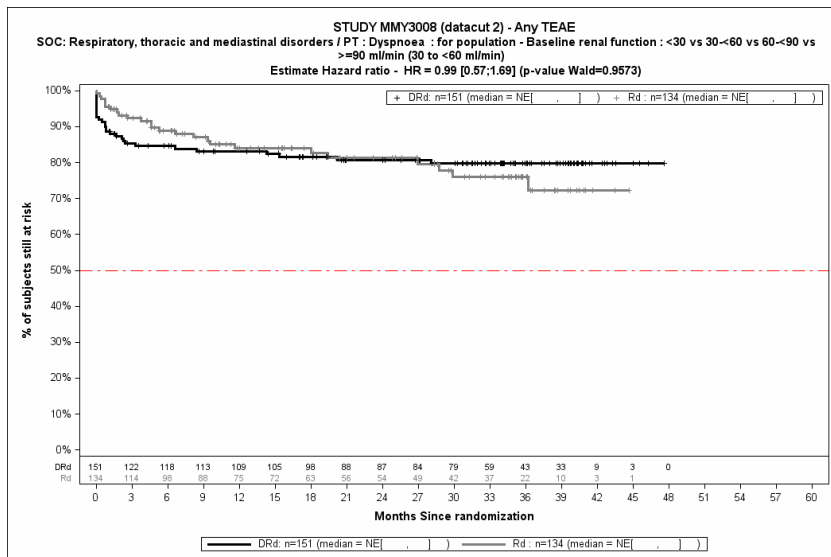
Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

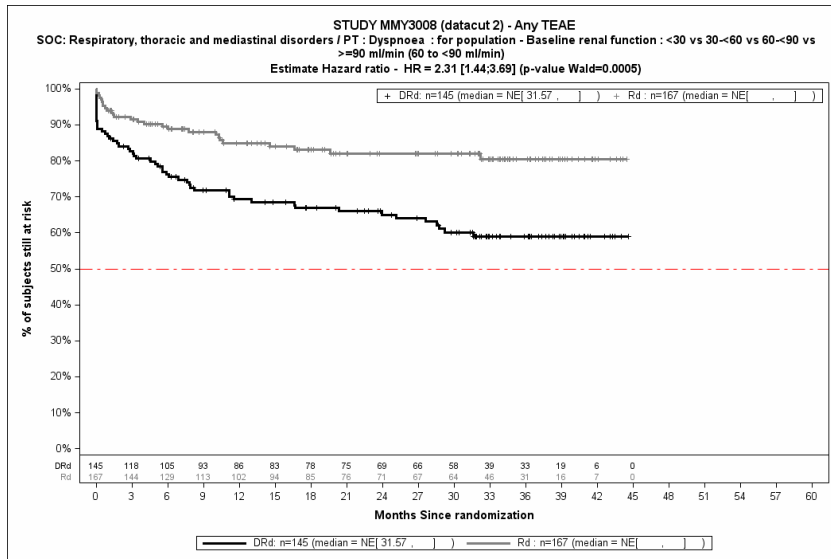
Abbildung 4-457: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

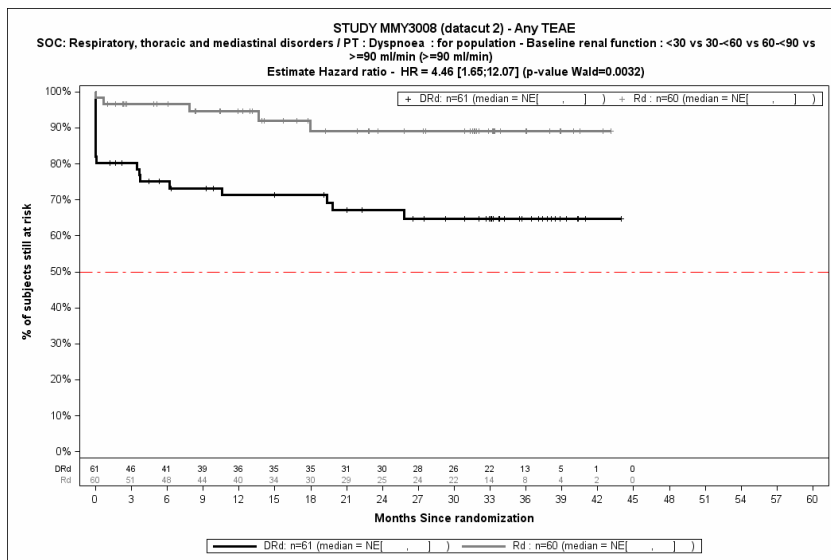
Abbildung 4-458: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Nierenfunktion* (4 Kategorien), Kategorie *30 ml/min -<60 ml/min*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

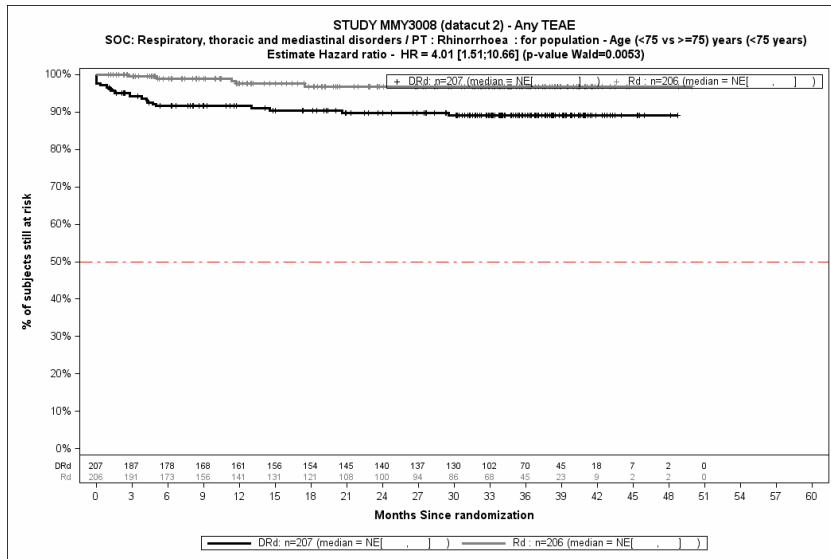
Abbildung 4-459: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Nierenfunktion (4 Kategorien)*, Kategorie *60 ml/min -<90 ml/min*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

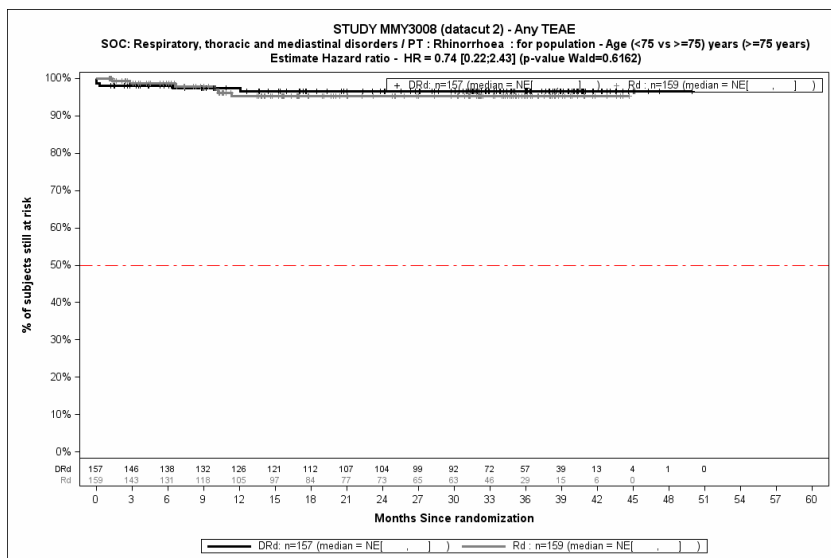
Abbildung 4-460: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspnoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Nierenfunktion (4 Kategorien)*, Kategorie *≥90 ml/min*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

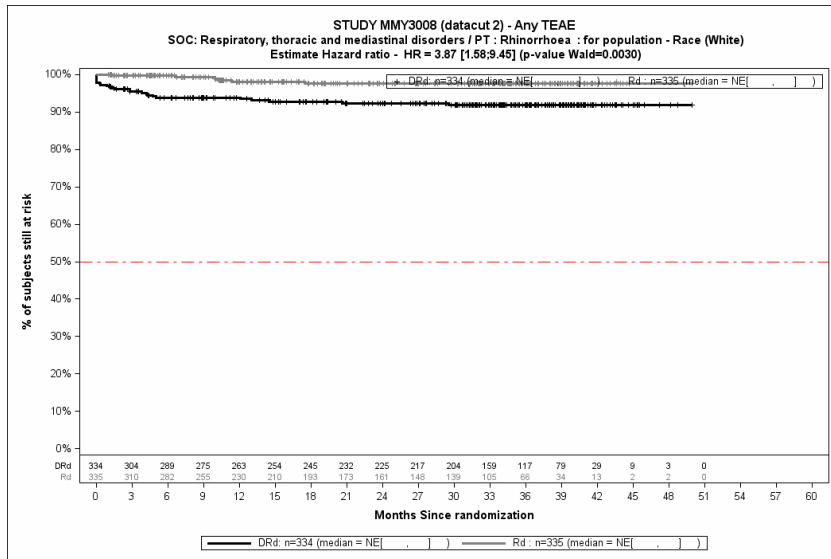
Abbildung 4-461: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

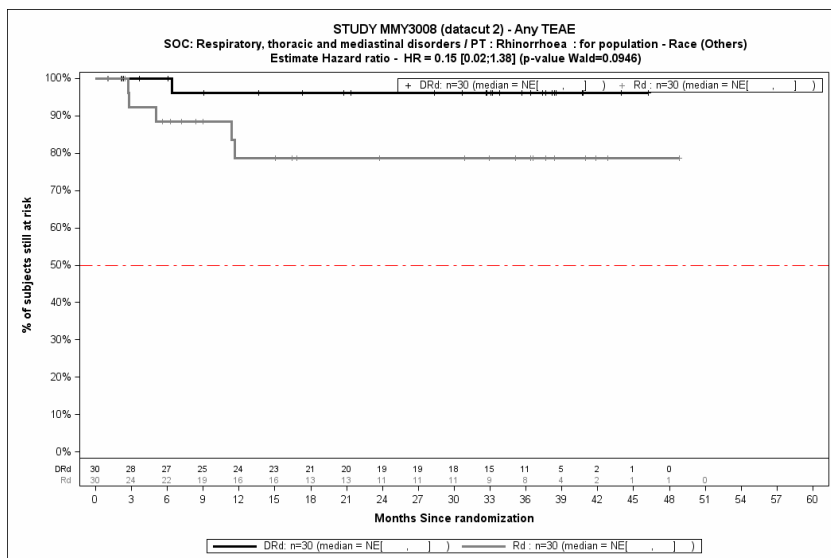
Abbildung 4-462: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

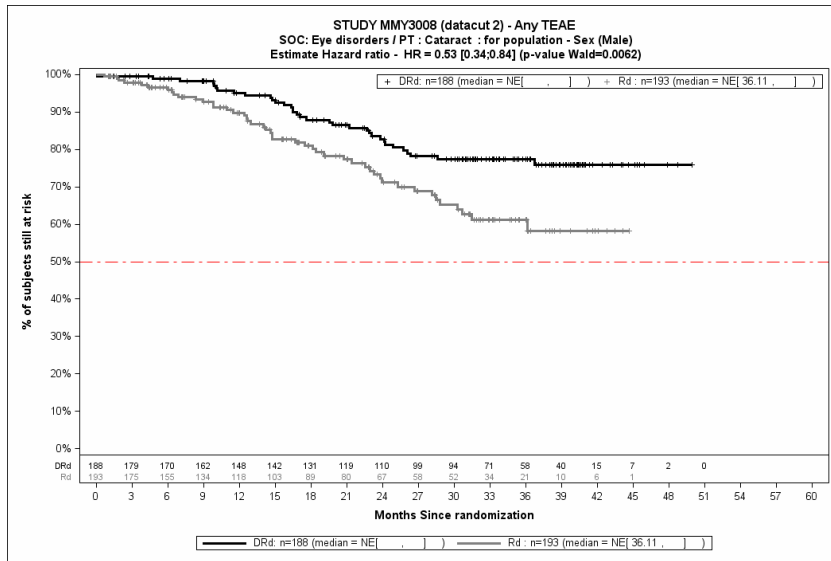
Abbildung 4-463: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

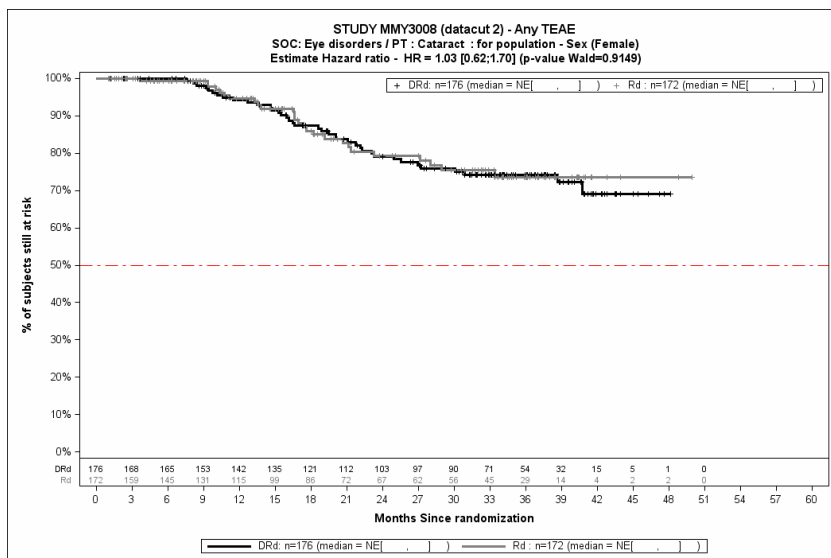
Abbildung 4-464: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe* (SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*), Safety-Population, Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

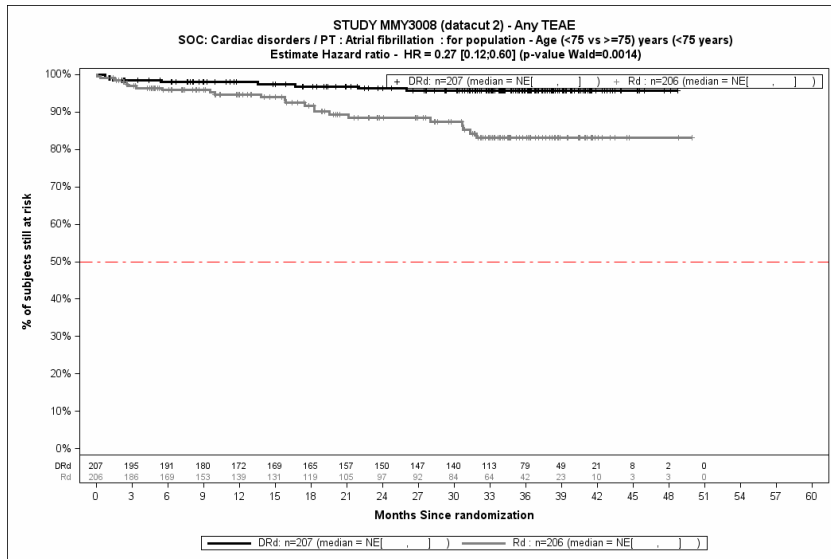
Abbildung 4-465: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Katarakt (SOC Augenerkrankungen)*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

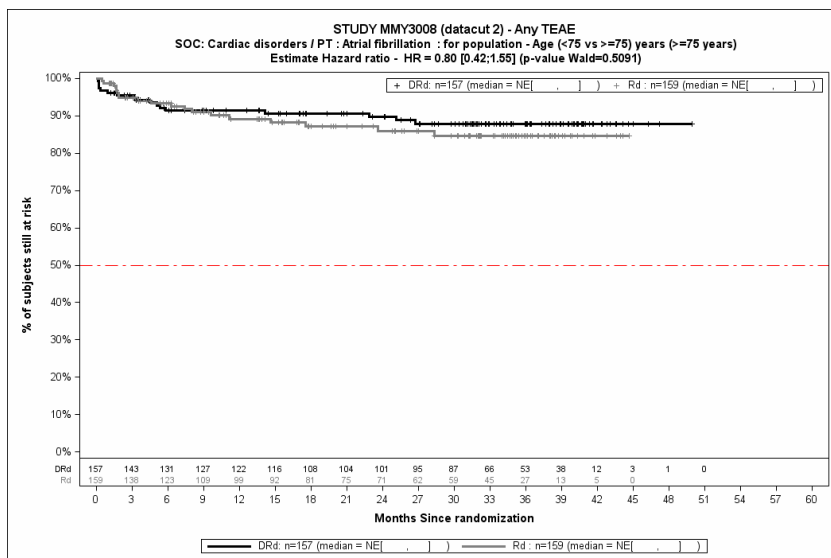
Abbildung 4-466: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Katarakt (SOC Augenerkrankungen)*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

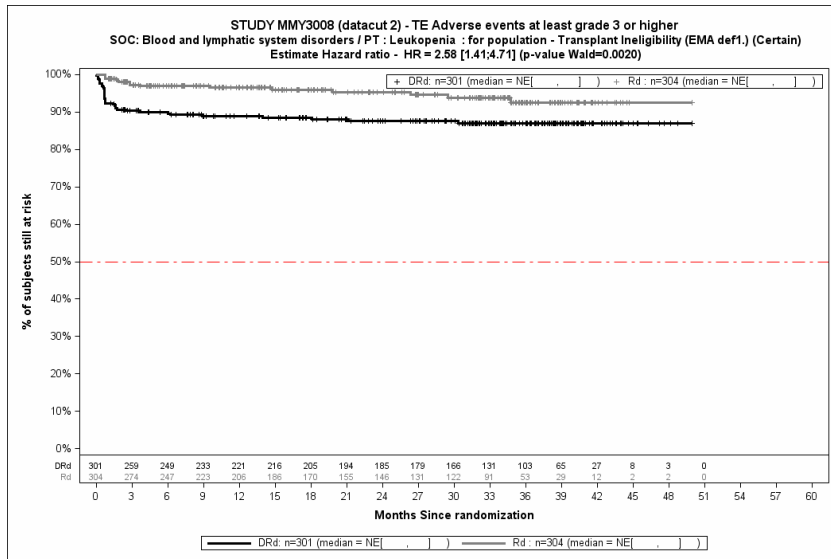
Abbildung 4-467: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflimmern* (SOC *Herzerkrankungen*), Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

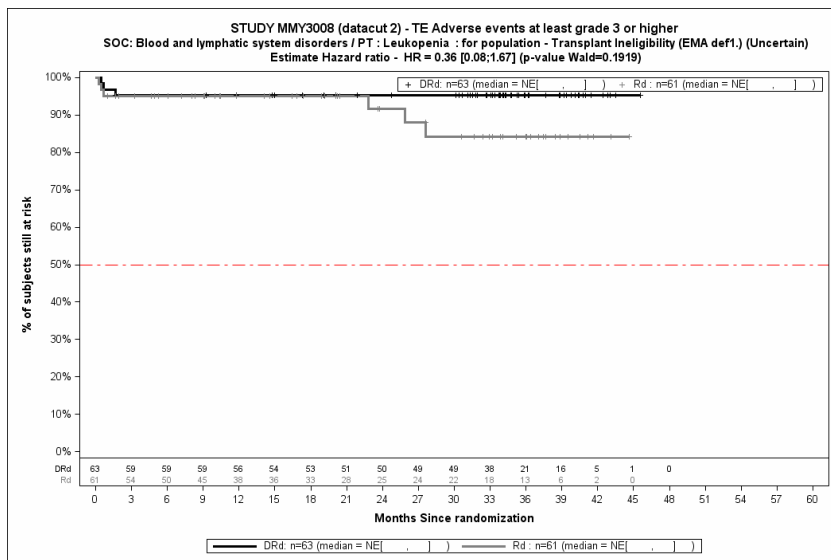
Abbildung 4-468: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflimmern* (SOC *Herzerkrankungen*), Safety-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥75 Jahre*, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

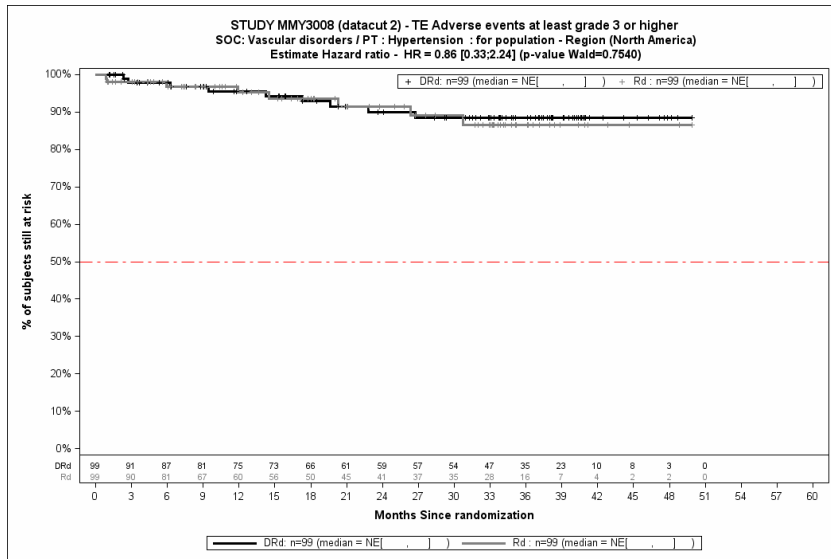
Abbildung 4-469: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), Safety-Population, Subgruppe EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Kategorie EMA-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

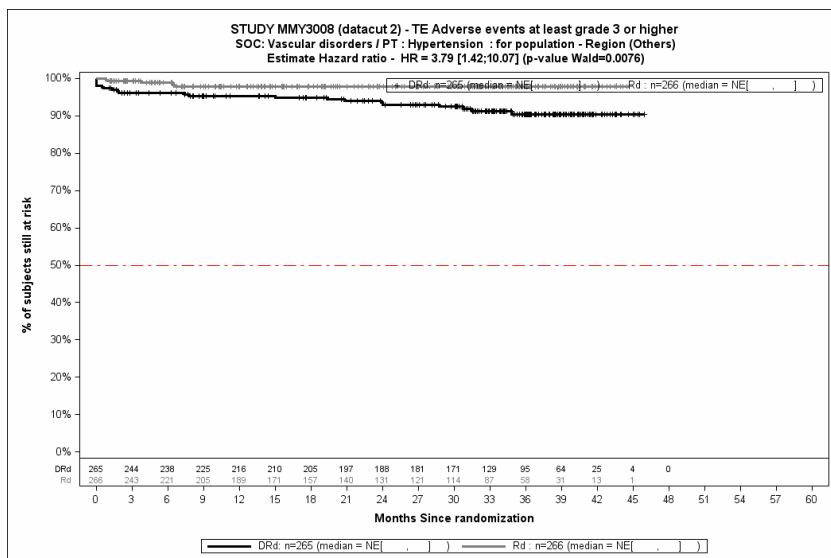
Abbildung 4-470: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), Safety-Population, Subgruppe EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Kategorie Nicht-EMA-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-471: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen), Safety-Population, Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73).

Abbildung 4-472: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE ≥3) - PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen), Safety-Population, Subgruppe Region, Kategorie andere, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

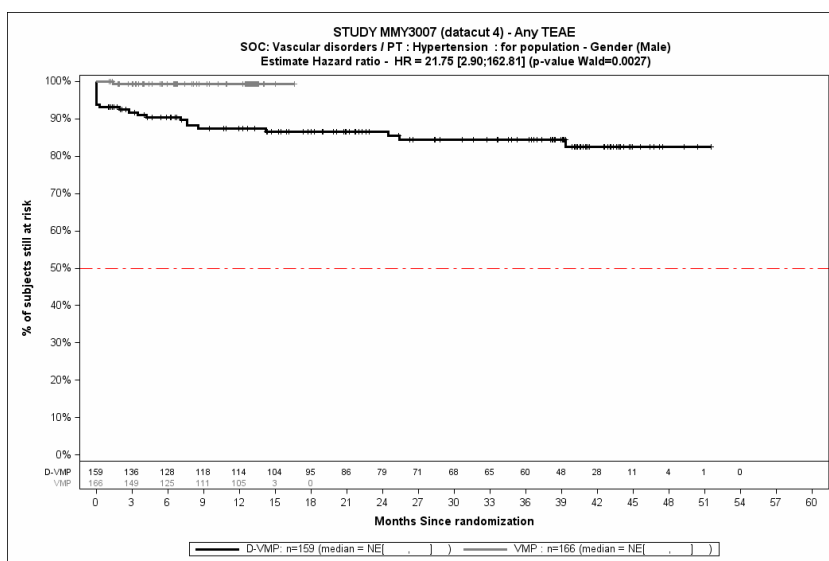
Studie ALCYONE

Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE – Signifikante PT*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Hypertonie - Jegliche UE - SOC Gefäßerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	23/159 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6 %)	NA [NA; NA]	29,13 [4,06; 208,92] p<0,0001	25,11 [3,51; 179,46] p<0,0001	14,40 % [8,70 %; 20,20 %] p<0,0001	21,75 [2,90; 162,81] p=0,0027
weiblich	22/187 (11,8 %)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3 %)	NA [NA; NA]	2,26 [1,03; 4,98] p=0,0614	2,10 [1,01; 4,35] p=0,0410	5,90 % [0,30 %; 11,50 %] p=0,0378	1,44 [0,65; 3,23] p=0,3729
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).</p>								

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0187. In der Kategorie männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=21,75 [2,90; 162,81]; p=0,0027). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [0,65; 3,23]; p=0,3729). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

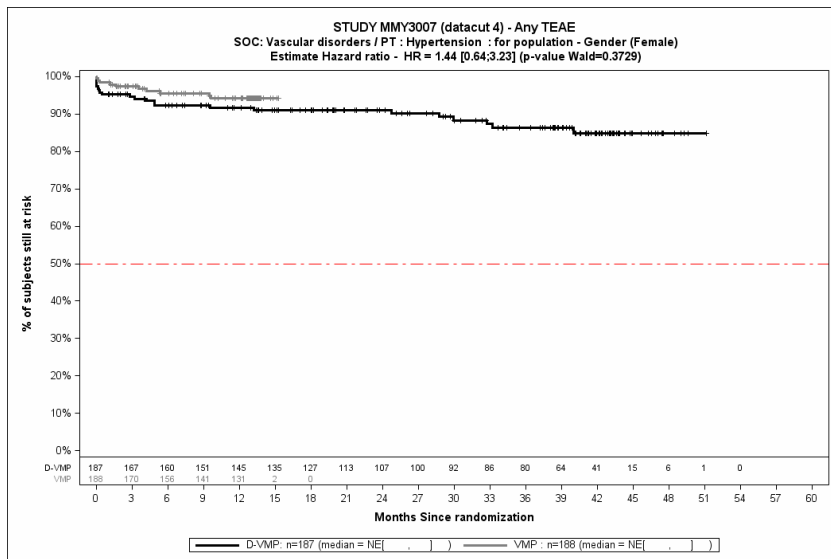
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte UE - Signifikante PT* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-473 bis Abbildung 4-474.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-473: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen)*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen)*, Safety-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Für die Studie MAIA und die Studie ALCYONE wird eine Metaanalyse präsentiert. Hierzu wird für die Studie MAIA der 2. Datenschnitt und für die Studie ALCYONE der 4. Datenschnitt verwendet, da für diese beiden Datenschnitte die Gesamtnachbeobachtungszeiten vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5).

Es lässt sich für keine Subgruppe ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) feststellen, daher werden hier keine detaillierten Ergebnisse berichtet. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse findet sich in Anhang 4-I.

4.3.1.3.2.4.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie MAIA

Für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse* lässt sich für keine Subgruppe für keinen der untersuchten Schweregrade ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstests $<0,05$) feststellen, daher werden keine detaillierten Ergebnisse berichtet.

Studie ALCYONETabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	80/298 (26,8 %)	NA [NA; NA]	32/303 (10,6 %)	NA [NA; NA]	3,18 [2,02; 5,01] p<0,0001	2,54 [1,75; 3,70] p<0,0001	16,30 % [10,20 %; 22,40 %] p<0,0001	2,21 [1,45; 3,37] p=0,0002
beeinträchtigt ^e	7/45 (15,6 %)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,26; 2,29] p=0,8531	0,81 [0,32; 2,05] p=0,6454	-3,70 % [-19,40 %; 11,90 %] p=0,6409	0,67 [0,24; 1,88] p=0,4465

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

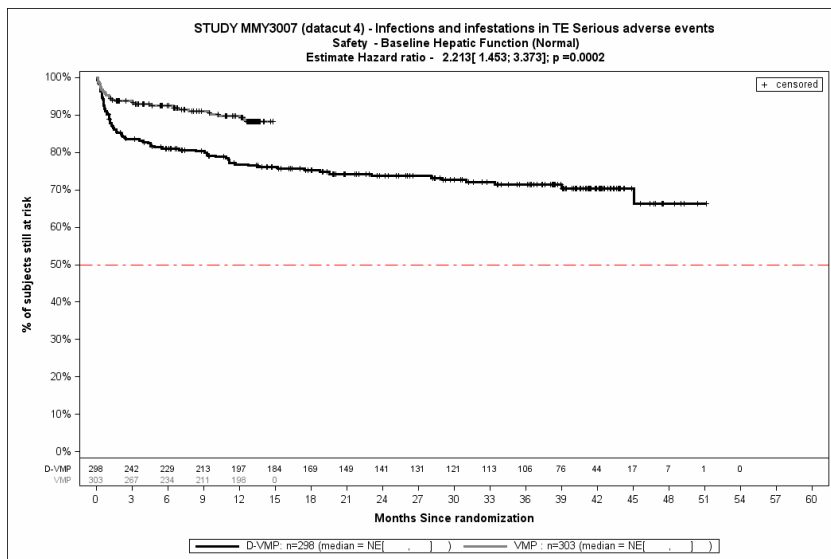
e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Zum 4. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0312. In der Kategorie normal zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,21 [1,45; 3,37]; p=0,0002). In der Kategorie beeinträchtigt zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,24; 1,88]; p=0,4465). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

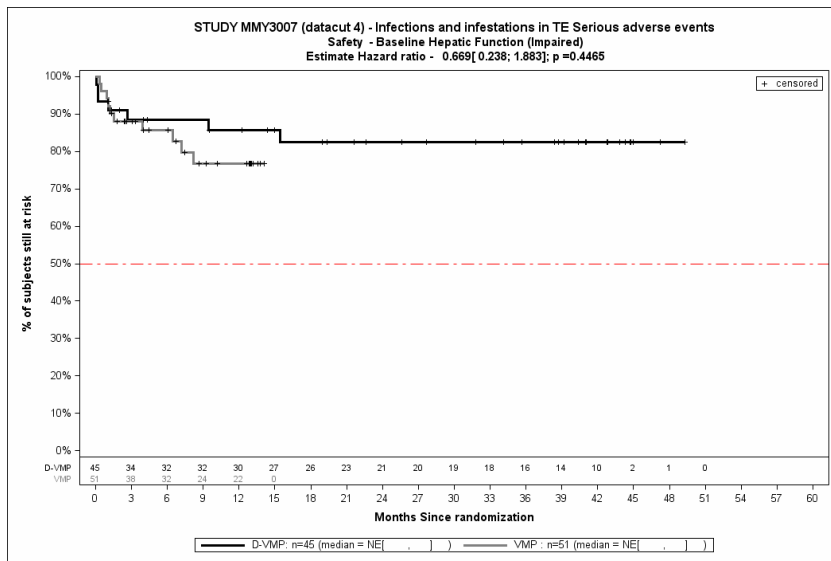
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-475 und Abbildung 4-476.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74).

Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

Metaanalyse

Aufgrund der unterschiedlichen präspezifizierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE ist eine sinnvolle Metaanalyse nicht möglich. Es wird daher für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse keine metaanalytische Zusammenfassung gezeigt. Infolgedessen wird auch keine Subgruppenanalyse präsentiert.

4.3.1.3.2.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Diskussion der Vielzahl an berichteten Subgruppen-Interaktionen ist es sinnvoll, nur diejenigen zu betrachten, die zur Ableitung des Zusatznutzens relevant sind. Zur Zusammenfassung der Subgruppenanalysen werden daher nur Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, diskutiert. Weiterhin werden nur Subgruppen betrachtet, die unter eine der Kategorien fallen, die vom G-BA als relevant erachtet werden (*Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte, Krankheitsschwere bzw. -stadium*) und die für den jeweiligen Endpunkt präspezifiziert sind. Daher werden die Subgruppen *Alter, Geschlecht, Ethnie und ISS-Stadium* für die Wirksamkeitsendpunkte und die patientenberichteten Endpunkte diskutiert. Für die Verträglichkeitsendpunkte werden die Subgruppen *Alter, Geschlecht* und *Ethnie* berücksichtigt. Aufgrund der besonderen Bedeutung für die vorliegende Nutzenbewertung wird ebenso die Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* diskutiert. Auch werden nur nicht gleichgerichtete Subgruppen-Interaktionen betrachtet, da nur in solchen Fällen der Effektunterschied so groß ist, um aus klinischer Sicht potenziell Relevanz haben zu können. Anschließend wird das Ergebnis der Subgruppenanalyse mit dem Ergebnis der Hauptanalyse verglichen.

Studie MAIA

Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10:

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ($p = 0,0231$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" / EMA-Population* (HR = 1,35; 95 %-KI: [1,03; 1,77]; $p = 0,0299$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10:

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0147$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Geschlecht / männlich* (HR = 0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,97]; $p = 0,0348$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen patientenberichteten Endpunkten hinsichtlich der Verschlechterung. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10:

Für diese Funktionsskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ($p = 0,0274$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Definition "ASCT-Nichteignung" / Nicht EMA-Population* (HR = 0,46; 95 %-KI: [0,26; 0,84]; $p = 0,0108$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen patientenberichteten Endpunkten. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10:

Für diese Funktionsskala ergeben sich Interaktionen für die Subgruppenanalysen nach *Geschlecht* ($p = 0,0159$), *Alter* ($p = 0,0193$) und *ECOG-PS* ($p = 0,0175$). Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Subgruppen *Geschlecht / männlich* (HR = 0,66; 95 %-KI: [0,46; 0,95]; $p = 0,0237$), *Alter / ≥ 75 Jahren* (HR = 0,66; 95 %-KI: [0,46; 0,95]; $p = 0,0237$), und *ECOP-PS / 0* (HR = 0,54 95 %-KI: [0,34; 0,85]; $p = 0,0088$). Diese Ergebnisse sind gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigen sich in dieser Studie keine weiteren Interaktionen dieser Subgruppen in anderen Funktionsskalen hinsichtlich der Verbesserung. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10:

Für diese Funktionsskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Alter* ($p = 0,0363$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Alter / ≥ 75 Jahre* (HR = 0,63; 95 %-KI: [0,44; 0,90]; $p = 0,0116$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen patientenberichteten Endpunkten hinsichtlich der Verschlechterung. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Schwerwiegende UE

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ($p = 0,0109$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" / Nicht EMA-Population* (HR = 0,59; 95 %-KI: [0,36; 0,98]; $p = 0,0434$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen Endpunkten der Verträglichkeit. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

PT Katarakt (Jegliche UE - SOC: Augenerkrankungen):

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0488$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Katarakt (Jegliche UE - SOC: Augenerkrankungen) / männlich* (HR = 0,54; 95 %-KI [0,34; 0,84]; $p = 0,0062$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen Endpunkten der Verträglichkeit. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Studie ALCYONE***Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10:***

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* ($p = 0,0147$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *ISS-Stadium / III* (HR = 0,43; 95 %-KI: [0,23; 0,79]; $p = 0,0065$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen Endpunkten. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10:

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Alter* ($p = 0,0464$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Alter / ≥ 75 Jahre* (HR = 0,55; 95 %-KI: [0,33; 0,93]; $p = 0,0262$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen Endpunkten. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10:

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* ($p = 0,0387$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *ISS-Stadium / I* (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,31; 0,95]; $p = 0,0320$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen Endpunkten. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10:

Für diese Funktionsskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach Ethnie ($p = 0,0421$). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Metaanalyse*Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10:*

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Alter* ($p = 0,015$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlungsarme mit Daratumumab in der Subgruppe *Alter ≥ 75 Jahre* (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,52; 0,92]; $p = 0,011$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Ebenso zeigt sich in der Metaanalyse keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen Endpunkten. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Zusammenfassend liegen in den Studien MAIA und ALCYONE sowie der Metaanalyse vereinzelt Belege für eine Interaktion in einzelnen Endpunkten vor. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-148: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

54767414MMY3008 (NCT02252172, MAIA)
A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) vs. Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy.
Studiendokumente
Studienprotokoll 54767414MMY3008 (71)
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3008 (102)
Studienbericht 54767414MMY3008 (1. Datenschnitt: 24.09.2018) (2)
Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008 (2. Datenschnitt: 10.06.2019) (83)

Janssen Zusatzanalysen (73)
Publikationen
Facon et al. (79)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02252172 (80)
WHO ICTRP (81)
EU-CTR EudraCT (82)
54767414MMY3007 (NCT02195479, ALCYONE)
A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy
Studiendokumente
Studienprotokoll 54767414MMY3007 (95)
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3007 (103)
Studienbericht 54767414MMY3007 (1. Datenschnitt (2. Interimsanalyse): 12.06.2017) (49)
120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007 (2. Datenschnitt: 12.10.2017) (84)
Dokument zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007 (3. Datenschnitt: 12.06.2018) (85)
Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007 (4. Datenschnitt (3. Interimsanalyse): 24.06.2019) (86)
Janssen Zusatzanalysen (74)
Publikationen
Mateos et al. 2018 (93), Mateos et al. 2019 (94)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02195479 (91)
WHO ICTRP NCT02195479, JPRN-JapicCTI-163124 (87, 90)
EU-CTR EudraCT 2014-002272-88 (92)
AMIS EudraCT 2014-002272-88 (88, 89)
Internetseite des G-BA Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403 (99)

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 4-149: 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 4-150: 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 4-151: 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 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA 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 4-154: 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 4-155: 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 4-156: 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 4-157: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA 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 4-158: 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 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie MAIA und der ebenfalls multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie ALCYONE. Die Studie MAIA hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im direkten Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason. Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte *Gesamtüberleben, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* wird als niedrig, das der Endpunkte *EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen, Jegliche unerwünschten Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* als hoch eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie MAIA für die zu beantwortende Fragestellung sehr hoch.

Die Studie ALCYONE hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im direkten Vergleich zu Bortezomib, Melphalan und Prednison. Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte *Gesamtüberleben* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* wird als niedrig, das der Endpunkte *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*, *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen*, *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* als hoch eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie ALCYONE für die zu beantwortende Fragestellung sehr hoch.

Im Modul 3A Abschnitt 3.1.2 wird ausgeführt, dass in diesem Dossier der Zusatznutzen zunächst basierend auf einem Teil des Anwendungsgebietes anhand der Studie MAIA abgeleitet wird. Ergänzend wird zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation anhand einer Metaanalyse dargestellt wird. Diese Vorgehensweise beruht auf der expliziten Vorgabe des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 27. Juni 2019 (2019-B-097) und geschieht ohne Anerkennung einer Rechtspflicht. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in der Erweiterung des zu bewertenden Anwendungsgebietes ergibt sich daher aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie MAIA erhoben werden.

Eine Metaanalyse ist grundsätzlich angezeigt, wenn die Studien bezüglich Fragestellung, Studiendesign, Patientencharakteristika ausreichend vergleichbar und die Ergebnisse homogen sind. Da in den Studien MAIA und ALCYONE die gleiche Patientenpopulation eingeschlossen wurde, ein vergleichbares Studiendesign (Daratumumab jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie) mit vergleichbaren Patientencharakteristika vorliegt, und die Ergebnisse deutlich homogen sind, liefert die Metaanalyse zusätzliche Evidenz zu der zur Bewertung anstehenden Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Daher werden die Ergebnisse der Studien MAIA und ALCYONE in einer Metaanalyse zusammengefasst und hier als ergänzende Evidenz präsentiert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet. Da das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE in fast allen Endpunkten vergleichbar und deutlich homogen ist, kann die Metaanalyse zur Bewertung herangezogen werden. In den Endpunkten, in denen Heterogenität vorliegt, werden ausschließlich die Daten der Studie MAIA präsentiert.

Für die Studie MAIA werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse von 2 Datenschnitten berichtet. Der 1. Datenschnitt stellt die im Statistischen Analyseplan präspezifizierte 2. Interimsanalyse dar (24.09.2018). Der 2. Datenschnitt beinhaltet von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens angeforderte aktualisierte Daten zu allen Endpunkten (10.06.2019). Der Zusatznutzen wird anhand des 2. Datenschnittes abgeleitet, der ebenso in der Metaanalyse verwendet wird, da dieser die reifsten und belastbarsten Daten zeigt.

Für die Studie ALCYONE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse des 4. Datenschnittes dargestellt, der, dem Protokollamendment INT 5 entsprechend, eine präspezifizierte Interimsanalyse ist (24.06.2019). In der Metaanalyse werden der 2. Datenschnitt der Studie MAIA und der 4. Datenschnitt der ALCYONE verwendet, da dieser die reifsten und belastbarsten Daten zeigt.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellt und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert wird.

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben im Behandlungsarm mit Daratumumab. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 36,44 Monaten wird das mediane *Gesamtüberleben* zwar in keinem der Behandlungsarme erreicht, jedoch liegen Daten zum 25 % Quantil vor, die im Behandlungsarm mit Daratumumab 38,64 Monate und im Kontrollarm 32,85 Monate betragen.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch eine Reduktion des Sterberisikos um 31 %, was als moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet werden kann.

Zusammenfassung Mortalität

In der Studie MAIA, in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet, zeigt sich ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben für den Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Metaanalyse, die zusätzliche Evidenz in der Patientenpopulation präsentiert, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Mortalität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche.

In der Studie MAIA ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS* und Erreichen der *MRD-Negativität* dargestellt. Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

EQ-5D VAS

MAIA

In der Studie MAIA wird in den Endpunkten zur EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Es zeigt sich in der Studie MAIA für die *Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* ein numerischer Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigen sich in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos der Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte um 19 % bzw. 18 %.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen gibt es signifikante Unterschiede in der Symptomskala *Schmerz* und der Symptomskala *Dyspnoe* im Rahmen der Studie MAIA. Für alle weiteren Symptomskalen sind in der Studie MAIA keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. In der Metaanalyse zeigen sich signifikante Unterschiede in den Symptomskalen *Schmerz* und *Fatigue*.

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Schmerz* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 35,02 Monate und in dem Kontrollarm 17,97 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 17 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 32 %.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 27,20 Monate und in dem Kontrollarm 15,74 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 11,5 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 21 %.

Um zu überprüfen, wie viele der Patienten der Studie MAIA zum Zeitpunkt der Randomisierung unter schwerwiegenden / schweren Schmerzen litten, wird die Studienpopulation zu diesem Zeitpunkt näher betrachtet. Zum einen wird die Anzahl an Patienten ermittelt, die zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Ausgangswert des EORTC QLQ-C30 Symptoms Schmerz von ≥ 66 hatten, der einer Einstufung als schwere Schmerzen entspricht (1). Zum anderen wird untersucht, wie viele Patienten bei Randomisierung einen Schmerzwert von < 66 hatten und zu diesem Zeitpunkt Opioide zur Schmerztherapie erhielten, denn eine wirksame Schmerztherapie mit Opioiden sollte sich auch in einem niedrigen Schmerzwert niederschlagen. Diese Therapie ist jedoch aufgrund der Nebenwirkungen und Einschränkungen im Alltag, z. B. durch das Verbot ein Fahrzeug zu führen, ein tiefer Einschnitt für die Patienten. Daher werden die behandelten Schmerzen von Patienten mit einer Opioidtherapie als schwerwiegende Schmerzen eingestuft.

In der Studie MAIA hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung 39,4 % der Patienten einem Schmerzwert von ≥ 66 . Zusätzlich haben zum Zeitpunkt der Randomisierung 11,1 % der Patienten mit einem Schmerzwert von < 66 Opioide zur Schmerztherapie erhalten. Insgesamt litten somit 50,5 % der Patienten, und somit die Mehrheit der Patienten, zum Zeitpunkt der Randomisierung unter schwerwiegenden / schweren Schmerzen, sodass das Symptom Schmerz als schwerwiegendes / schweres Symptom eingeschätzt wird.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 27 %.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 18 %.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Der Median wird in diesem Endpunkt im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 39,62 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 55 %.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 57 %.

PFS

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 33,84 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 44 %.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 53 %.

MRD-Negativität

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^{-5} Zellen. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab, da ca. dreimal so häufig eine *MRD-Negativität* erreicht wird.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^{-5} Zellen. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab, da ca. dreimal so häufig eine *MRD-Negativität* erreicht wird.

Zusammenfassung Morbidität

Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellt. Sowohl in der Studie MAIA, in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet, als auch in der Metaanalyse, die zusätzliche Evidenz in der Patientenpopulation präsentiert, zeigen sich Vorteile zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den von Patienten berichteten Endpunkten.

In der Studie **MAIA** zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* bzw. *Dyspnoe*. Die Vorteile liegen in der Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Dyspnoe* eintritt, um ca. 17 Monate bzw. 11,5 Monate und in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung dieser Symptome um 32 % bzw. 21 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 55 %.

In der **Metaanalyse** zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *EQ-5D VAS Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* sowie in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz bzw. Fatigue*. Die Vorteile liegen in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte im EQ-5D VAS um 19 % bzw. 18 % und der Symptome *Schmerz bzw. Fatigue* um 27 % bzw. 18 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 57 %.

Diese patientenrelevanten Vorteile werden durch die Ergebnisse bekräftigt, die sich im primären Endpunkt *PFS* und der *MRD-Negativität* zeigen. Im primären Endpunkt *PFS* ergibt sich ein Vorteil durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 44 % (MAIA) und 53 % (Metaanalyse). Ebenso werden die Vorteile der Studie MAIA und der Metaanalyse zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab durch eine dreimal so hohe Rate der *MRD-Negativität* bestätigt.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie MAIA und der Metaanalyse wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrücken. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitsprogression oder -symptomatik von rund ein bis anderthalb Jahren. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt berichtet wird. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Morbidität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Morbidität** konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden /schweren Symptoms *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und den *Funktionsskalen* abgeleitet. Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

MAIA

In der Studie MAIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Physische Funktion* wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt in dem Kontrollarm 21,52 Monate. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Physischen Funktion* zu erleiden um 24 %. Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Sozialen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Soziale Funktion* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 10,68 Monate und in dem Kontrollarm 7,52 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 3 Monate und die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Sozialen Funktion* zu erleiden um 19 %.

Ferner zeigt sich für die *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes* ein numerischer Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes*, *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* bzw. *Sozialen Funktion* durch die Reduktion des Risikos der Verschlechterung um 16 %, 23 % bzw. 15 %.

Zusammenfassung Lebensqualität

Sowohl in der Studie MAIA in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet als auch in der Metaanalyse, die zusätzliche Evidenz in der Patientenpopulation präsentiert, zeigen sich Vorteile zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, welche das konsistente Bild der Vorteile aus den Endpunkten der Morbidität fortsetzt.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das bereits konsistente Bild der Vorteile in der Nutzenkategorie Morbidität, mit den Vorteilen in der Nutzenkategorie Lebensqualität komplementiert wird. In der Studie MAIA und der Metaanalyse wird deutlich, dass die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität sich in Vorteile einer länger stabilisierten Lebensqualität übertragen. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Lebensqualität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierlevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

MAIA

Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, der ergänzend dargestellt wird.

In der Studie MAIA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den SOC *Psychiatrische Erkrankungen*, *Augenerkrankungen* und PT *Herpes zoster*, *Periphere Schwellung*, *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*, *Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend*, *Katarakt*, *Vorhofflimmern* und *Verletzung der Gliedmaßen*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit den PT *Ermüdung, Schüttelfrost* und *Brustkorbbeschwerden*, der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie* und *Leukopenie*, der SOC *Stoffwechsel und Ernährungsstörung* mit dem PT *Hyperglykämie*, der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit den PT *Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Rachenreizung* und *Giemen*, der SOC *Untersuchungen* mit den PT *Gewicht erniedrigt* und *Gewicht erhöht* sowie den PT *Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Hypertension, Übelkeit, Periphere sensorische Neuropathie, Kopfschmerz, Parästhesie, Appetit vermindert, Hypogammaglobulinämie* und *Hyperhidrose* auf.

Metaanalyse

In der Metaanalyse zeigen sich für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der Detailbetrachtung der SOC und PT folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab:

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit den PT *Schüttelfrost* und *Ödem peripher*, der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit den PT *Dyspnoe* und *Husten*, der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit den PT *Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion* und *Bronchitis* sowie dem PT *Kopfschmerzen* auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist in dieser Kategorie vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

MAIA

Für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ergibt sich in der Studie MAIA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Verträglichkeitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Behandlungsarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*.

In der Studie MAIA zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab:

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und dem PT *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*.

Weiterhin tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf*.

Metaanalyse

Für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ergibt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Verträglichkeitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT zur Gesamtbetrachtung aufsummiert, gleichen sich die Unterschiede in den Behandlungsarmen aus.

In der Metaanalyse zeigen sich in der Detailbetrachtung der SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit dem PT *Pneumonie*.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* in den Studien MAIA und ALCYONE ist kein geeignetes statistisches Modell für eine Metaanalyse verfügbar. In dieser Kategorie liegt in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied vor, wohingegen in der Studie ALCYONE keiner vorliegt. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher allein auf Basis der Studie MAIA.

MAIA

Für *Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Nachteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Zunahme des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 35 %.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich folgende statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zu zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab:

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und dem PT *Anämie*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie* und *Leukopenie* sowie in den PT *Ermüdung* und *Hypertonie* auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Das Ausmaß der Effekte in den Studien MAIA und ALCYONE ist in dieser Kategorie vergleichbar und deutlich homogen, weshalb die Ergebnisse der Metaanalyse zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation darstellen und ergänzend zu den Ergebnissen der Studie MAIA präsentiert werden.

MAIA

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Reduktion des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 59 %.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und *Erkrankungen des Nervensystems*. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen um 100 % in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und 80 % in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems*. Diese Vorteile liegen in der Größenordnung eines dramatischen Effektes. Insgesamt erhöht dies die Ergebnissicherheit des gesamten Endpunkts.

Metaanalyse

In *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* ergibt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen, um 57 %. In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den SOC *Erkrankungen des Nervensystems*. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen, um 86 %. Dieser Vorteil liegt in der Größenordnung eines dramatischen Effektes, was die Ergebnissicherheit des gesamten Endpunktes erhöht.

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Zuerst werden in diesem Abschnitt folgende präspezifizierte unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) mit statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnissen diskutiert:

- AESI SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen inklusive dem PT Pneumonie (MAIA/Metaanalyse)

- AESI PT-Aggregation Zytopenie (MAIA)
- AESI PT-Aggregation Neutropenie (MAIA)
- AESI PT-Aggregation Anämie (MAIA)
- AESI PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger (MAIA)
- AESI Infusionsreaktionen (MAIA)

Auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz werden aus den statistisch signifikanten SOC und PT folgende spezifische unerwünschten Ereignisse (SpUE) post-hoc identifiziert und hier diskutiert:

- SpUE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums inklusive der PT Husten und Dyspnoe (MAIA/Metaanalyse)
- SpUE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (MAIA)
- SpUE PT Hypertonie (MAIA / Metaanalyse)
- SpUE PT Ermüdung (MAIA)
- SpUE PT Leukopenie wird zusammen mit der AESI PT-Aggregation Zytopenie diskutiert (MAIA)

AESI SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen / PT Pneumonie

MAIA

In der Studie MAIA tritt in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf. In dem PT *Pneumonie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

Die Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (2). In dieser SOC treten zwei Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab und fünf im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC ein Nachteil in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

In dem PT *Pneumonie* treten die Ereignisse überwiegend als schwerwiegende / schwere unerwünschte Ereignisse auf. Die Ereignisse dieses PT führen zu mehr Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). In diesem PT tritt jeweils ein Therapieabbruch in beiden Behandlungsarmen auf. Insgesamt zeigt sich in diesem PT ein Nachteil in *Jeglichen*

unerwünschten Ereignissen, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Metaanalyse

In der Metaanalyse treten in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und dem PT *Pneumonie* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf, die jedoch nicht mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, verbunden sind.

Klinische Betrachtung

Insgesamt bestätigt die Metaanalyse die Ergebnisse der Studie MAIA. Es zeigen sich in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und dem PT *Pneumonie* Nachteile unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation Zytopenie / PT-Aggregation Neutropenie / PT-Aggregation Anämie / SpUE PT Leukopenie

MAIA

In diesem Abschnitt werden die statistisch signifikanten AESI PT-Aggregation *Zytopenie*, PT-Aggregation *Neutropenie* und PT-Aggregation *Anämie* sowie die SpUE PT *Leukopenie* zusammen dargestellt und diskutiert, da sie sich in ihrer Zusammensetzung zum Teil überschneiden oder thematisch zusammengehören.

In der PT-Aggregation *Zytopenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Innerhalb der PT-Aggregation *Zytopenie* treten in den PT *Neutropenie* und *Anämie* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf, die in den folgenden Abschnitten der PT-Aggregation *Neutropenie* und *Anämie* diskutiert werden.

In der PT-Aggregation *Neutropenie* und dem PT *Neutropenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Neutropenie* wird ausschlaggebend jeweils durch dem PT *Neutropenie* verursacht.

In der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Anämie* wird ausschlaggebend jeweils durch dem PT *Anämie* verursacht.

In dem PT *Leukopenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf.

Klinische Betrachtung

Eine Neutropenie kann zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine vor allem bakteriell bedingte Infektion führen, wie z. B. den PT *Infektion der oberen Atemwege* oder *Pneumonie*. Sie kann auch bis hin zur Ausbildung einer febrilen Neutropenie und einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Es treten jedoch keine Unterschiede in den PT *Febrile Neutropenie*, *Neutropenische Sepsis* oder *Neutropenische Infektion* zwischen den Behandlungsarmen auf. Die häufiger auftretenden Neutropenien führt vermehrt zur Verwendung von Wachstumsfaktoren in dem Behandlungsarm mit Daratumumab (2). Der Unterschied in den Ereignissen in dem PT *Neutropenie* führt auch zu mehr Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). Therapieabbrüche treten in den PT-Aggregationen *Neutropenie* (D-Rd = 1 vs. Rd = 1) und dem PT *Neutropenie* (D-Rd = 0 vs. Rd = 1) selten und in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Neutropenie* sowie dem PT *Neutropenie* Nachteile unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Eine Anämie der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* geht immer mit einer Therapiebedürftigkeit einher. Die Verringerung der Anämie führt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab zu weniger Transfusionen von Erythrozyten im Vergleich zum Kontrollarm (2). In der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab keine Therapieabbrüche und ein Therapieabbruch im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigen sich in der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* Vorteile in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Die PT-Aggregation *Zytopenie* und der PT *Leukopenie* sind Oberbegriffe für eine verringerte Anzahl an Blutkörperchen im Allgemeinen (Zytopenie) oder weißen Blutkörperchen (Leukopenie). Unter der PT-Aggregation *Zytopenie* und dem PT *Leukopenie* werden die Ereignisse bei Patienten erfasst, bei denen die Blutwerte unter bestimmte Schwellenwerte fallen. Im Falle der Zytopenie setzt sich die Schwellenwerte zusammen aus der verringerten Anzahl der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten und im Falle der Leukopenie aus der verringerten Anzahl der Neutrophilen und Lymphozyten. Ausschlaggebend für die klinische Relevanz und eine mögliche Behandlung ist jedoch nicht das Unterschreiten eines Schwellenwertes, sondern ob ursächlich eine Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie oder Lymphozytopenie vorliegt. Daher liegt hier zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, die zugrundeliegenden Ereignisse als solche führen jedoch zu keiner speziellen Therapie. Mögliche entstehende Vor- oder Nachteile durch eine Therapie des jeweiligen Mangels an

Blutkörperchen werden gesondert in den dazugehörigen PT wie z. B. PT *Anämie*, *Neutropenie* usw. erfasst.

AESI PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger

MAIA

In der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

In dieser SOC treten überwiegend nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser PT-Aggregation treten in beiden Behandlungsarmen keine Therapieabbrüche auf. Insgesamt zeigt sich in dieser PT-Aggregation ein geringfügiger Vorteil in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

AESI Infusionsreaktionen

MAIA

In der Studie MAIA treten in dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf. Da die Behandlung im Kontrollarm ohne Infusion erfolgt, können dort auch keine *Infusionsreaktionen* auftreten.

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend zur ersten Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (3). In der Studie MAIA treten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes in dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* bei insgesamt 149 Patienten 146 Ereignisse bei der ersten Infusion auf und 15 Patienten erlitten mehr als einmal Infusionsreaktionen. *Infusionsreaktionen* treten überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf (2). Die unerwünschten Ereignisse der *Infusionsreaktionen* führen in einem Fall zu einem Therapieabbruch. Insgesamt zeigt sich in den *Infusionsreaktionen* ein Nachteil vor allem in *Jegliche unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums / PT Husten / PT Dyspnoe

MAIA

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* treten einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf.

Klinische Betrachtung

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* treten die Ereignisse überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser SOC treten ein Therapieabbruch im Behandlungsarm mit Daratumumab und vier Therapieabbrüche im Kontrollarm auf. In dem PT *Husten* treten keine Therapieabbrüche auf und in dem PT *Dyspnoe* treten jeweils ein Therapieabbruch in beiden Behandlungsarmen auf.

Die unerwünschten Ereignisse dieser SOC und PT sind weitgehend Manifestationen von Infusionsreaktionen. In allen bisher durchgeführten Studien mit Daratumumab traten Infusionsreaktionen bei den betroffenen Patienten fast ausschließlich mit der ersten Infusion auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC sowie diesen PT Nachteile in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Metaanalyse

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf. In dieser SOC und den PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

Klinische Betrachtung

Insgesamt bestätigt die Metaanalyse die Ergebnisse der Studie MAIA. Es zeigen sich der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und den PT *Husten* und *Dyspnoe* Nachteile in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

PT Hypertonie**MAIA**

In dem PT *Hypertonie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf.

Klinische Betrachtung

In dem PT *Hypertonie* treten die Ereignisse überwiegend als schwerwiegende / schwere unerwünschte Ereignisse auf. Hypertonie ist eine bekannte infusionsbedingte Reaktion von Daratumumab (3). In dem PT *Hypertonie* treten in beiden Behandlungsarmen keine Therapieabbrüche auf. Insgesamt zeigt sich in dem PT *Hypertonie* ein Nachteil unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen

Metaanalyse

In dem PT *Hypertonie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. In diesem PT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

Klinische Betrachtung

Insgesamt bestätigt die Metaanalyse die Ergebnisse der Studie MAIA. Es zeigen sich in dem PT *Hypertonie* Nachteile unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**MAIA**

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* treten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ergebnisse, die zum Therapieabbruch führen* auf.

Klinische Betrachtung

Schwere Hautreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse, die während einer Therapie mit Lenalidomid auftreten können und den Abbruch der Therapie zur Folge haben können (4). Die SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* führt zu weniger Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). In dieser SOC treten keine Therapieabbrüche in dem Behandlungsarm mit Daratumumab und 13 Therapieabbrüche in dem Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC ein Vorteil unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt sind und es zu weniger Therapieabbrüchen kommt.

PT Ermüdung**MAIA**

In dem PT *Ermüdung* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf.

Klinische Betrachtung

Fatigue ist ein bekanntes unerwünschtes Ereignis, das während einer Therapie mit Lenalidomid oder Daratumumab sehr häufig auftreten kann (3, 4). Zur Behandlung der Fatigue wird in der Regel eine Dosismodifikation der ursächlichen Medikation vorgenommen. Der PT *Ermüdung* führt zu mehr Dosismodifikationen oder Verzögerungen der Behandlungszyklen im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm (2). In dem PT *Ermüdung*

treten mehr Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm auf (D-Rd: 4 vs. Rd: 0). Die Begriffe Ermüdung und Asthenie werden häufig im selben Kontext verwendet, sodass auch der PT *Asthenie* in diesem Zusammenhang betrachtet werden sollte. In dem PT *Asthenie* treten weniger Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab verglichen mit dem Kontrollarm auf (D-Rd: 1 vs. Rd: 4). Werden die PT *Ermüdung* und *Asthenie* gemeinsam betrachtet, zeigen sich vergleichbare Raten an Therapieabbrüchen (2). Das Symptom Ermüdung wird als patientenberichtetes Symptom im EORTC QLQ-C30 erfasst und zeigt dort keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung. Insgesamt zeigt sich in dem PT Ermüdung ein Nachteil unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Gesamtschau der weiteren Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Insgesamt spiegeln die betrachteten unerwünschten Ereignisse einen Ausschnitt der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsarme wider, der charakteristisch und ausschlaggebend für die eingesetzten Substanzen ist. Anhand dieses Ausschnitts können besondere Gefahren oder besonderer Nutzen der Verträglichkeitsprofile näher beleuchtet werden. In dieser Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile.

MAIA

Es ergeben sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der PT-Aggregation *Anämie* und dem PT *Anämie* sowie in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*.

Es ergeben sich Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Jegliche unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* mit den PT *Husten* und *Dyspnoe* auftreten, der *Infusionsreaktionen* und dem PT *Pneumonie* sowie in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der PT-Aggregation *Neutropenie* und den PT *Neutropenie*, *PT Hypertonie* und *PT Ermüdung* als auch in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

In der Regel sind die aufgeführten unerwünschten Ereignisse durch eine medikamentöse Therapie oder Dosismodifikationen der verursachenden Arzneimittel gut behandelbar. In dem Behandlungsarm mit Daratumumab wurden häufiger Dosismodifikationen von Lenalidomid und Dexamethason vorgenommen, sodass zwar einerseits eine geringere mediane Dosisintensität, jedoch andererseits aufgrund der höheren Zyklenanzahl eine höhere Gesamtdosis in dem Behandlungsarm mit Daratumumab erreicht wird. Insgesamt führen diese aufgeführten unerwünschten Ereignisse nicht zu einem Unterschied der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen. Eine Ausnahme stellt hierbei die SOC *Erkrankungen der*

Haut und des Unterhautgewebes dar, in der es zu einem deutlichen Unterschied in den Therapieabbrüchen zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab kommt.

Metaanalyse

Da die Kombination von Daratumumab mit den jeweiligen Kombinationspartnern Rd bzw. VMP zum Teil unterschiedliche Verträglichkeitsprofile aufweist, zeigen sich Unterschiede in der Metaanalyse vor allem bei den unerwünschten Ereignissen, welche unabhängig vom Kombinationspartner auftreten.

Es ergeben sich Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* mit den PT *Husten* und *Dyspnoe* sowie in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der SOC *Gefäßerkrankungen* mit dem PT *Hypertonie* als auch in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit dem PT *Pneumonie*.

In der Regel sind die aufgeführten unerwünschten Ereignisse gut behandelbar und führen nicht zu einem Unterschied der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen.

Einfluss der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Um zu überprüfen, ob die unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der Behandlungsarme der Studie MAIA einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, werden die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Auftreten der *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (Abbildung 4-75) mit denen der Zeit bis zur Verschlechterung des patientenberichteten Endpunkts *Allgemeiner Gesundheitszustand* des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 (2. Datenschnitt, *Verschlechterung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand*) verglichen. Es zeigt sich dabei, dass in den ersten drei Monaten, in denen der größte Teil der *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* erstmals auftritt, kein Unterschied in dem Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* zwischen den Behandlungsarmen auftritt. Das bedeutet, der Unterschied im Auftreten von *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* ist nicht mit einem Unterschied in dem *Allgemeinen Gesundheitszustand* assoziiert.

Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in der Studien MAIA und der Metaanalyse für die Gesamtrate der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab mit einer Zunahme des Risikos ein solches Ereignis zu erleiden um 35 %. In der Metaanalyse liegt für diesen Endpunkt eine bedeutsame Heterogenität anhand des Heterogenitätstests vor, sodass eine Metaanalyse nicht sinnvoll ist.

In der Studie MAIA und der Metaanalyse zeigen sich für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Daratumumab mit einer Reduktion des Risikos von 59 % (MAIA) und 57 % (Metaanalyse).

Die weiteren Betrachtungen von AESI und SpUE zeigen Vor- und Nachteile des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

In der Studie MAIA zeigen sich Vorteile in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und dem PT *Anämie*. Das unerwünschte Ereignis *Anämie* ist gut behandelbar und führt nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Vergleichsarm. Die unerwünschten Ereignisse in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* sind zwar bekannt und behandelbar, führen jedoch zu weniger Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab.

In der Studie MAIA und der Metaanalyse zeigen sich Nachteile, die im Zusammenhang mit den ersten Infusionen stehen, unter anderem in den SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und *Gefäßkrankungen*, sowie den dazugehörigen PT. Weiterhin zeigen sich in der Studie MAIA und der Metaanalyse Nachteile hinsichtlich der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* sowie in dem PT *Pneumonie*. In der Studie MAIA zeigen sich zusätzlich Nachteile in den PT *Neutropenie* und *Fatigue* sowie den *Infusionsreaktionen*. All diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab führen.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie *Verträglichkeit* zeigen sich in der Studie MAIA Nachteile in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* als auch in einzelnen AESI bzw. SpUE, dem Vorteile in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* als auch in einzelnen AESI bzw. SpUE gegenüberstehen. In der Metaanalyse zeigen sich Nachteile in einzelnen AESI bzw. SpUE, dem Vorteil in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* gegenüberstehen.

Werden die Vor- und Nachteile der Studie MAIA bewertet und gegeneinander abgewogen, so zeigt sich, dass die Nachteile bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen. Gleiches trifft ebenso für die Metaanalyse zu. Darüber hinaus sind die Nachteile in der Verträglichkeit nicht mit Nachteilen in dem Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* assoziiert oder führen zu einer niedrigeren Gesamtdosis an Lenalidomid oder Dexamethason. Die Vorteile in der Verträglichkeit hingegen ermöglichen durch die niedrigere Rate an Therapieabbrüchen, dass mehr Patienten eine wirksame Therapie nachhaltig weiterführen können, sodass der Therapieerfolg verbessert wird. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wiegen die Vorteile in der Nutzenkategorie Verträglichkeit, die durch eine nachhaltige Weiterführung der wirksamen Therapie bei mehr Patienten entstehen, die Nachteile durch die bekannten und gut behandelbaren unerwünschten Ereignisse auf. Insgesamt ergibt sich daher bei Abwägen der Vor- und Nachteile ein geringer Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Daratumumab. Die Studie MAIA und die Metaanalyse zeigen in der Nutzenkategorie Verträglichkeit in der Regel ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie MAIA zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, die Nachteile überwiegt. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie MAIA und der Metaanalyse zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen.. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtbewertung

Tabelle 4-160: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
MAIA (D-Rd vs. Rd) 2. Datenschnitt	Metaanalyse
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen	
Gesamtüberleben	
NA vs. NA Monate HR = 0,78; 95 %-KI: [0,58; 1,04]; p = 0,0886	HR = 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,84]; p < 0,001
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7 und MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>Verschlechterung MCID ≥ 7</i> HR = 0,81; 95 %-KI: [0,69; 0,96]; p = 0,012
	<i>Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,82; 95 %-KI: [0,69; 0,97]; p = 0,019
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
<i>Schmerz – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> 35,02 vs. 17,97 Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,54; 0,84]; p = 0,0006	<i>Schmerz – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,73; 95 %-KI: [0,62; 0,86]; p < 0,001
<i>Dyspnoe – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> 27,20 vs. 15,74 Monate HR = 0,79; 95 %-KI: [0,64; 0,98]; p = 0,0364	
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
NA vs. 39,62 Monate HR = 0,45; 95 %-KI: [0,35; 0,59]; p < 0,0001	HR = 0,43; 95 %-KI: [0,36; 0,51]; p < 0,001
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
NA vs. 33,84 Monate HR = 0,56; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; p < 0,0001	HR = 0,47; 95 %-KI: [0,41; 0,55]; p < 0,001
MRD-Negativität (10⁻⁵)	
28,8 % vs. 9,2 % RR = 3,12; 95 %-KI: [2,18; 4,46]; p < 0,0001	RR = 3,44; 95 %-KI: [2,62; 4,51]; p < 0,001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung MCID \geq 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID \geq 10</i> HR = 0,84; 95 %-KI: [0,71; 0,95]; p = 0,040
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung / Verschlechterung, MCID \geq 10	
<i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10</i> NA vs. 21,52 Monate HR = 0,76; 95 %-KI: [0,61; 0,95]; p = 0,0181	<i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10</i> HR = 0,77; 95 %-KI: [0,65; 0,92]; p = 0,003
<i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10</i> 10,68 vs. 7,52 Monate HR = 0,81; 95 %-KI: [0,66; 0,99]; p = 0,0380	<i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID \geq 10</i> HR = 0,85; 95 %-KI: [0,72; 0,99]; p = 0,035
Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
12,85 vs. 9,82 Monate HR = 0,92; 95 %-KI: [0,77; 1,09]; p = 0,3335	HR = 1,00; 95 %-KI: [0,87; 1,16]; p = 0,976
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3)	
0,72 vs. 1,91 Monate HR = 1,35; 95 %-KI: [1,15; 1,57]; p = 0,0002	b
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	
NA vs. NA Monate HR = 0,41; 95 %-KI: [0,26; 0,63]; p < 0,0001	HR = 0,43; 95 %-KI: [0,30; 0,62]; p < 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [1,01; 1,74]; p = 0,0419	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> HR = 1,48; 95 %-KI: [1,19; 1,85]; p = 0,001
<i>PT Pneumonie</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,53; 95 %-KI: [1,08; 2,16]; p = 0,0166	<i>PT Pneumonie</i> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> HR = 1,72; 95 %-KI: [1,18; 2,50]; p = 0,005
<i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> D-Rd: n/N = 152/364; (41,8 %)	a
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3)</i> 8,25 vs. 14,06 Monate HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,65]; p = 0,0020	b

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
PT-Aggregation <i>Neutropenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 23,75 vs. NA Monate HR = 1,62; 95 %-KI: [1,29; 2,03]; p < 0,0001	b
PT-Aggregation <i>Anämie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 0,54; 95 %-KI: [0,38; 0,78]; p = 0,0009	b
PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 0,64; 95 %-KI: [0,44; 0,94]; p = 0,0232	b
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SpUE)	
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 4,70 vs. 19,83 Monate HR = 1,78; 95 %-KI [1,46; 2,17]; p < 0,0001 PT <i>Husten</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,66; 95 %-KI: [1,21; 2,28]; p = 0,0016 PT <i>Dyspnoe</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,83; 95 %-KI: [1,32; 2,52]; p = 0,0002	SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> HR = 1,82; 95 %-KI: [1,55; 2,14]; p < 0,0001 PT <i>Husten</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,69; 95 %-KI: [1,30; 2,20]; p < 0,0001 PT <i>Dyspnoe</i> <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR = 1,99; 95 %-KI: [1,50; 2,64]; p < 0,0001
PT <i>Hypertonie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 1,95; 95 %-KI: [1,02; 3,76]; p = 0,0448	PT <i>Hypertonie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 2,07; 95 %-KI: [1,21; 3,54]; p = 0,008
SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> <i>Unerwünschte Ergebnisse, die zum Therapieabbruch führen</i> NA vs. NA Monate RD = -3,50 % [-5,40 %; -1,60 %]; p = 0,0003	c
PT <i>Ermüdung</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 1,88; 95 %-KI: [1,01; 3,48]; p = 0,0466	c
a: Diese Ergebnisse werden nur in dem Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, daher ist die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich. b: Aufgrund der unterschiedlichen präspezifizierten <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</i> in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE ist eine sinnvolle Metaanalyse nicht möglich. Es wird daher	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten

für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* keine metaanalytische Zusammenfassung gezeigt mit Ausnahme von Auswertungen auf der Ebene von SOC und PT.

c: Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse in den Studien MAIA und ALCYONE ist kein geeignetes statistisches Modell für eine Metaanalyse verfügbar

Abkürzungen: AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference; MRD: Minimale Resterkrankung; NA: nicht abschätzbar ; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz, Rd: Lenalidomid-Dexamethason; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus.

Die Ergebnisse der Studie MAIA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit. Diese Vorteile werden durch die Metaanalyse in der untersuchten Patientenpopulation bekräftigt. Weiterhin zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil in der Mortalität. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich daher folgendes Bild für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden /schweren Symptomes *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe*. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, die Nachteile überwiegt. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da die Ergebnisse für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen gelten und sie sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, ergeben sich keine Einschränkungen.

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 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. *Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients*. Eur J Haematol. 2009;83(2):139-48.
2. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy - MAIA; Protocol 54767414MMY3008; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). 11 February 2019*. 2019.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2020*. 2020.
4. Celgene Europe B.V. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: Dezember 2019*. 2019.
5. BMJV. *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. (Stand: August 2019)*. 2010.
6. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-097. Datum: 27. Juni 2019*. 2019.
7. BMJV. *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Stand: 6. Mai 2019*. 1988.
8. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 14. Januar 2020*. 2019.
9. Lefebvre C ME, Glanville J. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association. 2006;94:451-5.

11. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A10-05] Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report Version 1.1)*. 2011.
12. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2018; [accessed 12.04.2018]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
13. EMA. *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017.
14. FDA. *Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. Stand: Mai 2007. 2007.
15. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Stand: August 2013*. 2013.
16. Félix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma*. BMC Cancer. 2013;13:122.
17. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2006;20:1467-73.
18. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2007;21:1134.
19. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood. 2011;117:4691-5.
20. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-68.
21. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside*. Nature Reviews Clinical Oncology. 2015;12(5):286-95.
22. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma*. Blood. 2014;123(20):3073-9.
23. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis*. JAMA Oncology. 2017;3(1):28-35.
24. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma*. Blood. 2015;125:3059-68.
25. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Der Onkologe. 2014;20:250-6.
26. Landgren O, Gormley N, Turley D, Owen RG, Rawstron A, Paiva B, et al. *Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: Lessons learned*

- at FDA-NCI roundtable symposium. American Journal of Hematology. 2014;89:1159-60.
27. EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. 26 July 2018. EMA/CHMP/459559/2018 Draft. 2018.
 28. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017.
 29. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(2):230-69.
 30. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-090. Datum: 28. Mai 2018. 2018.
 31. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 05. Juni 2014. 2014.
 32. EuroQol Group. EQ-5D 5L | Valuation: Standard value sets 2018; [accessed 06/06/2019]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/>.
 33. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. German Value Set for the EQ-5D-5L. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
 34. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-43.
 35. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012. 2012.
 36. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. April 2015. 2015.
 37. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-15.
 38. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropr Med. 2016;15(2):155-63.
 39. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). British Journal of Rheumatology. 1997;36:551-9.
 40. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
 41. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
 42. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Letermovir. Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2018. 2018.
 43. G-BA. 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand: Februar 2018. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.*
44. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 660, Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: August 2018. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf.*
 45. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. *Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. Ann Oncol. 2006;17(2):304-12.*
 46. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberger DS, et al. *A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol. 2004;57(9):898-910.*
 47. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Blinatumomab (AWG C). Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2019. 2019.*
 48. G-BA. *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: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). Stand: Mai 2019. 2019.*
 49. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy; Protocol 54767414MMY3007; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). 31 October 2017. 2017.*
 50. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.*
 51. G-BA. *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 Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Stand: Mai 2019. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.*
 52. G-BA. *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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). Stand: Mai 2019. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.*

53. G-BA. *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 - Elotuzumab. Stand: Dezember 2016.* 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.
54. G-BA. *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 – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand: Februar 2018.* 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
55. G-BA. *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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand: März 2019.* 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
56. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute. 1993;85:365-76.
57. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP).* Santa Monica, CA: RAND Corporation. 1988.
58. Hays RD, Hayashi T. *Beyond internal consistency reliability: Rationale and user's guide for Multitrait Analysis Program on the microcomputer.* Behavior Research Methods, Instruments, & Computers. 1990;22(2):167-75.
59. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement.* Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50:441-50.
60. Cohen J. *A coefficient of agreement for nominal scales.* Educational and Psychological Measurement. 1960;20:37-46.
61. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire.* Journal of Clinical Oncology. 1995;13:1249-54.
62. Frost MH, Reeve BB, Liepa AM, Stauffer JW, Hays RD, Mayo FDAP-ROCMG. *What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures?* Value Health. 2007;10 Suppl 2:S94-S105.
63. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group.* Br J Haematol. 1996;92(3):604-13.
64. Zeng L, Chow E, Zhang L, Tseng LM, Hou MF, Fairchild A, et al. *An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases.* Supportive Care in Cancer. 2012;20:3307-13.

65. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. Journal of Clinical Oncology. 1998;16:139-44.
66. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. *Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma*. Eur J Haematol. 2011;87(4):330-7.
67. G-BA. *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 – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand: Dezember 2017*. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf.
68. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Telotristatethyl. Stand: Januar 2018*. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4915/2018-04-05_AM-RL-XII_Telotristatethyl_D-318_TrG.pdf.
69. G-BA. *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 Durvalumab. Stand: April 2019*. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5681/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402_TrG.pdf.
70. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Daratumumab (neues AWG: neu diagnostiziertes Multiples Myelom), gestartet am 1. Oktober 2018; Beratungsanforderungen 2018-8-090 /-052*. 2018.
71. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Trial Protocol. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. Protocol 54767414MMY3008; Phase 3; Amendment 6; JNJ-54767414 Daratumumab. 12 June 2019*. 2019.
72. IQWiG. *Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017.
73. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3008 MAIA*. 2020.
74. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE*. 2019.
75. KDIGO. *Kidney Disease - Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements. 2013;3(1).
76. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy JD, Jr., Crowley J, Barlogie B. *Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols*. British Journal of Haematology. 2009;145(1):134-7.
77. EMA. *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. Darzalex*

- International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0011. 26 July 2018. 2018.*
78. EMA. *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Darzalex International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0029. 17 October 2019. 2019.*
79. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-15.*
80. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma, NCT02252172 2020; [accessed 15.01.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172?term=NCT02252172&rank=1>.*
81. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy, NCT02252172. 2019; [accessed 15.01.2020]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252172>.*
82. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy, EudraCTR2014-002273-11 2015; [accessed 15.01.2020]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002273-11>.*
83. Janssen Research & Development LLC. *TLG zum 2. Datenschnitt. Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone Treatment in Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant; JNJ-54767414 (daratumumab). 10 Juni 2019. 2019.*
84. Janssen Research & Development LLC. *120-Day Safety Update. Daratumumab Treatment for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant; JNJ-54767414 (daratumumab). 09 February 2018. 2018.*
85. Janssen Research & Development LLC. *Bericht zum 3. Datenschnitt der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE. 2018.*
86. Janssen Global Services LLC. *Bericht zum 4. Datenschnitt. Study Update: Interim Analysis 3 (200 OS Events). Clinical Cutoff Date: June 24, 2019. DARZALEX® JNJ-54767414 (daratumumab). 24 October 2019. 2019.*
87. Janssen Pharmaceutical KK. *WHO ICTRP: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma, JPRN-JapicCTI-163124 2019; [accessed 15.01.2020]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163124>.*
88. Janssen Research & Development LLC. *AMIS Datenbank. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007. Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Zulassungsnummer EU/1/16/1101/001 2017;*

- [accessed 15.01.2020]. Available from: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-0CA628-20190102150030.pdf>.
89. Janssen Research & Development LLC. *AMIS Datenbank. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007. Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Zulassungsnummer EU/1/16/1101/002 2017*; [accessed 15.01.2020]. Available from: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-0CA628-20190102150030.pdf>.
 90. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma, NCT02195479 2020*; [accessed 15.01.2020]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195479>.
 91. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (D-VMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma, NCT02195479 2020*; [accessed 15.01.2020]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479>.
 92. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreat, EudraCTR2014-002272-88 2014 [updated 10/20/2014]*; [accessed 15.01.2020]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88.
 93. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma*. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(6):518-28.
 94. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. *Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet*. 2020;395(10218):132-41.
 95. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Trial Protocol. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007; Phase 3; Amendment 5; JNJ-54767414 Daratumumab. 14 February 2018*. 2018.
 96. Xcenda GmbH. *Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplen Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Endbericht Version 1.2*. 2018.
 97. O.I.s. *Oncology Information Service. Projekt: Analyse neu diagnostizierter Patienten mit Multiplem Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV. TherapieMonitor Multiples Myelom*. 2018.

98. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(1):106-9.
99. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Daratumumab (Darzalex). Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2623/2018-09-28_Modul4A_Daratumumab.pdf.
100. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Metaanalyse der Studien 54767414MMY3008 MAIA und 54767414MMY3007 ALCYONE*. 2020.
101. Janssen Research & Development LLC. *Data Presentation Specifications for Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma Who are Ineligible for High Dose Therapy; Protocol 54767414MMY3008; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). 12 February 2019*. 2019.
102. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. Protocol 54767414MMY3008; Amendment INT-4; Phase 3. JNJ54767414 (daratumumab). Date: 3 October 2018. Document No.: EDMS-ERI-120250925, 3.0*. 2018.
103. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 19 July 2017. Document No.: EDMS-ERI-142546005, 3.0*. 2017.
104. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003;78(1):21-33.
105. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. *Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma*. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(25):2582-90.
106. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints*. *Biometrics*. 1999;55(4):1188-92.
107. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
108. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *The Lancet Oncology*. 2016;17:e328-e46.
109. Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, et al. *International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing*. *Transfusion*. 2016;56(12):2964-72.

110. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. American Journal of Clinical Oncology. 1982;5(6):649-55.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.01.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	236
2	Darzalex.mp.	13
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	21
4	1 or 2 or 3	236
5	exp Multiple Myeloma/	1.395
6	exp Plasmacytoma/	72
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	4.943
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	33
9	myelomatos#s.mp.	35
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
11	plasm##ytom*.mp.	274
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	5.069
13	4 and 12	220
14	remove duplicates from 13	152

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.01.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (9)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	531
2	Darzalex.mp.	12
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	1
4	1 or 2 or 3	531
5	exp Multiple Myeloma/	40.251
6	exp Plasmacytoma/	8.561
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	50.274
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2.274
9	myelomatos#s.mp.	768
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	222
11	plasm##ytom*.mp.	11.279
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	58.998
13	4 and 12	436
14	randomized controlled trial.pt.	498.732
15	controlled clinical trial.pt.	93.522
16	randomized.ab.	467.013
17	placebo.ab.	204.397
18	clinical trials as topic.sh.	189.841
19	randomly.ab.	325.447
20	trial.ti.	211.398
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1.263.280
22	exp animals/ not humans.sh.	4.664.333
23	21 not 22	1.162.014
24	randomized controlled trial.pt.	498.732
25	randomized.mp.	821.617
26	placebo*.mp.	225.323
27	24 or 25 or 26	894.779
28	13 and 23	59

29	13 and 27	46
30	28 or 29	70
31	limit 30 to (english or german)	68
32	remove duplicates from 31	67

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.01.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	daratumumab/	2.082
2	Daratumumab.mp.	2.177
3	Darzalex.mp.	99
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	10
5	1 or 2 or 3 or 4	2.181
6	exp multiple myeloma/	73.500
7	exp plasmacytoma/	10.731
8	(multiple* adj1 myelom*).mp.	80.618
9	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1.238
10	myelomatos#s.mp.	518
11	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	110
12	plasm##ytom*.mp.	13.247
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	89.138
14	5 and 13	1.757
15	random*.tw.	1.492.982
16	placebo*.mp.	446.830
17	double-blind*.tw.	205.367
18	15 or 16 or 17	1.745.289
19	14 and 18	244
20	19 not Medline.cr.	243
21	limit 20 to (english or german)	242
22	remove duplicates from 21	210

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.01.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Other Terms]
Treffer	158 (Registereinträge)

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.01.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term]
Treffer	62 (Registereinträge)

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.01.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term]
Treffer	213 (Registereinträge)

Studienregister	EMA Clinical Data Search Portal
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	15.01.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB [Search Term] DARZALEX [Search Term] HUMAX-CD38 [Search Term] HUMAXCD38 [Search Term]
Treffer	71 (Ergebnisberichte)

Studienregister	AMIS
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	15.01.2020
Eingabeoberfläche	Recherche für Fachkreise
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Textfelder] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Stoffname] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Arzneimittelname]
Treffer	8 (Ergebnisberichte)

Studienregister	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	15.01.2020
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	DARATUMUMAB [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] DARZALEX [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] HUMAX-CD38 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] HUMAXCD38 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich]
Treffer	30 (Nutzenbewertungsverfahren)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
01	Baker H. <i>Daratumumab improves survival in multiple myeloma</i> . The Lancet Oncology. 2016;17(11):e480.	A1: Patientenpopulation
02	Boccardo M. <i>Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104</i> . The Lancet Haematology. 2017;4(9):e404-e5.	A8: Publikationstyp
03	Das M. <i>Daratumumab combination prolongs myeloma survival</i> . The Lancet Oncology. 2016;17(10):e422.	A1: Patientenpopulation
04	Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. <i>Phase 3 randomized study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA)</i> . Blood. 2018;132.	A8: Publikationstyp
05	Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. <i>Phase 3 randomized study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA)</i> . Blood. 2018;132(Suppl. 1).	A8: Publikationstyp, Duplikat
06	Gries KS, Fastenau J, Iaconangelo C, Serrano D. <i>Measuring patient reported outcomes in multiple myeloma: Are legacy instruments fit for purpose</i> . Blood. 2018;132(Suppl. 1).	A8: Publikationstyp
07	Gries KS, Fastenau J, Iaconangelo C, Serrano D. <i>Measuring patient reported outcomes in multiple myeloma: are legacy instruments fit for purpose</i> . Blood. 2018;132.	A8: Publikationstyp, Duplikat
08	Hofmeister CC, Lonial S. <i>How to Integrate Elotuzumab and Daratumumab Into Therapy for Multiple Myeloma</i> . Journal of Clinical Oncology. 2016;34(36):4421-30.	A8: Publikationstyp
09	Scheid C, Munder M, Salwender H, Engelhardt M. <i>[Infusion of Daratumumab in Combination Therapies - Practical Information for The Outpatient Area]</i> . Infusion von Daratumumab in Kombinationstherapien - Praktische Hinweise für den ambulanten Bereich. 2018;143(16):1201-6.	A1: Patientenpopulation
10	Stirrup R. <i>Daratumumab for untreated multiple myeloma</i> . The Lancet Oncology. 2018;19(2):e80.	A2: Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
11	Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, et al. <i>Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA</i> . Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).	A8: Publikationstyp
12	Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, et al. <i>Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA</i> . Journal of Clinical Oncology. 2019;37.	A8: Publikationstyp, Duplikat

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

Tabelle 4-162 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>			
1	NCT03207542	M.D. Anderson Cancer Center. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207542	Patientenpopulation
2	NCT03763162	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763162	Patientenpopulation
3	NCT03283917	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283917	Patientenpopulation
4	NCT03473730	M.D. Anderson Cancer Center Janssen Research & Development LNCIN. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473730	Patientenpopulation
5	NCT03035357	M.D. Anderson Cancer Center Janssen-Cilag div.of Johnson. 2017 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035357	Patientenpopulation
6	NCT03622775	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622775	Patientenpopulation
7	NCT03177460	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab or FMS Inhibitor JNJ-40346527 Before Surgery in Treating Patients With High-Risk, Resectable Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177460	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT03067571	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067571	Patientenpopulation
9	NCT04151667	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute and Janssen Scientific Affairs L. 2019 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151667	Studiendesign
10	NCT03314181	AbbVie Janssen Research & Development L. 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314181	Patientenpopulation
11	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841565	Patientenpopulation
12	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium National Cancer Institute (NCI) Fox Chase Cancer Center. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139304	Patientenpopulation
13	NCT04052880	Ajai Chari and Janssen. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052880	Intervention
14	NCT04009109	Alliance Foundation Trials and Janssen Scientific Affairs. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009109	Intervention
15	NCT03158688	Amgen. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Patientenpopulation
16	NCT04176718	Andrew Yee, Amgen and Janssen Research & Development. 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Patientenpopulation
17	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab as Maintenance After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation From HLA-identical or Haploidentical Family Donor in the Treatment of Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: a Phase 2 Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024384	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836014	Patientenpopulation
19	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris and Janssen L. 2019 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204980	Patientenpopulation
20	NCT04223661	Attaya Suvannasankha Janssen Scientific Affairs. 2020 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223661	Studiendesign
21	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Univ. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992170	Patientenpopulation
22	NCT02060188	Bristol-Myers Squibb. 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060188	Patientenpopulation
23	NCT03098550	Bristol-Myers Squibb and Janssen Biotech I. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Pancreatic, Non-Small Cell Lung or Triple Negative Breast Cancers, That Have Advanced or Have Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098550	Patientenpopulation
24	NCT01592370	Bristol-Myers Squibb and Janssen L. 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592370	Patientenpopulation
25	NCT02488759	Bristol-Myers Squibb Ono Pharmaceutical Co. Ltd. 2020 Jan 14. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488759	Patientenpopulation
26	NCT03590652	Caitlin Costello and Celgene. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652	Patientenpopulation
27	NCT03000452	Celgene. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000452	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	NCT03989414	Celgene. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989414	Intervention
29	NCT02807454	Celgene. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454	Patientenpopulation
30	NCT03651128	Celgene. 2019 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128	Patientenpopulation
31	NCT01946477	Celgene. 2019 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477	Patientenpopulation
32	NCT02773030	Celgene. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030	Patientenpopulation
33	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Copper ⁶⁴ Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311828	Patientenpopulation
34	NCT03591744	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591744	Patientenpopulation
35	NCT03346135	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346135	Patientenpopulation
36	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187262	Patientenpopulation
37	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute and Janssen Pharmaceuticals Multiple Myeloma Research Consortium Blood Cancer Research Partnership The Leukemia and Lymphoma Society. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236428	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937635	Patientenpopulation
39	NCT03942224	Emory University Takeda Janssen L. 2019 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942224	Patientenpopulation
40	NCT03896737	European Myeloma Network EMN Research Italy. 2019 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896737	Patientenpopulation
41	NCT04166565	European Myeloma Network and Janssen L. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166565	Intervention
42	NCT04131309	European Myeloma Network Janssen Pharmaceutical. 2019 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131309	Patientenpopulation
43	NCT03180736	European Myeloma Network Janssen Research & Development L. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736	Patientenpopulation
44	NCT03710603	European Myeloma Network Janssen Research & Development L. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710603	Patientenpopulation
45	NCT03095118	Fernando Fervenza MC. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation
46	NCT04124497	Fondazione Neoplasie SO. 2019 Okt 11. ClinicalTrials.gov: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124497	Patientenpopulation
47	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734198	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
48	NCT04045028	Genentech I. 2020 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Preliminary Activity of Tiragolumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045028	Patientenpopulation
49	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792620	Patientenpopulation
50	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceutica NV Takeda Pharmaceuticals Company Ltd.. 2018 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03746652	Patientenpopulation
51	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450057	Patientenpopulation
52	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475628	Patientenpopulation
53	NCT03068351	Hoffmann-La Roche. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Study of Bromodomain and Extra-Terminal Protein (BET) Inhibitor RO6870810 as Mono- and Combination Therapy in Advanced Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068351	Patientenpopulation
54	NCT02431208	Hoffmann-La Roche. 2019 Nov 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431208	Patientenpopulation
55	NCT03837509	Incyte Corporation. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837509	Patientenpopulation
56	NCT02541383	Intergroupe Francophone du Myelome and HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association Janssen Research & Development L. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
57	NCT03289299	International Myeloma Foundation Amgen Janssen Scientific Affairs LCTI. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289299	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical KK. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116569	Patientenpopulation
59	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497378	Patientenpopulation
60	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242889	Patientenpopulation
61	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918331	Endpunkte
62	NCT00574288	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax [®] -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Patientenpopulation
63	NCT01985126	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985126	Patientenpopulation
64	NCT02413489	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489	Patientenpopulation
65	NCT02477891	Janssen Research & Development L. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477891	Patientenpopulation
66	NCT03011034	Janssen Research & Development L. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011034	Patientenpopulation
67	NCT03320707	Janssen Research & Development L. 2019 Sep 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03320707	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	NCT04121260	Janssen Research & Development L. 2019 Okt 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121260	Patientenpopulation
69	NCT03234972	Janssen Research & Development L. 2019 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234972	Patientenpopulation
70	NCT02195479	Janssen Research & Development L. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479	Intervention
71	NCT01998971	Janssen Research & Development L. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998971	Intervention
72	NCT01615029	Janssen Research & Development L. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Patientenpopulation
73	NCT02136134	Janssen Research & Development L. 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Patientenpopulation
74	NCT04108195	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108195	Patientenpopulation
75	NCT02927925	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927925	Patientenpopulation
76	NCT02316106	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316106	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
77	NCT03652064	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 16. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652064	Intervention
78	NCT04133636	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 26. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133636	Intervention
79	NCT02519452	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519452	Patientenpopulation
80	NCT03357952	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-63723283, an Anti-programmed Death-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab, Compared With Daratumumab Alone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357952	Patientenpopulation
81	NCT03412565	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412565	Patientenpopulation
82	NCT03384654	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384654	Patientenpopulation
83	NCT03871829	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871829	Patientenpopulation
84	NCT02852837	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852837	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT02874742	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874742	Patientenpopulation
86	NCT02076009	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Patientenpopulation
87	NCT04181827	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181827	Patientenpopulation
88	NCT03901963	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901963	Patientenpopulation
89	NCT03301220	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301220	Patientenpopulation
90	NCT03277105	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277105	Patientenpopulation
91	NCT03217812	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217812	Intervention
92	NCT03201965	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201965	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
93	NCT03023423	Janssen Research & Development LGI. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423	Patientenpopulation
94	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 2019 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	Intervention
95	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Patientenpopulation
96	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768960	Patientenpopulation
97	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 2019 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Patientenpopulation
98	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Intervention
99	NCT04070378	Marc L Gordon and Janssen Scientific Affairs, LLC. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070378	Patientenpopulation
100	NCT03477539	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477539	Patientenpopulation
101	NCT03012880	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880	Intervention
102	NCT03432741	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2019 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Patientenpopulation
103	NCT01415882	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Jan 17. ClinicalTrials.gov: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665155	Intervention
105	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556332	Patientenpopulation
106	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290950	Intervention
107	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490344	Patientenpopulation
108	NCT03221634	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221634	Patientenpopulation
109	NCT04017130	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of TAK-169 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017130	Patientenpopulation
110	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293	Patientenpopulation
111	NCT03619252	Minsk State Clinical Hospital No. 2019 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619252	Intervention
112	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium AbbVie Celgene Corporation Eli Lilly and Company Genentech IJLT. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703	Patientenpopulation
113	NCT03697629	Myeloma Canada RN. 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697629	Patientenpopulation
114	NCT03215524	Myeloma Canada RN. 2019 Nov 13. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
115	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 2019 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210791	Patientenpopulation
116	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606577	Patientenpopulation
117	NCT03701321	National Cancer Institute. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701321	Patientenpopulation
118	NCT03143036	National University Hospital, Singapore. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Patientenpopulation
119	NCT02955810	National University of Ireland, Galway, Ireland. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955810	Patientenpopulation
120	NCT04136756	Nektar Therapeutics. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non Hodgkin Lymphoma & Combined With Daratumumab for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136756	Patientenpopulation
121	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944565	Intervention
122	NCT04205240	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205240	Patientenpopulation
123	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of Melflufen + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556	Patientenpopulation
124	NCT02963493	Oncopeptides AB Precision for Medicine OaRD. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	Patientenpopulation
125	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589222	Patientenpopulation
126	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742297	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697655	Patientenpopulation
128	NCT04088903	Ronald Witteles Stanford University. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Solid Organ Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088903	Patientenpopulation
129	NCT04113018	Saad Z. Usmani, MD. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113018	Intervention
130	NCT02999633	Sanofi. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633	Patientenpopulation
131	NCT02514668	Sanofi. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514668	Patientenpopulation
132	NCT01084252	Sanofi. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252	Intervention
133	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065308	Patientenpopulation
134	NCT03695744	Singapore General Hospital International Myeloma Foundation Janssen L. 2018 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695744	Intervention
135	NCT04071457	Southwest Oncology Group National Cancer Institute. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: S1803, Daratumumab/rHuPh20 +/- Lenalidomide as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071457	Patientenpopulation
136	NCT03537599	Sumithira Vasu National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537599	Patientenpopulation
137	NCT02807558	Syros Pharmaceuticals. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425 in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807558	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065789	Intervention
139	NCT03757221	University Hospital, Caen. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757221	Patientenpopulation
140	NCT02816476	University Hospital, Limoges. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816476	Patientenpopulation
141	NCT03993912	University Hospital, Lille. 2019 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and Dexamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993912	Intervention
142	NCT02626481	University Hospital, Lille. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Patientenpopulation
143	NCT03669445	University Hospital, Toulouse. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669445	Patientenpopulation
144	NCT02977494	University Hospital Tuebingen. 2019 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977494	Patientenpopulation
145	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham Amgen Janssen Scientific Affairs L. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224507	Intervention
146	NCT03004287	University of Arkansas Janssen L. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287	Patientenpopulation
147	NCT04198623	University of California SF. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623	Intervention
148	NCT03500445	University of Chicago Janssen Scientific Affairs LA. 2019 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500445	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	NCT01665794	University of Chicago National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2019 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Patientenpopulation
150	NCT03188172	University of Leeds Myeloma UK Celgene Janssen L. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188172	Patientenpopulation
151	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2020 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Upfront Daratumumab-based Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140162	Studiendesign
152	NCT02841033	Vaishali Sanchorawala Janssen Pharmaceuticals Boston Medical Center. 2019 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841033	Patientenpopulation
153	NCT02419118	Vejle Hospital. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: 'Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab ' . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419118	Endpunkte
154	NCT03184194	VU University Medical Center Erasmus Medical Center UMC Utrecht Maastricht University Medical Center Meander Medical Center St. Antonius Hospital Isala Albert Schweitzer Hospital Radboud University University Medical Center Groningen Rijnstate Hospital. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184194	Patientenpopulation
155	NCT02751255	VU University Medical Center Erasmus Medical Center UMC Utrecht University of Turin IVH. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	Patientenpopulation
156	NCT04150692	Washington University School of Medicine Janssen L. 2019 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150692	Patientenpopulation
157	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs, LMC. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Patientenpopulation
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
158	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
159	2016-003554-33	Amgen Inc. 2017 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33	Patientenpopulation
160	2018-004330-15	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2019 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004330-15	Patientenpopulation
161	2013-003939-30	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2014 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30	Patientenpopulation
162	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33	Patientenpopulation
163	2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001030-17	Patientenpopulation
164	2016-000860-40	Celgene Corporation. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1b/2a multicenter, open-label, dose-escalation study to determine the maximum tolerated dose, assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of CC-220 monotherapy and in combination with other treatments in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40	Patientenpopulation
165	2018-001023-38	Celgene Corporation. 2019 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	2018-004767-31	Celgene Corporation. 2019 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31	Intervention
167	2016-001209-17	Celgene International II Sàrl. 2016 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2, multicenter, open-label, study to determine the safety and efficacy for the combination of durvalumab (DURVA) and daratumumab (DARA) (D2) in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) (FUSION MM-003). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Patientenpopulation
168	2016-003801-32	Celgene International II Sàrl. 2017 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Progressed on DARA While on a DARA-containing Regimen as the Most Recent Multiple Myeloma Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32	Patientenpopulation
169	2018-003535-30	CHRU de Lille. 2019 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Lenalidomide and Daratumumab Subcutaneous Injection (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30	Intervention
170	2015-002221-19	CHRU of Lille. 2016 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open label Phase II study of Daratumumab in combination with dexamethasone in Multiple Myeloma resistant or refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide – an IFM 2014-04 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Patientenpopulation
171	2018-001646-34	CHU CAEN. 2019 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre open-label phase II study of ixazomib-daratumumab without dexamethasone (IDARA) in elderly relapse refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34	Patientenpopulation
172	2016-000287-42	CHU de Limoges. 2016 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients not in VGPR or Better. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
173	2014-005189-31	Dept Hematology SLB Vejle. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Monoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31	Endpunkte
174	2018-004333-33	European Myeloma Network. 2019 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33	Patientenpopulation
175	2017-001618-27	European Myeloma Network (EMN). 2017 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27	Patientenpopulation
176	2018-002089-37	European Myeloma Network (EMN). 2018 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, open label, randomized phase II study comparing daratumumab combined with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (Dara-VCd) versus the association of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) as pre transplant induction and post transplant consolidation, both followed by a maintenance phase with ixazomib alone or in combination with daratumumab, in newly diagnosed multiple myeloma (MM) young patients eligible for autologous stem cell transplantation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Patientenpopulation
177	2018-002992-16	European Myeloma Network (EMN). 2019 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Eligible for High-dose Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16	Patientenpopulation
178	2017-002326-21	Fundación PETHEMA. 2018 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	2017-000044-18	Fundación PETHEMA. 2018 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18 cycles, followed by consolidation and maintenance therapy with lenalidomide and daratumumab: phase III, multicenter, randomized trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma patients aged between 65 and 80 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Intervention
180	2011-005692-16	Genmab A. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Patientenpopulation
181	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2018 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	Patientenpopulation
182	2017-003951-44	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Multicenter, Non-comparative, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at least 2 Prior Lines of Therapy including Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	Patientenpopulation
183	2017-003950-18	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	Patientenpopulation
184	2018-002282-19	Hellenic Society of Hematology. 2018 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Patients who have received prior treatment with a Lenalidomide based regimen. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
185	2016-002600-90	HOVON Foundation. 2017 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDD) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Intervention
186	2018-004076-35	Incyte Corporation. 2019 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase 1/2 Study of INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35	Patientenpopulation
187	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2015 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Patientenpopulation
188	2007-003783-22	Janssen-Cilag International NV. 2008 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma - Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	Patientenpopulation
189	2011-005709-62	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase 1/2 Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Patientenpopulation
190	2013-000752-18	Janssen-Cilag International NV. 2013 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18	Patientenpopulation
191	2013-005525-23	Janssen-Cilag International NV. 2014 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
192	2014-000255-85	Janssen-Cilag International NV. 2014 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85	Patientenpopulation
193	2014-002272-88	Janssen-Cilag International NV. 2014 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88	Intervention
194	2014-005139-14	Janssen-Cilag International NV. 2015 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005139-14	Patientenpopulation
195	2014-005299-26	Janssen-Cilag International NV. 2015 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Patientenpopulation
196	2015-002993-19	Janssen-Cilag International NV. 2016 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	Patientenpopulation
197	2016-003328-22	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) who are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	Patientenpopulation
198	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
199	2017-000206-38	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38	Patientenpopulation
200	2017-002611-34	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Patientenpopulation
201	2016-001205-16	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16	Patientenpopulation
202	2016-001737-27	Janssen-Cilag International NV. 2018 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27	Patientenpopulation
203	2017-004203-41	Janssen-Cilag International NV. 2018 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41	Patientenpopulation
204	2017-003377-34	Janssen-Cilag International NV. 2018 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Patientenpopulation
205	2018-001545-13	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
206	2018-004185-34	Janssen-Cilag International NV. 2019 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Multiple Myeloma who have been Previously Treated with Daratumumab Intravenous (Dara-IV) to Evaluate Daratumumab Retreatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34	Patientenpopulation
207	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. 2019 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Patientenpopulation
208	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc.. 2017 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Patientenpopulation
209	2017-005110-58	Medical Centre. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58	Intervention
210	2017-003977-32	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib + Daratumumab + Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32	Patientenpopulation
211	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	Patientenpopulation
212	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 2017 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
213	2017-003253-41	Polish Myeloma Consortium. 2018 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: PRE-emptive Daratumumab Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003253-41	Patientenpopulation
214	2019-000991-41	Stichting European Myeloma Network. 2019 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41	Intervention
215	2016-002670-12	Univeristy of Leeds. 2017 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agentsoptimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	Patientenpopulation
216	2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2016 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	Patientenpopulation
217	2015-003862-10	VU University Medical Center. 2016 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1 and phase 2 study of daratumumab in combination with all-trans retinoic acid in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10	Patientenpopulation
218	2017-000169-60	VU University Medical Center. 2017 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	Patientenpopulation
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
219	NCT03314181	AbbVie. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	Patientenpopulation
220	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841565	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
221	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139304	Patientenpopulation
222	NCT04052880	Ajai Chari. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052880	Intervention
223	ACTRN12617000202369	Alfred Health. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A randomized phase 2 study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone induction (VCD) compared with VCD and daratumumab induction followed by daratumumab maintenance (VCDD) for the initial treatment of transplant ineligible patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000202369	Intervention
224	NCT04009109	Alliance Foundation. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009109	Intervention
225	NCT03158688	Amgen. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158688	Patientenpopulation
226	NCT03035357	M.D. Anderson Cancer Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035357	Patientenpopulation
227	NCT03207542	M.D. Anderson Cancer Center. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207542	Patientenpopulation
228	NCT03473730	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473730	Patientenpopulation
229	NCT03622775	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Mai 20. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03622775	Patientenpopulation
230	NCT03177460	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Mai 27. WHO ICTRP: Daratumumab or FMS Inhibitor JNJ-40346527 Before Surgery in Treating Patients With High-Risk, Resectable Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177460	Patientenpopulation
231	NCT03763162	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Sep 2. WHO ICTRP: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763162	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
232	NCT03283917	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Sep 2. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283917	Patientenpopulation
233	NCT03067571	M.D. Anderson Cancer Center. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067571	Patientenpopulation
234	NCT04176718	Andrew Yee MD. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176718	Patientenpopulation
235	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 Jul 29. WHO ICTRP: Daratumumab as Maintenance After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation From HLA-identical or Haploidentical Family Donor in the Treatment of Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: a Phase 2 Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04024384	Patientenpopulation
236	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836014	Patientenpopulation
237	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04204980	Patientenpopulation
238	EUCTR2018-004330-15-FR	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004330-15-FR	Patientenpopulation
239	ACTRN12618001490268	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd) salvage for newly diagnosed Multiple Myeloma patients who fail bortezomib induction therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001490268	Patientenpopulation
240	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992170	Patientenpopulation
241	NCT03098550	Bristol-Myers Squibb. 2019 Mai 20. WHO ICTRP: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Pancreatic, Non-Small Cell Lung or Triple Negative Breast Cancers, That Have Advanced or Have Spread. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098550	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
242	NCT02060188	Bristol-Myers Squibb. 2019 Nov 18. WHO ICTRP: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060188	Patientenpopulation
243	NCT01592370	Bristol-Myers Squibb. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592370	Patientenpopulation
244	NCT02488759	Bristol-Myers Squibb. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488759	Patientenpopulation
245	NCT03590652	Caitlin Costello MD. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590652	Patientenpopulation
246	NCT03000452	Celgene. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000452	Patientenpopulation
247	NCT03989414	Celgene. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989414	Intervention
248	NCT03651128	Celgene. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128	Patientenpopulation
249	NCT01946477	Celgene. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946477	Patientenpopulation
250	EUCTR2016-000860-40-GB	Celgene Corporation. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study to decide what is the highest dose of CC-220 to take alone and with dexamethasone to assess the side effects, effectiveness and how the body deals with the drug in patients with multiple myeloma that recurs or is resistant to already tried medicines by patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000860-40-GB	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
251	EUCTR2016-001209-17-DE	Celgene International II Sàrl. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: A study to determine the safety and efficacy for the combination of durvalumab and daratumumab (D2) to treat relapsed and refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001209-17-DE	Patientenpopulation
252	NCT04151667	Center and Research Institute. 2019 Nov 18. WHO ICTRP: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04151667	Studiendesign
253	EUCTR2018-003535-30-FR	CHRU de Lille. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A Phase 3 Study Comparing Lenalidomide and Daratumumab Subcutaneous Injection (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003535-30-FR	Intervention
254	EUCTR2018-001646-34-FR	CHU CAEN. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A multicentre open-label phase II study of ixazomib-daratumumab without dexamethasone (IDARA) in elderly relapse refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001646-34-FR	Patientenpopulation
255	EUCTR2016-000287-42-FR	CHU de Limoges. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Amyloidosis Patients traitement. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000287-42-FR	Patientenpopulation
256	NCT03591744	City of Hope Medical Center. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591744	Patientenpopulation
257	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311828	Patientenpopulation
258	NCT03346135	City of Hope Medical Center. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346135	Patientenpopulation
259	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236428	Patientenpopulation
260	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187262	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
261	EUCTR2014-005189-31-DK	Dept Hematology SLB Vejle. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: Monoclonal antibodies for treatment of bone marrow cancer. multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005189-31-DK	Endpunkte
262	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937635	Patientenpopulation
263	NCT03942224	Emory University. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942224	Patientenpopulation
264	NCT03180736	European Myeloma Network. 2019 Jul 29. WHO ICTRP: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180736	Patientenpopulation
265	NCT03710603	European Myeloma Network. 2019 Jul 29. WHO ICTRP: Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710603	Patientenpopulation
266	NCT03896737	European Myeloma Network. 2019 Jul 29. WHO ICTRP: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-Vcd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896737	Patientenpopulation
267	NCT04166565	European Myeloma Network. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166565	Intervention
268	EUCTR2018-004333-33-NL	European Myeloma Network. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004333-33-NL	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
269	EUCTR2018-002089-37-CZ	European Myeloma Network. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A multicenter, open label, randomized phase II study comparing daratumumab combined with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (Dara-VCd) versus the association of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) as pre transplant introduction and post transplant consolidation, both followed by a maintenance phase with ixazomib, in newly diagnosed multiple myeloma (MM) young patients eligible for autologous stem cell transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-CZ	Patientenpopulation
270	EUCTR2017-001618-27-GR	European Myeloma Network EMN. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Study to compare Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001618-27-GR	Patientenpopulation
271	EUCTR2018-002992-16-GR	European Myeloma Network EMN. 2018 Nov 6. WHO ICTRP: A Study of combination of Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) compared to VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002992-16-GR	Patientenpopulation
272	EUCTR2018-002089-37-GR	European Myeloma Network EMN. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: A multicenter, open label, randomized phase II study comparing daratumumab combined with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (Dara-VCd) versus the association of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) as pre transplant induction and post transplant consolidation, both followed by a maintenance phase with ixazomib alone or in combination with daratumumab, in newly diagnosed multiple myeloma (MM) young patients eligible for autologous stem cell transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-GR	Patientenpopulation
273	EUCTR2018-002992-16-NO	European Myeloma Network EMN. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Study of combination of Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) compared to VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002992-16-NO	Patientenpopulation
274	NCT03095118	Fernando Ferverza. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095118	Patientenpopulation
275	NCT04124497	Fondazione Neoplasie SO. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04124497	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
276	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734198	Patientenpopulation
277	EUCTR2017-002326-21-ES	Fundación PETHEMA. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: Clinical Trial with selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002326-21-ES	Patientenpopulation
278	EUCTR2017-000044-18-ES	Fundación PETHEMA. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone followed by lenalidomide and dexamethasone versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone plus/minus daratumumab, 18 cycles, followed by consolidation and maintenance therapy with lenalidomide and daratumumab: trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma patients aged between 65 and 80 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000044-18-ES	Intervention
279	NCT04045028	Genentech Inc. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Preliminary Activity of Tiragolumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04045028	Patientenpopulation
280	NCT01620879	Genmab. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620879	Patientenpopulation
281	EUCTR2011-005692-16-NL	Genmab A. 2013 Apr 1. WHO ICTRP: Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005692-16-NL	Patientenpopulation
282	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792620	Patientenpopulation
283	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. 2018 Mrz 5. WHO ICTRP: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450057	Patientenpopulation
284	EUCTR2017-003950-18-GR	Hellenic Society of Hematology. 2018 Mai 14. WHO ICTRP: Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003950-18-GR	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
285	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475628	Patientenpopulation
286	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2018 Dez 3. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03746652	Patientenpopulation
287	EUCTR2017-003951-44-GR	Hellenic Society of Hematology. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Study to evaluate Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at least 2 Prior Lines of Therapy including Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003951-44-GR	Patientenpopulation
288	EUCTR2018-002282-19-GR	Hellenic Society of Hematology. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Patients who have received prior treatment with a Lenalidomide based regimen. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002282-19-GR	Patientenpopulation
289	JPRN-jRCTs031190045	Hideto T. 2019 Dez 3. WHO ICTRP: Effect of Daratumumab on Myeloma EMD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190045	Patientenpopulation
290	NCT03068351	Hoffmann-La Roche. 2019 Jun 11. WHO ICTRP: Study of Bromodomain and Extra-Terminal Protein (BET) Inhibitor RO6870810 as Mono- and Combination Therapy in Advanced Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068351	Patientenpopulation
291	NCT02431208	Hoffmann-La Roche. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431208	Patientenpopulation
292	EUCTR2016-002600-90-NL	HOVON Foundation. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Treatment of unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients with ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDD) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002600-90-NL	Intervention
293	NCT03837509	Incyte Corporation. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03837509	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
294	EUCTR2018-004076-35-ES	Incyte Corporation. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Randomized Open-Label Phase 1/2 Study of INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004076-35-ES	Patientenpopulation
295	NCT02541383	Intergroupe Francophone du Myelome. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541383	Patientenpopulation
296	EUCTR2014-004781-15-NL	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004781-15-NL	Patientenpopulation
297	NCT03289299	International Myeloma Foundation. 2018 Dez 18. WHO ICTRP: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289299	Patientenpopulation
298	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical KK. 2016 Okt 3. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02116569	Patientenpopulation
299	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Mrz 18. WHO ICTRP: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02497378	Patientenpopulation
300	JPRN-UMIN000031220	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: DARZALEX intravenous drip infusion 100 mg, 400 mg Special Drug Use Results Survey (Recurrent or refractory multiple myeloma). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031220	Patientenpopulation
301	JPRN-JapicCTI-173625	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: An OpenLabel Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173625	Patientenpopulation
302	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jun 3. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242889	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
303	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918331	Endpunkte
304	JPRN-JapicCTI-163124	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163124	Intervention
305	JPRN-JapicCTI-163394	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163394	Endpunkte
306	JPRN-JapicCTI-183907	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183907	Patientenpopulation
307	JPRN-JapicCTI-173665	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173665	Patientenpopulation
308	JPRN-JapicCTI-183931	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183931	Patientenpopulation
309	JPRN-JapicCTI-184162	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Dez 3. WHO ICTRP: A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184162	Intervention
310	JPRN-JapicCTI-183929	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Dez 3. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183929	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
311	NCT02413489	Janssen Research & Development, LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413489	Patientenpopulation
312	NCT00574288	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax [®] -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574288	Patientenpopulation
313	NCT01985126	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985126	Patientenpopulation
314	NCT02477891	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477891	Patientenpopulation
315	NCT03011034	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03011034	Patientenpopulation
316	NCT02076009	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Mai 27. WHO ICTRP: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076009	Patientenpopulation
317	NCT02195479	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Mai 27. WHO ICTRP: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195479	Intervention
318	NCT03023423	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023423	Patientenpopulation
319	NCT03320707	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Sep 16. WHO ICTRP: A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03320707	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
320	NCT04121260	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04121260	Patientenpopulation
321	NCT03901963	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901963	Patientenpopulation
322	NCT03234972	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03234972	Patientenpopulation
323	NCT02136134	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136134	Patientenpopulation
324	NCT01998971	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Nov 18. WHO ICTRP: A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998971	Intervention
325	NCT01615029	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Nov 18. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615029	Patientenpopulation
326	NCT03201965	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201965	Patientenpopulation
327	NCT03652064	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652064	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
328	NCT04181827	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04181827	Patientenpopulation
329	NCT02519452	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519452	Patientenpopulation
330	NCT03357952	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of JNJ-63723283, an Anti-programmed Death-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab, Compared With Daratumumab Alone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357952	Patientenpopulation
331	NCT04108195	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108195	Patientenpopulation
332	NCT03301220	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301220	Patientenpopulation
333	NCT03277105	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277105	Patientenpopulation
334	NCT03217812	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217812	Intervention
335	NCT02927925	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927925	Patientenpopulation
336	NCT02316106	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316106	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
337	NCT03412565	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412565	Patientenpopulation
338	NCT03384654	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384654	Patientenpopulation
339	NCT03871829	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871829	Patientenpopulation
340	NCT02852837	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852837	Patientenpopulation
341	NCT02874742	Janssen Research & Development, LLC. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874742	Patientenpopulation
342	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951819	Intervention
343	EUCTR2011-005709-62-NL	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 3. WHO ICTRP: Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005709-62-NL	Patientenpopulation
344	EUCTR2007-003783-22-DK	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma – Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003783-22-DK	Patientenpopulation
345	EUCTR2016-003328-22-BE	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 30. WHO ICTRP: A Proof-of Concept Study to Separately Study Talacotuzumab or Daratumumab in Low-Risk Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003328-22-BE	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
346	EUCTR2015-002993-19-GB	Janssen-Cilag International NV. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: Early Access Treatment with Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002993-19-GB	Patientenpopulation
347	EUCTR2017-000206-38-SE	Janssen-Cilag International NV. 2018 Mrz 19. WHO ICTRP: A clinical study to compare the effectiveness and pharmacokinetics (the way the body absorbs, distributes, and gets rid of a drug) of Daratumumab given through the subcutaneous route versus the intravenous route in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (blood cancer in the bone marrow). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000206-38-SE	Patientenpopulation
348	EUCTR2017-003377-34-FR	Janssen-Cilag International NV. 2018 Mai 28. WHO ICTRP: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003377-34-FR	Patientenpopulation
349	EUCTR2016-001205-16-BE	Janssen-Cilag International NV. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A clinical study to compare the safety, effectiveness and pharmacokinetics (the way the body absorbs, distributes, and gets rid of a drug) of Daratumumab given through the subcutaneous route versus the active monitoring in patients with high risk smoldering multiple myeloma (precancerous form of blood cancer in the bone marrow). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001205-16-BE	Patientenpopulation
350	EUCTR2017-003377-34-SE	Janssen-Cilag International NV. 2018 Okt 22. WHO ICTRP: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003377-34-SE	Patientenpopulation
351	EUCTR2017-003377-34-BE	Janssen-Cilag International NV. 2018 Nov 6. WHO ICTRP: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003377-34-BE	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
352	EUCTR2018-001545-13-ES	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: A Clinical Study to Compare Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Bone Marrow Cancer and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001545-13-ES	Intervention
353	EUCTR2017-002611-34-BE	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: A multiphase study assessing the anti-tumor activity and safety of JNJ-63723283 (an Anti-PD-1 monoclonal antibody) administered in combination with daratumumab, compared with daratumumab alone in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002611-34-BE	Patientenpopulation
354	EUCTR2016-001205-16-NL	Janssen-Cilag International NV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A clinical study to compare the safety, effectiveness and pharmacokinetics (the way the body absorbs, distributes, and gets rid of a drug) of Daratumumab given through the subcutaneous route versus the active monitoring in patients with high risk smoldering multiple myeloma (precancerous form of blood cancer in the bone marrow). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001205-16-NL	Patientenpopulation
355	EUCTR2016-001205-16-SE	Janssen-Cilag International NV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A clinical study to compare the safety, effectiveness and pharmacokinetics (the way the body absorbs, distributes, and gets rid of a drug) of Daratumumab given through the subcutaneous route versus the active monitoring in patients with high risk smoldering multiple myeloma (precancerous form of blood cancer in the bone marrow). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001205-16-SE	Patientenpopulation
356	EUCTR2016-001205-16-DE	Janssen-Cilag International NV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A clinical study to compare the safety, effectiveness and pharmacokinetics (the way the body absorbs, distributes, and gets rid of a drug) of Daratumumab given through the subcutaneous route versus the active monitoring in patients with high risk smoldering multiple myeloma (precancerous form of blood cancer in the bone marrow). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001205-16-DE	Patientenpopulation
357	EUCTR2014-005139-14-DE	Janssen-Cilag International NV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants with Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005139-14-DE	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
358	EUCTR2016-001737-27-NL	Janssen-Cilag International NV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001737-27-NL	Patientenpopulation
359	EUCTR2017-003377-34-DE	Janssen-Cilag International NV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003377-34-DE	Patientenpopulation
360	EUCTR2019-000330-19-ES	Janssen-Cilag International NV. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-ES	Patientenpopulation
361	EUCTR2016-002579-83-ES	Janssen-Cilag International NV. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A study of Daratumumab combined with Atezolizumab versus Atezolizumab in Previously Treated Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002579-83-ES	Patientenpopulation
362	NCT03447808	Jennifer A. Woyach, MD. 2019 Sep 2. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447808	Patientenpopulation
363	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03768960	Patientenpopulation
364	CTRI/2019/06/019546	Johnson and Johnson Private Limited. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: The purpose of this study is to demonstrate the safety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019546	Patientenpopulation
365	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 2019 Nov 11. WHO ICTRP: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336815	Patientenpopulation
366	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
367	EUCTR2016-003094-18-DE	Karyopharm Therapeutics Inc. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone in Previously Treated Patients with Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003094-18-DE	Patientenpopulation
368	NCT04070378	Marc L. Gordon. 2019 Nov 18. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070378	Patientenpopulation
369	NCT03477539	Mayo Clinic. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03477539	Patientenpopulation
370	NCT03012880	Mayo Clinic. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012880	Intervention
371	NCT03432741	Mayo Clinic. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741	Patientenpopulation
372	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665155	Intervention
373	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556332	Patientenpopulation
374	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Nov 18. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290950	Intervention
375	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490344	Patientenpopulation
376	NCT03221634	Merck Sharp & Dohme Corp. 2019 Apr 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221634	Patientenpopulation
377	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439293	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
378	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	Patientenpopulation
379	NCT03697629	Myeloma Canada Research Network. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697629	Patientenpopulation
380	NCT03215524	Myeloma Canada Research Network. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215524	Patientenpopulation
381	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03606577	Patientenpopulation
382	NCT03701321	National Cancer Institute. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701321	Patientenpopulation
383	NCT03143036	National University Hospital, Singapore. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143036	Patientenpopulation
384	NCT02955810	National University of Ireland, Galway, Ireland. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955810	Patientenpopulation
385	NCT04136756	Nektar Therapeutics. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non Hodgkin Lymphoma & Combined With Daratumumab for Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136756	Patientenpopulation
386	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944565	Intervention
387	NCT04205240	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205240	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
388	EUCTR2016-000965-21-ES	Oncopeptides AB. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-ES	Patientenpopulation
389	EUCTR2016-000965-21-FR	Oncopeptides AB. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-FR	Patientenpopulation
390	NCT02963493	Oncopeptides AB. 2019 Sep 16. WHO ICTRP: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963493	Patientenpopulation
391	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncopeptides AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ	Patientenpopulation
392	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Study of Melflufen + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556	Patientenpopulation
393	JPRN-JapicCTI-173732	ONO PHARMACEUTICAL CO. L. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: A phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ONO-7057-07). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173732	Patientenpopulation
394	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589222	Patientenpopulation
395	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2018 Dez 3. WHO ICTRP: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03742297	Intervention
396	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697655	Patientenpopulation
397	EUCTR2017-003253-41-PL	Polish Myeloma Consortium. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Clinical Trial conduct to investigate if Daratumumab therapy for multiple myeloma patients with minimal residual disease (MRD) reappearance or biochemical relapse is effective in preventive therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003253-41-PL	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
398	NCT04088903	Ronald Witteles. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Solid Organ Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088903	Patientenpopulation
399	NCT04113018	Saad Z. Usmani, MD. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04113018	Intervention
400	KCT0004352	Samsung Medical Center. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A phase II study of daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma who received 1 prior line of therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004352	Patientenpopulation
401	KCT0003345	Seoul National University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Daratumumab plus DCEP for MM with plasmacytoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003345	Patientenpopulation
402	KCT0004202	Seoul National University Hospital. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Phase 2 study of Daratumumab in combination with Thalidomide and Dexamethasone in relapsed or refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004202	Patientenpopulation
403	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2019 Sep 2. WHO ICTRP: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065308	Patientenpopulation
404	NCT03695744	Singapore General Hospital. 2018 Okt 9. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695744	Intervention
405	NCT04071457	Southwest Oncology Group. 2019 Sep 9. WHO ICTRP: S1803, Daratumumab/rHuPh20 +/- Lenalidomide as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071457	Patientenpopulation
406	EUCTR2019-000991-41-GR	Stichting European Myeloma Network. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000991-41-GR	Intervention
407	NTR6297	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDD) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6297	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
408	NCT03537599	Sumithira Vasu. 2019 Sep 2. WHO ICTRP: Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537599	Patientenpopulation
409	NCT02807558	Syros Pharmaceuticals. 2019 Mai 27. WHO ICTRP: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425 in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807558	Patientenpopulation
410	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2019 Sep 2. WHO ICTRP: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065789	Intervention
411	EUCTR2016-002670-12-GB	Univeristy of Leeds. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agents in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002670-12-GB	Patientenpopulation
412	NCT03757221	University Hospital, Caen. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Ixazomib - Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757221	Patientenpopulation
413	NCT02816476	University Hospital, Lille. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816476	Patientenpopulation
414	NCT02626481	University Hospital, Lille. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626481	Patientenpopulation
415	NCT03993912	University Hospital, Lille. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and Dexamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03993912	Intervention
416	NCT03669445	University Hospital, Toulouse. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03669445	Patientenpopulation
417	NCT02977494	University Hospital Tuebingen. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977494	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
418	EUCTR2016-000433-51-DE	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000433-51-DE	Patientenpopulation
419	NCT03004287	University of Arkansas. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004287	Patientenpopulation
420	NCT01665794	University of Chicago. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794	Patientenpopulation
421	NCT03500445	University of Chicago. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500445	Intervention
422	NCT03188172	University of Leeds. 2019 Apr 29. WHO ICTRP: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188172	Patientenpopulation
423	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Upfront Daratumumab-based Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140162	Studiendesign
424	NCT02841033	Vaishali Sanchorawala, MD. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841033	Patientenpopulation
425	NCT02419118	Vejle Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: 'Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419118	Endpunkte
426	EUCTR2015-003862-10-NL	VU University Medical Center. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Daratumumab in combination with ATRA in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003862-10-NL	Patientenpopulation
427	EUCTR2017-000169-60-NL	VU University Medical Center. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: nivolumab and daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000169-60-NL	Patientenpopulation
428	NCT03184194	VU University Medical Center. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184194	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
429	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 2019 Nov 11. WHO ICTRP: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150692	Patientenpopulation
430	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Patientenpopulation
AMIS-Datenbank			
431	MMY2002 (NCT01985126, 2013-000752-18)	Janssen Research & Development, LLC. 2015. Clinical Study Report - SYNOPSIS - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. JNJ-54767414 (daratumumab). https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-1-0-A78F6E-20160726155854.pdf	Patientenpopulation
432	MMY3003 (NCT02076009, 2013-005525-23)	Janssen Research & Development, LLC. 2016. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3003; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-8F6491-20171027160012.pdf	Patientenpopulation
433	MMY3004 (NCT02136134, 2014-000255-85)	Janssen Research & Development, LLC. 2016. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3004; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-F20E4D-20171205173015.pdf	Patientenpopulation
434	MMY3007 (NCT02195479, 2014-002272-88)	Janssen Research & Development, LLC. 2017. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007. Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-0CA628-20190102150030.pdf	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
435	MMY2002 (NCT01985126, 2013-000752-18)	Janssen Research & Development, LLC. 2015. Clinical Study Report - SYNOPSIS - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. JNJ-54767414 (daratumumab). Zulassungsnummer EU/1/16/1101/002. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-1-0-A78F6E-20160726155854.pdf	Patientenpopulation
436	MMY3003 (NCT02076009, 2013-005525-23)	Janssen Research & Development, LLC. 2016. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3003; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Zulassungsnummer EU/1/16/1101/002. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-8F6491-20171027160012.pdf	Patientenpopulation
437	MMY3004 (NCT02136134, 2014-000255-85)	Janssen Research & Development, LLC. 2016. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3004; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Zulassungsnummer EU/1/16/1101/002. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-F20E4D-20171205173015.pdf	Patientenpopulation
438	MMY3007 (NCT02195479, 2014-002272-88)	Janssen Research & Development, LLC. 2017. Clinical Study Report - SYNOPSIS - Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007. Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Zulassungsnummer EU/1/16/1101/002. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-OCA628-20190102150030.pdf	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Datenbank der EMA</i>			
439	<i>GEN501</i> <i>GEN503</i> <i>MMY1001</i> <i>MMY1002</i> <i>MMY2002</i>	Janssen Research & Development. Clinical Overview - Daratumumab for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. JNJ54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147568 .	Patientenpopulation
440	<i>GEN501</i> <i>GEN503</i> <i>MMY2002</i>	Janssen Research & Development. Clinical Summary of Efficacy - Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=148005 .	Patientenpopulation
441	<i>GEN501</i> <i>GEN503</i> <i>MMY1001</i> <i>MMY1002</i> <i>MMY2002</i>	Janssen Research & Development. Summary of Clinical Safety - Daratumumab for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=148024 .	Patientenpopulation
442	<i>GEN501</i>	Janssen Research & Development. Addendum to Clinical Study Report dated 14 May 2015 Addendum - Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma – Open label, Dose Escalation Followed by Open Label, Single-Arm Study - Protocol 5476414GEN501. Phase 1/2. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147853 .	Patientenpopulation
443	<i>GEN501</i>	Janssen Research & Development. Clinical Study Report - Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma – Open-label,Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-ArmStudy. Protocol GEN501; Phase 1/2. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147777 .	Patientenpopulation
444	<i>MMY2002</i>	Janssen Research & Development. Addendum to Clinical Study Report dated 12 May 2015; Addendum 1 - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147891 .	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
445	<i>MMY2002</i>	Janssen Research & Development. Clinical Study Report - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147815 .	Patientenpopulation
446	<i>GEN503</i>	Janssen Research & Development. Clinical Study Report - An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase 1/2 Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Protocol GEN503; Phase 1/2. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147872 .	Patientenpopulation
447	<i>MMY1001</i>	Janssen Research & Development. Synoptic Clinical Study Report - An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-54767414 (HuMax® CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination with Backbone Regimens for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY1001; Phase 1b. daratumumab (JNJ-54767414). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147986 .	Patientenpopulation
448	<i>MMY1002</i>	Janssen Research & Development. Synoptic Clinical Study Report - A Phase 1 Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY1002; Phase 1. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147739 .	Patientenpopulation
449	<i>OMB112517</i>	GlaxoSmithKline. Module 2.5 - Clinical Overview – Ofatumumab. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=208556 .	Patientenpopulation
450	<i>OMB112517</i>	GlaxoSmithKline. Module 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy – Ofatumumab. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=209255 .	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
451	OMB112517 Hx-CD20-402 Hx-CD20-406/ OMB111773 OMB111827/ GEN416 OMB114242 OMB112855	GlaxoSmithKline. Module 2.7.4 - Summary of Clinical Safety – Ofatumumab. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=209312 .	Patientenpopulation
452	OMB112517	GlaxoSmithKline. Clinical Study Report - OMB112517: A phase III, open label, randomized, multicenter trial of ofatumumab maintenance treatment versus no further treatment in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have responded to induction therapy - PROLONG: Phase III Trial in Relapsed CLL Of a Monoclonal Antibody Ofatumumab maintenance therapy to delay progression vs. observation. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=209198 .	Patientenpopulation
453	OMB111827/ GEN416	GlaxoSmithKline. Clinical Study Report - GEN416: A single-arm, international, multi-center trial investigating the efficacy and safety of ofatumumab retreatment and maintenance treatment in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia who progressed following response or stable disease after ofatumumab treatment in Hx-CD20-406. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=208594 .	Patientenpopulation
454	OMB112758	GlaxoSmithKline. Clinical Study Report - A phase I/II, a single arm, open-label study of ofatumumab (GSK1841157) in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=209122 .	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
455	<i>Hx-CD20-001</i> <i>Hx-CD20-402</i> <i>Hx-CD20-403</i> <i>OMB111772/ Hx-CD20-405</i> <i>OMB111773/ Hx-CD20-406</i> <i>OMB111774/ Hx-CD20-407</i> <i>OMB111775/ Hx-CD20-409</i> <i>OFA110635/GE N410</i> <i>OFA110867</i> <i>OFA111752/ GEN413</i> <i>MS115102/ GEN414</i> <i>OMB111776/ GEN415</i> <i>OMB111827/ GEN416</i> <i>OMB111148</i> <i>OMB110921</i> <i>OMB110927</i> <i>OMB110928</i> <i>OMB112517</i> <i>OMB112758</i> <i>OMB112855</i> <i>OMB114242</i> <i>OMB110911</i> <i>OMB115991</i> <i>OMS112831</i>	GlaxoSmithKline. Ofatumumab Immunogenicity Report - A Review of the Immunogenicity Assays and Immunogenicity Data from Preclinical and Clinical Studies of Ofatumumab - Amendment 3. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=208951 .	Patientenpopulation
456	<i>Hx-CD20-402</i> <i>Hx-CD20-406</i> <i>OMB111827/ GEN416</i> <i>OMB114242</i> <i>OMB112855</i> <i>OMB112517</i> <i>OMB112758</i> <i>OMB110911</i> <i>OMB115991</i> <i>OMB111774/ Hx-CD20-407</i>	GlaxoSmithKline. Table 457.0101 - Summary of All Adverse Events - Monotherapy v.s. Combination - Ofatumumab 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=208932 .	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
457	CA204004, HuLuc63-1703, CA204009, HuLuc63-1702	Bristol-Myers Squibb Company. Elotuzumab (BMS-901608). MODULE 2.5: CLINICAL OVERVIEW. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91831	Patientenpopulation
458	CA204004, HuLuc63-1703, CA204009, HuLuc63-1702	Bristol-Myers Squibb Company. Elotuzumab (BMS-901608). MODULE 2.7.3: SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92135	Patientenpopulation
459	CA204004, HuLuc63-1703, CA204005, CA204007, CA204009, HuLuc63-1702, CA204010, CA204011, HuLuc63-1701	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB (BMS-901608). MODULE 2.7.4: SUMMARY OF CLINICAL SAFETY. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92173	Patientenpopulation
460	CA204004, HuLuc63-1703, CA204005, CA204007, CA204009, HuLuc63-1702, CA204010, CA204011, HuLuc63-1701	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB (BMS-901608). MODULE 2.7.4: SUMMARY OF CLINICAL SAFETY – APPENDICES 1. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92154	Patientenpopulation
461	CA204004	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB. Final Clinical Study Report for Study CA204004 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91945	Patientenpopulation
462	CA204004	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB. Addendum 01 to Final Clinical Study Report for StudyCA204004 - A Phase 3, Randomized, Open-label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92040	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
463	CA204005	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB. Final Clinical Study Report for Study CA204005 - Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in combination with Lenalidomide/Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92078	Patientenpopulation
464	CA204007	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB. Final Clinical Study Report for Study CA204007 - A Phase 1b Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Multiple Myeloma and Normal Renal Function, Severe Renal Impairment, or End Stage Renal Disease Requiring Dialysis. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91964	Patientenpopulation
465	CA204009	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB. Final Clinical Study Report for Study CA204009 - A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/Dexamethasone with or without Elotuzumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91964	Patientenpopulation
466	CA204010	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB. Final Clinical Study Report for Study CA204010 - Phase 2a Single-Arm Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91869	Patientenpopulation
467	CA204011	Bristol-Myers Squibb Company. ELOTUZUMAB (BMS-901608). Final Clinical Study Report for Study CA204011 - A Phase 2 Biomarker Study of Elotuzumab (Humanized anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) Monotherapy to Assess the Association Between NK Cell Status and Efficacy in High Risk Smoldering Myeloma. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91907	Patientenpopulation
468	HuLuc63-1701	Bristol-Myers Squibb Company; Facet Biotech Corporation. CLINICAL STUDY REPORT. HuLuc63-1701. Phase 1, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of Elotuzumab (Humanized anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Subjects with Advanced Multiple Myeloma. 2011. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91983	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
469	<i>HuLuc63-1702</i>	Bristol-Myers Squibb Company; Abbvie. Clinical Study Report. HuLuc63-1702. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects with Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92002	Patientenpopulation
470	<i>HuLuc63-1703</i>	Bristol-Myers Squibb Company; Abbvie. Clinical Study Report – Interim. HuLuc63-1703. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma. 0000. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91850	Patientenpopulation
471	-	Biogen Idec Ltd. 2.5 Clinical Overview. 0000. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128758	Patientenpopulation
472	-	Biogen Idec Ltd. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 0000. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129143	Patientenpopulation
473	-	Biogen Idec Ltd. 2.7.4 Summary of Clinical Safety. 0000. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129181	Patientenpopulation
474	<i>DAC-1012</i>	Biogen Idec Ltd; Facet Biotech Corporation. Protocol DAC-1012 Clinical Study Report - A Phase 2, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Subcutaneous Daclizumab in Patients with Active, Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2009. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129124	Patientenpopulation
475	<i>DAC-1014</i>	Biogen Idec Ltd; PDL BioPharma Inc. Protocol DAC-1014 Clinical Study Report - A Phase 1, Randomized, Double-blinded, Placebocontrolled, Multi-dose, Parallel-group Study of Subcutaneous Daclizumab (High Yield Process Material) in Healthy Volunteers. 2007. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128991	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
476	DAC-1015	Biogen Idec Ltd; PDL BioPharma Inc. Protocol DAC-1015 Clinical Study Report - A Phase 1, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of Subcutaneous Daclizumab (High Yield Process Material) in Healthy Volunteers. 2006. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128934	Patientenpopulation
477	DAC-1018	Biogen Idec Ltd; PDL BioPharma Inc. Protocol DAC-1018 Clinical Study Report - A Phase 1, Randomized, Double-blinded, Placebocontrolled, Single Fixed-dose, Dose-escalation Study of Intravenous Daclizumab in Healthy Volunteers. 2007. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129105	Patientenpopulation
478	205HV102	Biogen Idec Ltd; Biogen Idec MA Inc. Clinical Study Report - A Single-Dose, Single-Blind, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), in Japanese and Caucasian Adult Healthy Volunteers. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129029	Patientenpopulation
479	205MS201	Biogen Idec Ltd; Biogen Idec Inc. Clinical Study Report - Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Safety and Efficacy of Daclizumab HYP (DAC HYP) as a Monotherapy Treatment in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128777	Patientenpopulation
480	205MS202	Biogen Idec Ltd; Biogen Idec Inc. Clinical Study Report - A Double-Blind, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DAC HYP in Subjects with Multiple Sclerosis Who Have Completed Treatment in Study 205MS201 (SELECT). 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128953	Patientenpopulation
481	205MS301	Biogen Idec Ltd; Biogen Idec Inc. Clinical Study Report Version 1 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon β -1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129048	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
482	205MS203	Biogen Idec Ltd; Biogen Idec Inc. Clinical Study Report Interim - A Multicenter, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) Monotherapy in Subjects with Multiple Sclerosis Who Have Completed Treatment in Study 205MS202 (SELECTION). 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129010	Patientenpopulation
483	205MS302	Biogen Idec Ltd; Biogen Idec Inc. Clinical Study Report Interim - A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Immunogenicity and Pharmacokinetics of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Prefilled Syringe Administered by Subcutaneous Injection in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128796	Patientenpopulation
484	205MS303	Biogen Idec Ltd; Biogen MA Idec Inc.; Biogen Idec Research Limited. Clinical Study Report Version 1.0 - A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Monotherapy in Subjects With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129086	Patientenpopulation
485	1200.125 (SAF-1), SAF-5, SAF-9	Boehringer Ingelheim International GmbH. Summary of Clinical Safety – Supplement. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115886	Patientenpopulation
486	-	Boehringer Ingelheim International GmbH. Summary of Clinical Efficacy – Supplement. 2015 https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115202	Patientenpopulation
487	1200.45	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - LUX-Lung EAP US: An open label expanded access program of afatinib (BIBW 2992) for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115734	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
488	1200.125	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Analysis of Overall Survival) - LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115924	Patientenpopulation
489	1200.125	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Primary analysis) - LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115259	Patientenpopulation
490	1200.74	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - An open label, partially randomised Phase II trial to investigate the efficacy and safety of BIBW 2992 in patients with metastatic colorectal cancer who never received prior anti-EGFR treatment. 2012. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115848	Patientenpopulation
491	1200.68	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Revision No. 1) - Phase I open label trial to assess safety of BIBW 2992 in combination with Herceptin® in patients with HER2-positive advanced breast cancer. 2012. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115829	Patientenpopulation
492	1200.43	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Primary Analysis) - LUX-Head & Neck 1: A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115088	Patientenpopulation
493	1200.42	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - Phase III randomised trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment (LUX Lung 5). 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=116133	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
494	1200.41	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115772	Patientenpopulation
495	1200.40	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Revision No. 2) - A phase II single-arm trial of BIBW 2992 in EGFR FISH positive non small cell lung cancer patients. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115297	Patientenpopulation
496	1200.34	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - Analysis of Overall Survival - LUX-Lung 6: A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115981	Patientenpopulation
497	1200.33	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Full Analysis for Phase II) - LUX-Lung 4: A Phase I/II open label trial of continuous once daily oral treatment with BIBW 2992 – Phase I trial in advanced non small cell lung cancer patients & Phase II trial in non small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib – Full Analysis for Phase II. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115031	Patientenpopulation
498	1200.28	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Revision No. 1) - A randomized, open-label Phase II study of BIBW 2992 versus cetuximab (Erbix®) in patients with metastatic or recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) after failure of platinumcontaining therapy with a cross-over period for progressing patients. 2012. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115468	Patientenpopulation
499	1200.23	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Final) - Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non-small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1). 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114917	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
500	1239.14	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - Phase I dose escalation study of concomitant BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with advanced solid tumours. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115012	Patientenpopulation
501	1239.14	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Interim Analysis) - Phase I dose escalation study of concomitant BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with advanced solid tumours. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114859	Patientenpopulation
502	1230.20	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - An open label phase I dose escalation trial of intravenous BI 6727 in combination with oral BIBW 2992 in patients with advanced solid tumours with repeated administration in patients with clinical benefit. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114821	Patientenpopulation
503	1200.92	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Final Analysis of Efficacy and Safety) - A Phase I open-label dose escalation study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of continuous and pulsed daily dosing of BIBW 2992 combined with pemetrexed given every 21 days in patients with advanced solid tumours. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114879	Patientenpopulation
504	1200.92	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Primary Analysis of Efficacy and Safety) - A Phase I open-label dose escalation study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of continuous and pulsed daily dosing of BIBW 2992 combined with pemetrexed given every 21 days in patients with advanced solid tumours. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115411	Patientenpopulation
505	1200.84	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - An open-label Phase I study of once daily oral treatment with BIBW 2992 in combination with weekly vinorelbine intravenous injection in Japanese patients with advanced solid tumours. 2014. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115069	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
506	1200.69	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report - Phase I open label trial to assess safety of BIBW 2992 in combination with vinorelbine (i.v. and oral) in patients with solid tumours historically known to overexpress HER2 and /or EGFR and not amenable to other treatment and with an indication for vinorelbine therapy. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115582	Patientenpopulation
507	1200.125 (SAF-1), SAF-5, SAF-9	Boehringer Ingelheim International GmbH. Summary of Clinical Safety. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=116304	Patientenpopulation
508	1200.125	Boehringer Ingelheim International GmbH. Summary of Clinical Efficacy. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=116285	Patientenpopulation
509	1200.125 (SAF-1), SAF-5, SAF-9	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Overview. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114707	Patientenpopulation
<p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden MEHRFACH aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on.</i></p>			

Tabelle 4-163 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Webseite des G-BA</i>		
1	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) - (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 01.09.2019 Beschlussfassung: Mitte Februar 2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, in Kombination mit Rituximab) - (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019</p> <p>Beschlussfassung: Mitte Februar 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Patientenpopulation
3	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) - (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-486).</p> <p>Roche Pharma AG 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: Anfang April 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/</p>	Patientenpopulation
4	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) - (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473).</p> <p>Roche Pharma AG 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: Anfang April 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/</p>	Patientenpopulation
5	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) - (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: Anfang April 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/</p>	Patientenpopulation
6	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges, fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie) - (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491).</p> <p>Roche Pharma AG 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2019</p> <p>Beschlussfassung: Anfang April 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) - (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/</p>	Intervention
8	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab - (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402).</p> <p>AstraZeneca GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 04.04.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/</p>	Patientenpopulation
9	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio € Grenze) - (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016</p> <p>Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/</p>	Patientenpopulation
10	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab - (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016</p> <p>Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/238/</p>	Patientenpopulation
11	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) - (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016</p> <p>Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Patientenpopulation
12	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) - (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016</p> <p>Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib - (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017</p> <p>Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Patientenpopulation
14	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) - (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017</p> <p>Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/</p>	Patientenpopulation
15	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom) - (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314).</p> <p>Roche Pharma AG 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017</p> <p>Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/</p>	Patientenpopulation
16	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Lungenkarzinom) - (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313).</p> <p>Roche Pharma AG 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017</p> <p>Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/</p>	Patientenpopulation
17	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio € Grenze) - (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302).</p> <p>Amgen GmbH 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017</p> <p>Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Patientenpopulation
18	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab - (Vorgangsnummer -).</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2017</p> <p>Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>Janssen Cilag GmbH 2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/290/</p>	Verfahren eingestellt

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche ab 12 Jahren und älter) - (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-350).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2018</p> <p>Beschlussfassung: 02.08.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/349/</p>	Patientenpopulation
20	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab. (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238)</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2016</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016</p> <p>Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Patientenpopulation
21	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio € Grenze, Erstbewertung neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom nach mind. 1 Vortherapie) - (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH 2017</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017</p> <p>Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/</p>	Patientenpopulation
22	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) - (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018</p> <p>Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/</p>	Patientenpopulation
23	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) - (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018</p> <p>Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/</p>	Patientenpopulation
24	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran - (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391).</p> <p>Alnylam Germany GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018</p> <p>Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/389/</p>	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) - (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018</p> <p>Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/</p>	Patientenpopulation
26	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) - (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH 2018</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018</p> <p>Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418</p>	Patientenpopulation
27	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung §13: Urothelkarzinom (Erstlinie)) - (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419).</p> <p>Roche Pharma AG 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2019</p> <p>Beschlussfassung: 20.06.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/</p>	Patientenpopulation
28	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant / prä-, perimenopausale Frauen) - (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-430).</p> <p>Novartis Pharma GmbH 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2019</p> <p>Beschlussfassung: 04.07.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/</p>	Patientenpopulation
29	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat (neues Anwendungsgebiet: ADHS, erwachsene Patienten) - (Vorgangsnummer 2019-05-01-D-452).</p> <p>Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2019</p> <p>Beschlussfassung: 17.10.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/459/</p>	Patientenpopulation
30	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) - (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456).</p> <p>Celgene GmbH 2019</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019</p> <p>Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Patientenpopulation

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 4-164 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 4-164 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAIA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung: Das Hauptziel der Studie MAIA ist der Vergleich der Wirksamkeit von Daratumumab (D) in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) mit derjenigen von Rd allein bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) geeignet sind.</p> <p>Hypothese: Die Zugabe von Daratumumab zu Rd verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit Rd allein bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung: ISS (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Verblindung: Offen</p> <p>Studiendesign: Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: Phase III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment INT-1 (29.10.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> Klarstellung, dass bei Abbruch der Behandlung von Lenalidomid/Dexamethason im Rahmen des D-Rd-Arms der Studienteilnehmer weiterhin Dexamethason als Prämedikation erhält.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ermöglichen einer Knochenmarkbiopsie oder Knochenmarkaspiration (oder beides) zur Bestätigung einer CR. • Ermöglichen, dass eine ≥ 24 Monate andauernde Behandlung basierend auf dem MRD Status gestoppt werden kann; als zusätzlicher Zeitpunkt werden 18 Monate für die Sammlung von frischem Aspirat und Vollblut nach bestätigter CR festgelegt, um den MRD-Status zu monitorieren. • Hinweis, dass beim Screening durchgeführtes Knochenmarkaspirat oder Knochenmarkbiopsie nur hinsichtlich der Morphologie und mittels Zytogenetik analysiert werden. • Erläuterung, dass für die morphologische Untersuchung qualitativ hochwertige Schichten erforderlich sind, um den Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark zu bestimmen. • Aufführen von Clarithromycin als nicht gestattete Therapie, da in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason potenzielle Anti-Multiple Myelom-Effekte auftreten können. • Ausschluss von Studienteilnehmern mit unkontrollierten Herzrhythmusstörungen (dadurch wird ein Einschluss von Studienteilnehmern mit kontrollierten Herzrhythmusstörungen ermöglicht). • Klarstellung, dass die Bestimmung der MRD-Negativitätsrate ein sekundäres Ziel und ein sekundärer Endpunkt ist. • Erhebung der PRO-Instrumente und des ECOG-Performance Status erfolgen in Übereinstimmung mit den Studienbesuchen. • Hinzunahme einer PRO-Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings, um die während der Studie durchgeführte PRO-Erhebung mit Baseline vergleichen zu können. • Erläuterung, dass alle PRO-Messungen über ein elektronisches Gerät (ePRO) erfasst werden sowie Klarstellung über die Art der Datenübertragung. • Klarstellung des Zeitplans zur Verabreichung von Daratumumab, insbesondere ab Zyklus 7 und danach erfolgt die Behandlung alle 4 Wochen anstatt monatlich. • Überarbeitung der Einschlusskriterien in Übereinstimmung mit den anderen Studienprotokollen zu Daratumumab. • Anpassung der Berechnung der Kreatinin-Clearance in Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Kriterien für eine Dosisverzögerung in Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab. • Erläuterung derjenigen Verfahren, die nicht zu größeren Operationen zählen. • Festlegung des Zeitpunkts der Lenalidomid-Gabe in Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab. • Behebung der Rechtschreibfehler, wobei die Stichprobengröße gleichgeblieben ist, die Annahmen jedoch korrigiert wurden. • Da Dexamethason in der i.v.-Formulierung in einigen Ländern nicht verfügbar ist, ist die Gabe von Dexamethason auch p.o. möglich (nur wenn keine i.v.-Gabe möglich ist). • Anpassungen, um die Gabe der Medikation für die Studienteilnehmer praktischer zu gestalten. • Anpassungen, um Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab zu erlangen. <p>Amendment INT-2 (26.08.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des Risikos einer Daratumumab-Interferenz bei der Durchführung eines indirekten Antiglobulin-Tests (IAT), muss bei den Studienteilnehmern beim Screening zusätzlich zur Blutuntersuchung auch ein IAT durchgeführt werden. • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien, um Übereinstimmung mit anderen Studienprotokollen zu Phase 3-Studien mit Daratumumab und um Übereinstimmung zu den IMWG-Kriterien zu erlangen. • Klarstellung, dass das Besuchsfenster nicht für alle Studienbesuche vorgesehen ist, sondern nur für den Beginn eines Behandlungszyklus. • Klarstellung, dass bei Vorliegen eines vollständigen Thorax-CT keine zusätzliche Röntgenaufnahme des Thorax erforderlich ist. • Klarstellung des Zeitpunktes zur Entnahme der Probe an den Infusionstagen für die PK-Bestimmung von Daratumumab. • Klarstellung, dass die Messung der Vitalzeichen 2 Stunden nach dem Infusionsende nicht erforderlich sind. • Ermöglichen einer flexiblen Verabreichung der Prämedikation vor der Infusion, wenn diese oral verabreicht werden. • Aufhebung der Anforderung, dass eine Ausstattung zur Tracheostomie bei infusionsbedingten Reaktionen vorhanden sein muss.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Um der aktuellen Praxis Rechnung zu tragen, wurde der Abschnitt zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen aktualisiert; die Infusion wird bei Auftreten einer infusionsbedingten Reaktion pausiert, nicht abgebrochen oder verlangsamt. • Eine FEV1-Messung ist für die Beurteilung des Asthmas nicht von Relevanz. • Aktualisierung des Protokolls, um Übereinstimmung der US-amerikanischen und europäischen Fachinformation von Revlimid zu erlangen • Anleitung zum Umgang mit versäumter Lenalidomid-Dosis. • Erlangen sprachlicher Übereinstimmung mit anderen Phase 3-Studienprotokollen. • Änderungen gemäß der Anforderung der Irischen Regulierungsbehörde in Bezug auf die Neutropenie (in Übereinstimmung mit der US-amerikanischen und europäischen Fachinformation von Revlimid). • Aktualisierung empfohlener Therapien, um tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien, in Übereinstimmung mit IMWG-Kriterien, vorzubeugen. • Erläuterung des Gebrauchs von Bisphosphonaten nach Zyklus 1. • Modifikation der Dexamethason-Dosierung in beiden Behandlungsarmen und Anleitung zum Umgang mit fehlender Dosis. • Möglichkeit einer flexiblen Terminplanung. • Erläuterung der Anforderungen an die Knochenmarkuntersuchung. Die klinische Stadieneinteilung muss lokal erfolgen; es besteht keine Option, das zentral vorzunehmen. • Hinzufügen einer Beschreibung der Daratumumab-Interferenz mit den Ergebnissen des IAT. • Einfügen von Informationen auf Anforderung der irischen Regulierungsbehörde in Bezug auf den Verdacht auf unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen. • Aktualisierung des Anhangs 1 um Übereinstimmung mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen zu erlangen. • Ergänzung zur Verbesserung klinischer Arbeitsabläufe (logistische Zwecke). • Erläuterung der Krankheitsbestimmungen während der Screening-Phase. • Verschiedene Aktualisierungen zur Klarstellung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hydrocortison ist kein adäquater Ersatz für ein Glukokortikosteroid, da es ein kurz-wirkendes Kortikosteroid ist. Auf Anforderung der schwedischen Gesundheitsbehörde wurde Hydrocortison durch Betamethason für die Prämedikation mit Dexamethason ersetzt. <p>Amendment INT-3 (02.11.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Zeitpunkte für die Beurteilung der MRD-Negativität, die erforderlich sind, um mit den neu definierten IMWG-Kategorien übereinzustimmen. • Anpassung der Sekundärziele aus Gründen der Konsistenz mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen (Hinzunahme des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen als sekundärer Endpunkt, Hinzunahme des Endpunktes Beständigkeit der MRD-Negativität als explorativen Endpunkt). • Änderung der Kriterien für den Zeitpunkt der Empfängnisverhütung, der Samenspende, der Schwangerschaft und der Zeugung eines Kindes aus Gründen der Konsistenz mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen. • Erläuterung in Bezug auf die Verwendung von Dexamethason. • Erläuterungen innerhalb des Abschnitts Dosierung und Verabreichung. • Ergänzender Text zur Klarstellung des Zeitpunktes der Urinsammlung für die M-Proteinanalyse. • Anpassung des Textes zur Erläuterung der Bildgebung der lytischen Knochenläsionen. • Hinzufügen einer Liste der zu erwartenden Ereignisse in Übereinstimmung mit anderen Daratumumab-Studien. • Erläuterungen in Bezug auf die CRAB-Kriterien. <p>Amendment INT-4 (22.05.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortsetzen der Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) von Studienteilnehmer des D-Rd-Armes bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptabler Toxizitäten. Auf Basis der Daten der FIRST-Studie hat sich die Lenalidomid-Behandlung bis zur Krankheitsprogression als Standardtherapie etabliert, was auch in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Lenalidomid-ist. • Angesichts der erwarteten Verbesserung des Überlebens von Studienteilnehmern des Arm B (D-Rd), die im Rahmen dieses Protokoll-Amendments eine kontinuierliche Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) erhalten, ist das Studienende und die Follow-Up-Phase von 5 auf 7 Jahre verlängert, um wie ursprünglich geplant 330 Todesfälle zu erreichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Infusionsreaktionen treten bei der ersten Infusion auf. Da bei älteren Studienteilnehmern Antihistaminika Nebenwirkungen mit sich bringen, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer kontinuierlichen Prophylaxe mit Antihistaminika während der nachfolgenden Infusionen berücksichtigt werden. • Erläuterungen zur Steroid-Gabe. • Erläuterungen der zulässigen Behandlungen für Sekundärmalignome und daraus resultierende Anforderungen an das Follow-Up. • Aktualisierung der empfohlenen Vorgehensweise zur Dosisanpassung von Lenalidomid in Übereinstimmung mit der aktuellen Fachinformation, um einer Thrombozytopenie und Neutropenie entgegenzuwirken. • Erläuterung der Notwendigkeit der Prämedikation vor der Infusion. • Anpassung des Textes in Übereinstimmung mit Amendment INT-3, welches die Vollblutprobe zur Beurteilung des MRD-Status aufhebt. • Klarstellung der Anforderungen für das Erreichen des primären Endpunktes (PFS). • Klarstellung der Erhebungen MRU-Daten. <p>Amendment INT-5 (15.01.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Option für diejenigen Studienteilnehmer des Rd-Armes mit einer vom Sponsor bestätigten Krankheitsprogression, vom Sponsor bereitgestelltes Daratumumab zu erhalten (in jeder nachfolgenden Therapielinie) im Rahmen der Follow-Up-Phase, falls dieses vom Prüfarzt empfohlen wird. • Aktualisierung des Protokolls nach positiven Ergebnissen für die zweite Interimsanalyse (die zweite Interimsanalyse dient als primäre Analyse für PFS). • Verdeutlichung der Anforderung, bis zur bestätigten Krankheitsprogression zu warten, bevor mit der nachfolgenden Myelomtherapie begonnen wird. • Klärung der Rolle des IDMC bei der Datenüberprüfung nach der Interimsanalyse von PFS. • Erläuterungen zu den Untersuchungen zu Pharmakokinetik und Immunogenität von Daratumumab im D-Rd-Arm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erläuterungen zu den Besuchszeitpunkten, um einen einheitlichen Zeitpunkt der Erhebungen sowohl für den ECOG-PS als auch für die patientenberichteten Endpunkte zu gewährleisten, auch in Übereinstimmung mit anderen Daratumumab-Studienprotokollen. • Hinzunahme zusätzlicher Zeitpunkte für die Monitorierung des MRD-Status, um die Beständigkeit des MRD-Status zu untersuchen. • Erläuterung der Besuchszeitpunkte zur quantitativen Erhebung der Immunglobuline. • Erweiterung des Zeitfensters für die Erhebungszeitpunkte zur Beurteilung der Hämatologie und der klinischen Chemie. • Ergänzung zusätzlichen Textes, um Zyklusverzögerungen im Rd-Arm einzuschließen. • Klarstellung, dass die Dosierung von Lenalidomid und Dexamethason nach Ermessen des Prüfers wieder auf die nächst höheren Dosierungsstufen erhöht werden kann. • Klarstellung, dass die Erhebung des ECOG-PS und der patientenberichteten Endpunkte (PRO), die in Woche 8 und Woche 16 nach Eintreten der Krankheitsprogression durchgeführt werden, in Bezug zu dem Zeitpunkt der im Labor bestätigten Krankheitsprogression terminiert werden sollen. • Für Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen (PR) oder einer Krankheitsprogression (PD) nicht relevanter Text wurde entfernt. • Ersatz der Zeitangabe „1-3 Wochen später“ durch „mindestens 1 Tag später“, da in dringenden Fällen eine erneute Untersuchung erforderlich sein kann. So wird auch deutlich, dass der Test nicht am selben Tag wie der initiale Test durchgeführt werden kann. • Klarstellung der Definition für Studienende. • Anpassung des Textes an die gegenwärtige Protokollvorlage. <p>Amendment INT-6 (12.06.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung bzw. Anpassung des Textes in Bezug auf die Identifizierung der HBV-Reaktivierung, dessen Testung und die Behandlung von Studienteilnehmern mit einem Risiko für eine HBV-Reaktivierung. • Klärung der Art der Patientenüberwachung nach Behandlungsende. • Bereitstellung eines Zeitfensters für die halbjährliche Erfassung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsergebnisse des ECOG-Status und der patientenberichteten Endpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Anleitung bei Behandlungsverzögerung. • Ergänzung zusätzlicher Informationen zur Bereitstellung von Daratumumab durch den Sponsor für Studienteilnehmer des Rd-Armes, die eine nachfolgende Therapielinie erhalten. • Bestimmung des Zeitpunkts, wenn die Krankheitsbewertung auf lokale Labors übertragen wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit, in der die Studie durchgeführt wird). 2. Dokumentiertes Multiples Myelom, das die CRAB-Kriterien (erhöhtes Calcium, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenanomalien) erfüllt, monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Vorliegen eines durch eine Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und Vorliegen einer messbaren Erkrankung. Die durch ein Zentrallabor erhobene messbare Erkrankung ist definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. IgG-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden b. IgA-, IgM-, IgD-, IgE-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden c. Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis der freien Leichtketten kappa / lambda im Serum) 3. Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die als Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen infolge <ol style="list-style-type: none"> a. Alter ≥ 65 Jahre oder b. Alter < 65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutsamen Komorbiditäten, die einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation haben (Überprüfung und Genehmigung der Studienteilnehmer < 65 Jahre durch den Sponsor vor Randomisierung erforderlich) 4. ECOG-PS 0, 1 oder 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Die klinischen Laborwerte des Studienteilnehmers müssen vor der Behandlung die folgenden während der Screening-Phase erhobenen Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hb-Wert $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l; die vorherige Gabe von Bluttransfusionen oder rekombinant humanem Erythropoetin ist zulässig) b. ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Gabe von GCSF ist zulässig) c. Thrombozyten $\geq 70 \times 10^9/l$ für Studienteilnehmer, bei denen < 50 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind, anderenfalls Thrombozyten $> 50 \times 10^9/l$ (Transfusionen sind nicht zulässig, um diese minimale Thrombozytenzahl zu erreichen) d. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ e. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ f. Gesamtbilirubin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Studienteilnehmer mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$) g. Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel. Für Studienteilnehmer mit Über- oder Untergewicht, kann die Kreatinin-Clearance aus der Sammlung des 24-Stunden-Urins gemessen und berechnet werden. Für Studienteilnehmer mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min muss die Dosis von Lenalidomid gemäß Protokoll angepasst werden. h. Korrigiertes Serum-Calcium ≤ 14 mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) <p>6. Die Anwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte den örtlichen Vorschriften für die Anwendung von Verhütungsmethoden von Studienteilnehmern, die an klinischen Studien teilnehmen, entsprechen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder 2 Methoden zuverlässiger Kontrazeption gemäß den Vorgaben zu verwenden. Die Empfängnisverhütung muss 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation beginnen und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Daratumumab fortgesetzt werden. Eine zuverlässige Empfängnisverhütung ist auch dann indiziert, wenn in der Vergangenheit Unfruchtbarkeit aufgetreten ist, es sei denn, es liegt eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hysterektomie oder eine bilaterale Oophorektomie vor.</p> <p>7. Männer mit heterosexuellem Geschlechtsverkehr mit Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, ein Latex- oder synthetisches Kondom zu verwenden, auch wenn eine erfolgreiche Vasektomie durchgeführt wurde. Während der Studie und bis 4 Wochen nach der letzten Dosis von Lenalidomid und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Daratumumab ist eine Samenspende untersagt.</p> <p>8. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Screening-Phase zwei negative Schwangerschaftstests vorweisen, den ersten 10-14 Tage vor der ersten Dosis und den zweiten innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis.</p> <p>9. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung von jedem Studienteilnehmer (oder von dessen gesetzlich zulässigem Vertreter), die bescheinigt, dass der Studienteilnehmer den Zweck und die in der Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Der Studienteilnehmer muss weiterhin bereit und in der Lage sein, sich an die im Protokoll festgelegten Verbote und Beschränkungen zu halten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Studienteilnehmer mit Diagnose einer primären Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Smoldering Multiplen Myeloms. Eine MGUS ist definiert durch die Anwesenheit von M-Protein <3 g/dl, Abwesenheit von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz in Folge des M-Proteins, bei Vorliegen eines Anteils Plasmazellen im Knochenmark von ≤10 % (falls bestimmt) (104). Ein Smoldering Multiples Myelom ist definiert als asymptomatisches Multiples Myelom ohne Beeinträchtigung von Gewebe und Organen und ohne Endorganschäden (104, 105).</p> <p>2. Studienteilnehmer mit Diagnose Morbus Waldenström oder anderen Zuständen, in denen bei fehlender klonaler Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen das IgM M-Protein präsent ist.</p> <p>3. Studienteilnehmer mit einer vorangegangenen oder aktuellen systemischen Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung des Multiplen Myeloms; eine Ausnahme ist die kurze Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) vor der Behandlung.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Maligne Vorerkrankungen (außer Multiples Myelom) innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Randomisierung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom sowie Basalzellkarzinom der Haut, Karzinom in situ der Zervix, oder maligne Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor der Studie, als geheilt gelten und nur ein minimales Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten 5 Jahre haben. 5. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. 6. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. 7. Hinweis auf klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms. 8. Eine der folgenden Beschwerden: <ol style="list-style-type: none"> a. Bekannte COPD mit einem FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes (Ein FEV1-Test ist für Studienteilnehmer erforderlich, bei denen eine COPD vermutet wird; Studienteilnehmer mit FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden) b. Vorliegendes moderates oder schweres Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Studienteilnehmer mit kontrolliertem, intermittierendem Asthma oder kontrolliertem, milden und persistierendem Asthma können in die Studie eingeschlossen werden). 9. Studienteilnehmer mit seropositivem HIV-Test, positivem Test für Hepatitis B oder Hepatitis C. 10. Studienteilnehmer mit gleichzeitig auftretenden medizinischen oder psychischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. aktive systemische Infektion, unkontrollierte Diabetes, akute, diffus infiltrative Lungenerkrankungen), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Prüfarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen. 11. Studienteilnehmer mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt innerhalb von 1 Jahr vor der Randomisierung oder instabile oder unkontrollierte Erkrankung / Störung, die mit der Herzfunktion in Zusammenhang steht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder diese beeinflusst (z. B. instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV).</p> <p>b. unkontrollierte Herzrhythmusstörungen (NCI CTCAE Version 4 Grad ≥ 3) oder klinisch bedeutsame EKG-Anomalien.</p> <p>c. 12-Kanal-EKG bei Screening, das ein mit der Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTcF) >470 ms zu Baseline zeigt.</p> <p>12. Studienteilnehmer mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Kortikosteroiden, monoklonalen Antikörpern oder Humanproteinen, Lenalidomid oder deren Hilfsstoffe (vgl. die jeweiligen Fachinformationen oder die Investigator's Brochure) oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten.</p> <p>13. Studienteilnehmer mit einer Plasmazell-Leukämie (gemäß WHO-Kriterien: ≥ 20 % Zellen im peripheren Blut mit einer absoluten Plasmazell-Zahl von $\geq 2 \times 10^9/l$) oder POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen).</p> <p>14. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Studienteilnehmers, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen). Der Studienteilnehmer ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte. Studienteilnehmer, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen, sind ebenfalls auszuschließen.</p> <p>15. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis von Lenalidomid oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis von Daratumumab eine Schwangerschaft planen. Oder Männer, die während der Studie oder innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis von Lenalidomid oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis von Daratumumab planen ein Kind zu zeugen.</p> <p>16. Studienteilnehmer, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Studienteilnehmer, die einen Eingriff während der Studienteilnahme</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>planen. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff</p> <p>17. Studienteilnehmer, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfprodukt (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives Medizinprodukt zur Prüfung verwendet haben oder Studienteilnehmer, die derzeit in einer interventionellen Prüfstudie eingeschlossen sind</p> <p>18. Studienteilnehmer, für die Kontraindikationen hinsichtlich einer erforderlichen Prophylaxe für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien bestehen.</p> <p>19. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die die Resorption von oralen Medikamenten signifikant verändern können.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Prüfarztleiter: Thierry Facon, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, Frankreich</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Australien (9), Belgien (3), Dänemark (3), Deutschland (14), Frankreich (45), Großbritannien (14), Irland (2), Israel (4), Italien (4), Kanada (8), Niederlande (3), Österreich (4), Schweden (7), USA (56)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlungsphase: Die 1. Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung gegeben.</p> <p>D-Rd-Arm: <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 + <u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min + <u>Dexamethason:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression:</i> 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p> <p><i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetaminophen (Paracetamol): 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Antihistaminikum (Diphenhydramin) 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent mit Ausnahme von Promethazin i.v.) ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion; hat der Studienteilnehmer bis Zyklus 6 keine Infusionsreaktion entwickelt und ist er intolerant gegenüber Antihistaminika, so sind Modifikationen nach Ermessen des Prüfarztes möglich • Dexamethason 40 mg i.v. (bevorzugt) oder p.o. bis zu ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Für Studienteilnehmer >75 Jahre oder mit einem BMI <18,5 können 20 mg Dexamethason verabreicht werden. Dexamethason kann durch ein gleichwertiges mittel-wirkendes oder lang- wirkendes Kortikosteroid substituiert werden. An denjenigen Tagen, an denen die Studienteilnehmer die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, wird Dexamethason nicht zu Hause eingenommen. Wenn die wöchentliche Dexamethason-Dosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Studie auf unter 10 mg reduziert werden musste, sollten mindestens 10 mg Dexamethason i.v. vor der Daratumumab-Infusion verabreicht werden. <p>Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion.</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i></p> <p>Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit mildem Asthma oder mit COPD mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD) <p>Rd-Arm:</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 25 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance >50 ml/min oder 10 mg p.o. Tag 1-21 bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min +</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression: 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei ≤75 Jahre oder 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bei >75 Jahre oder BMI <18,5</p> <p>Follow-Up-Phase: Vor Eintritt der Krankheitsprogression: Evaluation der Erkrankung Nach Eintritt der Krankheitsprogression: Erfassung von PFS2, der nachfolgenden Myelomtherapie der Sekundärmalignome, des Gesamtüberlebens (alle 16 Wochen)</p>
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>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheitsprogression • Anteil der Studienteilnehmer mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) • Anteil der Studienteilnehmer mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität) • PFS2 • Gesamtüberleben • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Anteil der Studienteilnehmer mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates ORR (Overall Response Rate) (Anteil der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen (partial response, PR) oder besser) • Anteil der Studienteilnehmer mit sehr gutem partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Rd in Hochrisikogruppen • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Gesundheitsökonomische Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit Rd • Pharmakokinetik von Daratumumab in Kombination mit Rd • Immunogenität von Daratumumab <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Laborbestimmungen:</p> <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6: Tag 1, 15 • Zyklus 7+: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Serum Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1 • Zyklus 3-6: Tag 1 • Zyklus 7+: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Daratumumab-Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 6: Tag 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 12: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Infusion <p>Daratumumab-Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Infusion <p>Vollblut (Biomarker-Erhebung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Prozeduren: Größe, Demographie, Krankheitsgeschichte, PFT, Blutgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung <p>Röntgen-Thorax:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung <p>Indirekter Antiglobulin-Test</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Vor der Dosis in Zyklus 1 Tag 1 <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1 • Zyklus 3-6: Tag 1 • Zyklus 7+: Tag 1 <p>Vitalzeichen (Blutdruck, Temperatur, Puls):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6: Tag 1, 15 • Zyklus 7+: Tag 1 <p>Messung in sitzender Position Daratumumab-Infusion in Zyklus 1, Tag 1: direkt vor dem Beginn der Daratumumab-Infusion, 0,5, 1, 1,5, 2 und 3,5 Stunden nach dem Beginn der Daratumumab-Infusion, am Ende der Daratumumab-</p>

		<p>Infusion, 0,5 und 1 Stunde nach der Daratumumab-Infusion</p> <p>Bei allen anderen Daratumumab-Infusionen: direkt vor dem Beginn und am Ende der Daratumumab-Infusion</p> <p>ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Jahr 1: Zyklus 3, 6, 9, 12: Tag 1 • Jahr 2+: alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression • Woche 8 und Woche 16 nach Krankheitsprogression <p>12-Kanal-EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 3, 6: Tag 1 • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Körperliche Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: wenn klinisch indiziert <p>Beurteilung des Krankheitsverlaufs:</p> <p>Serum-Protein-Elektrophorese, Urin-Protein-Elektrophorese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Die ersten 2 Jahre und danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>Calcium, Albumin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Ab Zyklus 1 jeden Zyklus in den ersten 2 Jahren, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>β2-Mikroglobulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung <p>Knochenmarkaspirat/-biopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Zur Bestätigung von sCR/CR, zur Erhebung des MRD-Status und zur Bewertung der Krankheitsprogression <p>Quantitative Bestimmung der Immunglobuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle 16 Wochen • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis <p>Erhebung lytischer Knochenläsionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: wenn klinisch indiziert <p>Extramedulläres Plasmozytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: wenn möglich alle 4 Wochen bei der körperlichen Untersuchung, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch <p>PRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Jahr 1: Zyklus 3, 6, 9, 12: Tag 1 • Jahr 2+: alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression • Woche 8 und Woche 16 nach Krankheitsprogression <p>Fortlaufende Erhebungen:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation <p>Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation <p>Erhebungen in der Follow-Up-Phase:</p> <p>Gesamtüberleben, PFS2, Sekundärmalignome, nachfolgende Myelomtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Protokoll-Amendment INT-3 werden der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen als sekundärer Endpunkt und der Endpunkt Beständigkeit der MRD-Negativität als explorativer Endpunkt hinzugefügt.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme eines medianen PFS für den Rd-Arm von etwa 24 Monaten.</p> <p>Es wird angenommen, dass die Zugabe von Daratumumab das Risiko für die Krankheitsprogression oder für den Tod um 25 % reduzieren kann. Das entspricht einem Hazard Ratio (D-Rd vs. Rd) von 0,75.</p> <p>Um dieses Hazard Ratio bei einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ zu erreichen, sind 390 PFS-Ereignisse erforderlich. Bei einer Rekrutierungsphase von 21 Monaten, einer Follow-Up-Phase von 24 Monaten und einer jährlichen Abbruch-Rate von 5 % beträgt die Stichprobe für diese Studie 730 (365 / Studienarm) Studienteilnehmer.</p> <p>Die Erhebung des Gesamtüberlebens wird fortgesetzt bis 330 Todesfälle eingetreten sind oder bis 7 Jahre nach Randomisierung des letzten eingeschlossenen Studienteilnehmers. Mit einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ kann so eine Reduktion des Todesrisikos um 27 % (Hazard Ratio 0,73) detektiert werden, wenn zum Ende der Studie 330 Todesfälle beobachtet werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind 2 Interimsanalysen geplant.</p> <p>Die erste Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit zu bewerten. Sie erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 8 Wochen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben.</p> <p>Die zweite Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit und die Wirksamkeit zu bewerten. Sie erfolgt nach 234 PFS-Ereignissen, was 60 % der geplanten 390 PFS-Ereignisse entspricht.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierungssequenz wird mittels zufälliger permutierter Blöcke erstellt.</p> <p>Es findet eine Stratifizierung statt nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III) • Region (Nordamerika vs. andere) • Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden an der Studie teilnehmenden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (bei computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet. Die Überprüfung aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalysen erfolgt durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Dieses besteht aus 2 Ärzten und 1 Statistiker, die nicht anderweitig an der Studie beteiligt sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle statistischen Hypothesentests und die 95 % KI werden 2-seitig durchgeführt.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <p>PFS: Die Primärhypothese wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet. Das exakte Signifikanzniveau zur 2. Interimsanalyse wird über die Anzahl der beobachteten Ereignisse mittels der α-spending-Funktion von O'Brien-Fleming ermittelt. Unter der Annahme, dass zur 2. Interimsanalyse 234 PFS-Ereignisse vorliegen, beträgt das zu verwendende α für die Interimsanalyse $\alpha=0,0076$ (2-seitig) und für die primäre PFS-Analyse $\alpha=0,0476$ (2-seitig, 390 PFS-Ereignisse). Wenn der beobachtete 2-seitige p-Wert kleiner als der mittels der O'Brien-Fleming-Funktion angegebene p-Wert ist, ist die Überlegenheit von D-Rd im Vergleich zu Rd in Bezug auf das PFS belegt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wenn der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte sequenziell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (106):</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Anteil der Patienten mit CR oder besser ii. Anteil der Patienten mit VGPR oder besser iii. Anteil der Patienten mit MRD-Negativität iv. Gesamtansprechrates v. Gesamtüberleben. <p>Die sekundären Endpunkte werden bei der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse getestet. Die primäre PFS-Analyse wird nicht durchgeführt, wenn das Ergebnis für PFS bereits zu der 2. Interimsanalyse positiv ist.</p> <p>Das Signifikanzniveau der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse wird spezifisch für jeden Endpunkt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates, Anteil VGPR oder besser, Anteil CR oder besser, Anteil MRD-Negativität: Es wird erwartet, dass der Anteil an Informationen zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse 80 % beträgt. Die α-spending-Funktion von O'Brien-Fleming, implementiert durch die Lan-DeMets-Methode liefert für den Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse $\alpha=0,0244$ (2-seitig) und für den Zeitpunkt der primären PFS-Analyse $\alpha=0,0428$ (2-seitig) • Gesamtüberleben: Für das Gesamtüberleben wird eine lineare α-spending-Funktion herangezogen, um das α für die 3 Zeitpunkte 2. Interimsanalyse, primäre PFS-Analyse und finale Analyse des
-----	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtüberlebens zu bestimmen. Das α beträgt für die erste Auswertung des Gesamtüberlebens $\alpha=0,0001$, für die anderen Zeitpunkte wird das α in einer linearen α-spending-Funktion ermittelt. Wenn z. B. zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung des Gesamtüberlebens 59 % der anvisierten Ereignisse für das Gesamtüberleben eingetreten sind, beträgt das $\alpha=0,0295$.</p> <p>Wenn die Nullhypothese für einen dieser Endpunkte bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, werden alle oben aufgeführten Endpunkte nicht bis zum nächsten Analysezeitpunkt (z. B. primäre PFS-Analyse) getestet. Wenn die Nullhypothese für einen Endpunkt bei der 2. Interimsanalyse zurückgewiesen wird, wird sie weiterhin zurückgewiesen und zu keinem späteren Zeitpunkt erneut getestet.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des PFS für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane PFS mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe darstellt. <p>Der primäre Vergleich der Verteilung des Gesamt-PFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert des stratifizierten Log-rank-Tests wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Nordamerika vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).</p> <p>Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 24- und 36-Monats-PFS-Raten mit dem zugehörigen 95 % KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer werden für die folgenden Kategorien für jede Behandlungsgruppe dargestellt: sCR, CR, sCR+CR, VGPR, sCR+CR+VGPR, PR, sCR+CR+VGPR+PR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(=ORR), SD, PD, n. a. Das zugehörige exakte 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Die Bestimmung der Kategorien erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird angewendet, um den Behandlungsunterschied in der Gesamtansprechrates, dem Anteil an VGPR oder besser, dem Anteil an CR oder besser und dem Anteil an sCR zu testen. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden berichtet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Nordamerika vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrates • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrates • Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR und besser (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrates • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität (ITT-Population): Der Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Das korrespondierende exakte 95 %-KI wird berichtet. Zur Schätzung, ob die MRD-Negativitätsrate zwischen den zwei Behandlungsgruppen gleich ist, wird Fisher's exact Test für jeden Schwellenwert (10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}) verwendet. • Gesamtüberleben (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des Gesamtüberlebens für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane Gesamtüberleben mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Weiterhin werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 24- und 36-Monats-Gesamtüberlebensraten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von Todesfällen bei der 2. Interimsanalyse wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-rank-Tests verglichen. Es wird der p-Wert des unstratifizierten Log-rank-Test berichtet. Das Hazard Ratio und das korrespondierende 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet.</p> <p>Wenn die Nullhypothese für das Gesamtüberleben bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, wird für das Gesamtüberleben bei der primären PFS-Analyse (360 PFS-Ereignisse) das α durch eine lineare α-spending-Funktion basierend auf der Anzahl der beobachteten Todesfälle zu diesem Zeitpunkt bestimmt ($\alpha=0,05 \cdot \text{Anzahl beobachteter Todesfälle} / \text{Anzahl der geplanten Todesfälle}$ (330 bei der finalen Analyse des Gesamtüberlebens))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheitsprogression (ITT-Population): siehe PFS • PFS2 (ITT-Population): siehe PFS • Zeit bis zum Ansprechen: Für Studienteilnehmer mit einem bestätigten Ansprechen werden deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, SD, Median und Spannweite) bereitgestellt, um die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis zum ersten Ansprechen, die Zeit bis VGPR oder besser und die Zeit bis CR oder besser zusammenzufassen. • Dauer des Ansprechens: Es ist kein formaler statistischer Vergleich der Dauer des Ansprechens zwischen den beiden Behandlungsarmen geplant. Die Analyse der Dauer des Ansprechens basiert auf den Ergebnissen von Studienteilnehmern, die ein bestätigtes Ansprechen vom Ausmaß PR oder besser erreicht haben. Die mediane Dauer des Ansprechens und das zugehörige 95 %-KI werden nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt. • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird angewendet, um die Verteilung für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie abzuschätzen. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie mit dem zugehörigen 95 %-KI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden tabellarisch dargestellt. Zusätzlich wird eine Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie aufgetragen. Das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-KI werden durch ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable erhalten. Für den Vergleich der Behandlungen wird ein stratifizierter Log-rank-Test durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsstatus und Wohlbefinden (ITT-Population): Es werden die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L verwendet. Zu jedem Messzeitpunkt werden die Rücklaufquoten des jeweiligen Instruments basierend auf der erwarteten Anzahl ermittelt. Die Änderung zum Baseline-Wert wird für jede Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt deskriptiv beschrieben. Es wird ein verteilungsbasiertes Verfahren verwendet, um die Verbesserung / Verschlechterung in Punkten zu definieren, d. h. die Hälfte der Standardabweichung des aus beiden Behandlungsgruppen kombinierten Mittelwertes vom Baseline-Wert. Die Zeit bis zur Verbesserung wird unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Hazard Ratio für D-Rd im Vergleich zu Rd und das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell berechnet. Ein Mixed-Effects-Modell mit wiederholter Messungs-Analyse wird durchgeführt, um die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem Zeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen. In die Analyse einbezogen werden Studienteilnehmer, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorliegen. Die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wird in ein Mixed-Effects-Modell eingegeben, das Studienteilnehmer als Zufallseffekt und den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit in Wochen, die Behandlung-Zeit-Interaktion und die Stratifizierungsfaktoren als Fixed-Effects betrachtet. Ein Liniendiagramm des LS Mittelwerts zum Auswertungszeitpunkt über die Zeit mit Standardfehler wird für jede Behandlungsgruppe angezeigt. • Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population): Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hämatologischen und chemischen Labortests.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre • Rasse: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: >60 ml/min, ≤60 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Nordamerika, andere • ISS: I, II, III • MM-Typ: IgG, Nicht-IgG • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko • ECOG-Performance Status: 0, 1, ≥2 <p>Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre • Rasse: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: <30 ml/min, 30 bis <60 ml/min, 60 bis <90 ml/min, ≥90 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Nordamerika, andere
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>1. Datenschnitt (24.09.2018)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden: D-Rd: n=364 Rd: n=365</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369</p> <p>2. Datenschnitt (10.06.2019)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		D-Rd: n=364 Rd: n=365 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Datenschnitt (24.09.2018) a) Randomisiert wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369 b) Nicht behandelt wurden: D-Rd: n=4 Rd: n=4 c) Abbruch der Behandlung: D-Rd: n=118 Rd: n=207 i. Krankheitsprogression: D-Rd: n=53 Rd: n=87 ii. Unerwünschtes Ereignis: D-Rd: n=27 Rd: n=59 iii. Tod: D-Rd: n=21 Rd: n=16 iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-Rd: n=13 Rd: n=23 v. Arztentscheidung: D-Rd: n=2 Rd: n=17 vi. Nicht verfügbar für Nachbeobachtung (lost-to-Follow-Up): D-Rd: n=0 Rd: n=1 vii. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-Rd: n=0 Rd: n=4 viii. Andere: D-Rd: n=2 Rd: n=0 2. Datenschnitt (10.06.2019) a) Randomisiert wurden: D-Rd: n=368 Rd: n=369 b) Nicht behandelt wurden: D-Rd: n=4 Rd: n=4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) Abbruch der Behandlung: D-Rd: n=143 Rd: n=233</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-Rd: n=71 Rd: n=99</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-Rd: n=31 Rd: n=65</p> <p>iii. Tod: D-Rd: n=23 Rd: n=20</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-Rd: n=14 Rd: n=23</p> <p>v. Arztentscheidung: D-Rd: n=2 Rd: n=18</p> <p>vi. Nicht verfügbar für Nachbeobachtung (lost-to-Follow-Up): D-Rd: n=0 Rd: n=2</p> <p>vii. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-Rd: n=0 Rd: n=6</p> <p>viii. Andere: D-Rd: n=2 Rd: n=0</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 10.03.2015 (erster randomisierter Patient)</p> <p>1. Interimsanalyse: nachdem 100 Studienteilnehmer über 8 Wochen behandelt worden sind oder die Studie verlassen haben</p> <p>1. Datenschnitt (2. Interimsanalyse): 24.09.2018</p> <p>2. Datenschnitt (9 Monate nach dem 1. Datenschnitt): 10.06.2019</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-Rd-Arm: 28,09 Monate Rd-Arm: 27,73 Monate Gesamt: 27,99 Monate</p> <p>PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-Rd-Arm: 21,65 Monate Rd-Arm: 16,85 Monate Gesamt: 21,22 Monate</p> <p>PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-Rd-Arm: 21,68 Monate</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rd-Arm: 17,25 Monate Gesamt: 21,24 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-Rd-Arm: 25,48 Monate Rd-Arm: 21,82 Monate Gesamt: 23,72 Monate Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-Rd-Arm: 36,70 Monate Rd-Arm: 35,94 Monate Gesamt: 36,44 Monate PRO-Endpunkte EQ-5D (ITT-Population): D-Rd-Arm: 27,75 Monate Rd-Arm: 21,45 Monate Gesamt: 26,91 Monate PRO-Endpunkte EORTC (ITT-Population): D-Rd-Arm: 28,16 Monate Rd-Arm: 21,85 Monate Gesamt: 26,97 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-Rd-Arm: 32,69 Monate Rd-Arm: 23,52 Monate Gesamt: 30,78 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)

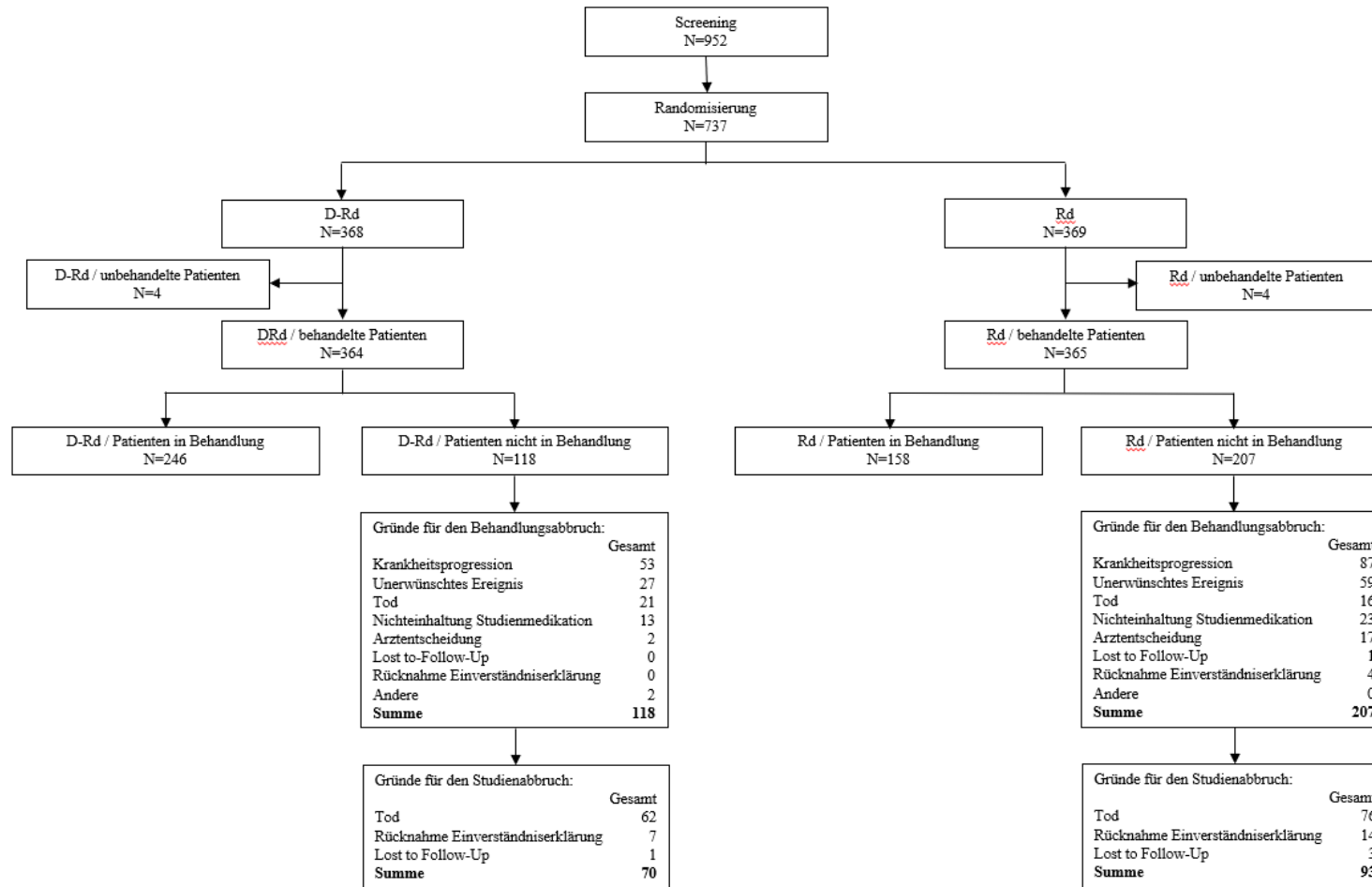
a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D: Daratumumab; dl: Deziliter; d. h.: das heißt; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); Hb: Hämoglobin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IAT: indirekter Antiglobulin-Test (indirect Antiglobulin Test); IB: Investigator's Brochure; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance); MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; n. a.: nicht angegeben; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Hautveränderungen; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); p.o.: per os; QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vgl.: vergleiche; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); z. B.: zum Beispiel.		

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

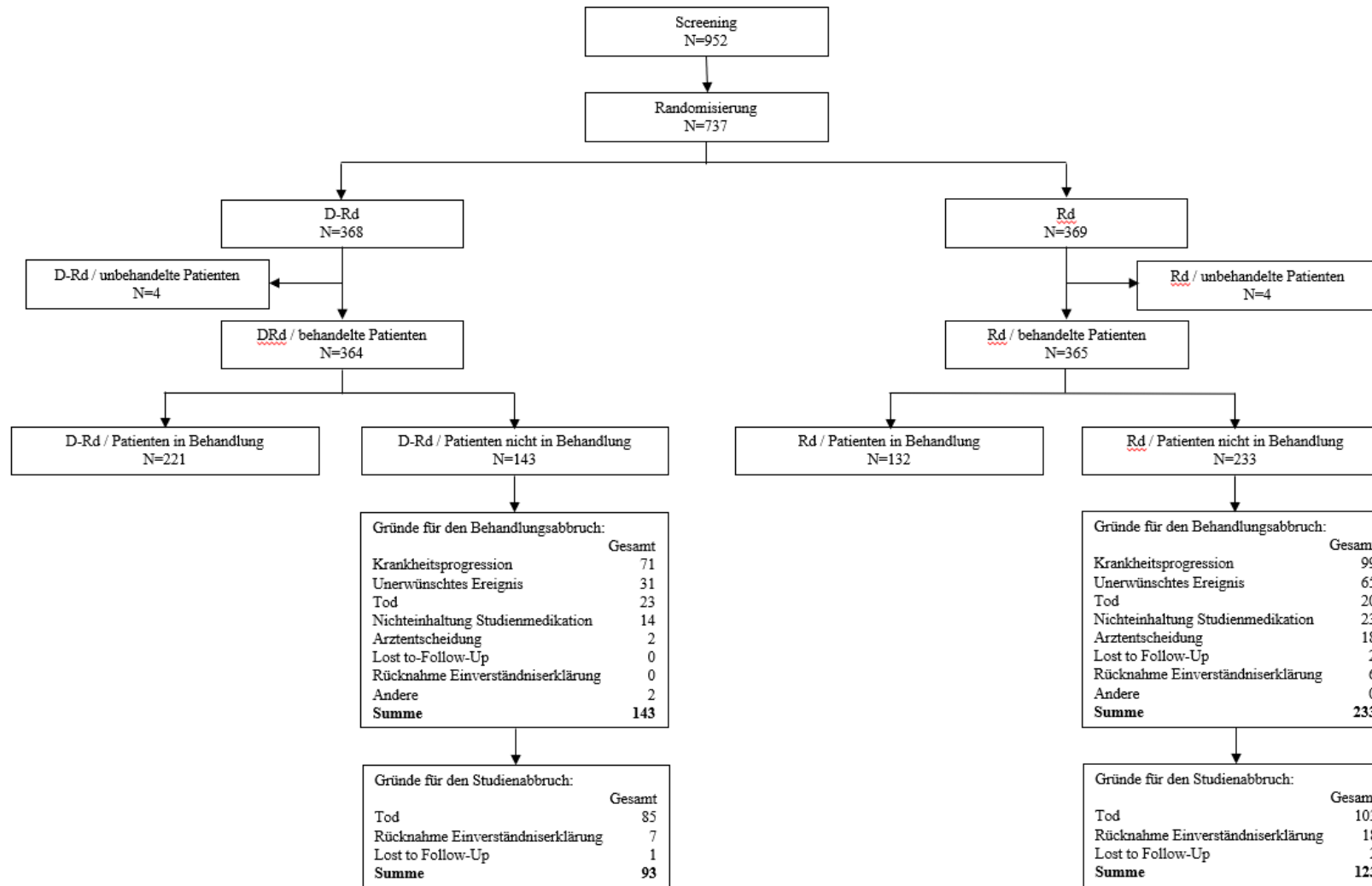
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Patienten in der Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Abbildung 4-477: Flowchart zur Studie MAIA (1. Datenschnitt: 2. Interimsanalyse 24.09.2018, Safety-Population)

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



Abkürzungen: D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Patienten in der Population; Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Abbildung 4-478: Flowchart zur Studie MAIA (2. Datenschnitt: 3. Interimsanalyse 10.06.2019, Safety-Population)

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALCYONE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit durch die Zugabe von Daratumumab (D) zu der Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) mit derjenigen von VMP alleine bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind</p> <p>Hypothese: Die Zugabe von Daratumumab verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit VMP erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung: ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Verblindung: Offen</p> <p>Studiendesign: Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: Phase III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungs-Protokolls: 26.06.2014</p> <p>Amendment 1 (24.11.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angleichung der Definition für das Multiple Myelom an die überarbeiteten IMWG-Kriterien (107)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zur Vermeidung der Interferenz von Daratumumab bei der Bestimmung der Blutgruppe für zukünftige Transfusionen • Klarstellung von Details für das MRD-Monitoring • Klarstellung, dass die Bewertung der negativen MRD-Rate ein sekundäres Ziel und ein sekundärer Endpunkt ist • Klarstellung der Erhebung der PRO-Instrumente und des ECOG-Status • Entfernung der Erhebung der Vitalfunktionen 2 Stunden nach der Infusion in Zyklus 1 am Tag 1 • Angleichung der Ein- und Ausschlusskriterien mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab (Einschlusskriterium #2, #5, #7; Ausschlusskriterium #9, #10, #12, #17) • Verbesserung der Anleitungen für die Prämedikation vor der Infusion mit Daratumumab • Benennung von Beispielen für Patienten mit einem höheren Risiko für Komplikationen der Atemwege nach der Infusion Medikamente • Verbesserung der Richtlinien für die Verzögerung von Daratumumab-Infusionen • Klarstellung der Abbruch-Kriterien für die Behandlung nach Zyklus 9 aufgrund von Dosisverzögerungen • Ersatz von Prednison durch Prednisolon in Ländern, in denen Prednison nicht verfügbar ist • Aktualisierte Eigenschaften der Prüfpräparate und Handhabung gemäß neuer Richtlinien • Revisionen zur Verbesserung der Genauigkeit und Konsistenz • In Reaktion auf die japanische Zulassungsbehörde PMDA wird eine zusätzliche Sicherheitsüberwachung für japanische Probanden hinzugefügt (Anhang und Querverweise im Haupttext) <p>Amendment 1/ITA-1 (04.05.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen in Reaktion auf den Kommentar der AIFA, dass es unter Berücksichtigung möglicher Nierenschäden und des hohen Infektionsrisikos bei diesen Patienten zu einer signifikanten Veränderung von Elektrolyten kommen kann (Hyponatriämie im Verlauf von Infektionen, Veränderungen der Kaliumausscheidung bei Nierenversagen)

		<p>Amendment 2 (05.11.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung aktualisierter Anleitungen in Bezug auf Dosisanpassungen von Velcade (gemäß Fachinformation und US-Packungsbeilage) und um innerhalb des Zyklus ein Zeitfenster für die Velcade- und Daratumumab-Behandlungen zu schaffen im Sinne der Zentren und der Studienteilnehmer • Flexibilität bei der Verabreichung von Medikamenten vor der Infusion zu ermöglichen, Klarstellung der zulässigen Prämedikation vor der Infusion, um Konsistenz zwischen den Studienprotokollen zu erzielen • Zusätzlicher Hinweis zu geeigneten Methoden der Knochenmarkpräparation und Hinweis, dass Durchflusszytometrie eine akzeptable Methode zur Bestätigung der Diagnose des Multiplen Myeloms darstellt • Klarstellung von Erhebungen und Verfahren sowie deren zeitlichen Ablauf und gegebenenfalls Flexibilität in Bezug auf die Screening-Phase zu ermöglichen • Geänderte Sprache und Anleitung zum indirekten Antiglobulin-Test (IAT) • Klarstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Einschlusskriterium #2, Ausschlusskriterium #12) • In Übereinstimmung mit der aktualisierten Investigator's Brochure und der Risiko-Formulierung wurde der Zeitrahmen für die Verwendung einer Schwangerschaftsverhütung aktualisiert • Klarstellung, welche Assessments durch das lokale und welche durch das zentrale Labor analysiert werden sollen sowie Benennung der Referenz für die Bestimmung des ISS-Stadiums • Aktualisierung empfohlener und nicht-erlaubter Therapien • Aktualisierung der Liste der Serumchemie (Bestimmung von Harnstoff anstelle von BUN, da einige Zentren BUN nicht erheben; Hinzunahme von Natrium und Kalium, Klärung, dass die Bestimmung von direktem Bilirubin nur notwendig ist, wenn das Gesamtbilirubin >1,5xULN ist) • Klarstellung der Behandlung infusionsbedingter Reaktionen <p>Amendment 3 (26.07.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht substantielle Änderung, um eine Klarstellung bezüglich der Sammlung von
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Natrium und Kalium einzufügen, es wurden keine Änderungen am Text vorgenommen</p> <p>Amendment 4 (11.11.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Referenz Kumar 2016 (108) zur Unterstützung der IMWG-Empfehlungen für die Behandlung des Multiplen Myeloms • Klarstellung des sekundären Ziels „MRD-Negativität“ um Konsistenz zwischen den Studienprotokollen zu erzielen • Einbeziehung des Ziels „Zeit bis zum Ansprechen“, um protokollübergreifende Konsistenz zu erlangen • Untersuchung der Beständigkeit der MRD-Negativität als neues exploratives Ziel hinzugefügt, um protokollübergreifende Konsistenz zu erlangen • Zur MRD-Beurteilung, werden nicht länger Vollblutproben, die mit den Knochenmarkaspiraten erhalten wurden, gesammelt • Überarbeitung der Endpunktdarstellung um Protokollkonsistenz zu erlangen • Überarbeitung der Definition der MRD-Negativität infolge der Anpassung an die IMWG • Textkorrektur, um explorative Endpunkte aufnehmen zu können • Textkorrektur, um den sekundären Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aufnehmen zu können • Klarstellung der Verwendung der gesammelten Vollblutproben • Modifikation der Krankheitsevaluation vor Eintreten der Krankheitsprogression in der Follow-Up-Phase zwecks Übereinstimmung mit den Bewertungszeitpunkten in der Behandlungsphase • Hinzufügung von ± 2 Wochen, um eine flexible Planung für Nachuntersuchungen nach Krankheitsprogression zu ermöglichen • Klarstellung der Besuchszeitpunkte, um eine einheitliche Zeitwahl der Bewertungen sowohl für ECOG als auch für die patientenberichteten Endpunkte zu gewährleisten • Wiedereinsetzung des 2-stündigen Zeitfensters für die Sammlung von PK-Proben vor Infusion von Daratumumab im D-VMP-Arm • Angleichen der Zeitpunkte für Knochenmarkaspiration / Biopsie-Entnahme im Zeitplan im Zuge der mit der neuen MRD-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Richtlinien über alle Daratumumab-Protokolle hinweg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer Liste von Antihistaminika zur Anpassung an Daratumumab-Protokolle. • Klarstellung, dass die Reihenfolge der Verabreichung von Kombinationsmedikamenten nur für Patienten im D-VMP-Arm gilt • Klarstellung, dass die für die VMP-Gabe erforderlichen Kriterien nur für die Zyklen 2-9 gelten. Kleinere Textänderungen zur Anpassung an die Fachinformation von Velcade • Klarstellung, dass der Text in Tabelle 4 nur für auf die Zeit "innerhalb des Zyklus" gilt • Klarstellung der Dosisreduktion für Velcade • Klarstellung des Textes bezüglich der Dosiserhöhung von Melphalan, nachdem die Melphalan-Dosis infolge einer Toxizität reduziert wurde (in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Melphalan-Dosisänderung) • Klarstellung der Toxizitätsrichtlinien für die Gabe von Velcade, Melphalan und Prednison • Klarstellung der Dosisänderungskategorie für Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 • Eine Dosisanpassung für Melphalan bei Thrombozytopenie Grad 3 sollte im nachfolgenden Behandlungszyklus durchgeführt werden • Text-Revision zum Thema Prophylaxe zur Anpassung an die Zulassung von Daratumumab • Klarstellung der Verwendung von Studienmedikation während oder nach einer orthopädischen Notfall-Operation oder Notfall-Strahlentherapie • Klarstellung, um zusätzliche Planungsflexibilität für Nachsorgeuntersuchungen nach Krankheitsprogression zu erreichen und Klarstellung des Follow-Up-Intervalls für Patienten nach Krankheitsprogression • Hervorheben, dass Erhöhungen der freien Leichtketten im Serum oder des FLC-Verhältnis nicht den IMWG-Kriterien für eine Krankheitsprogression bei Patienten mit messbarer Krankheit durch SPEP und / oder UPEP zu Beginn der Studie entsprechen • Einfügen einer Textpassage zur Protokollkonsistenz in Abschnitt 9.1.4 (Ansprechkategorien) • Die Tabelle für die Untersuchung des Knochenmarks wurde modifiziert, um diese an die Daratumumab-Studienprotokolle und an die neuen Richtlinien für die MRD anzupassen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Revision der Zeitpunkte für die Knochenmarksammlung zur Beurteilung der MRD • Klarstellung, wann die Serum-Chemie bestimmt und was zu deren Bestimmung gesammelt werden soll • Ergänzung der Referenz Chapuy 2016 (109) zur Unterstützung der Prozesse zur Beseitigung von Daratumumab IAT-Interferenz • Nur Vitalparameter, die beim Screening erfasst werden oder die mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert sind, werden im elektronischen Prüfbogen dokumentiert • Klarstellung, dass die Studienteilnehmer nicht alle Komponenten der VMP-Therapie abrechnen müssen, wenn nur eine Komponente eine dritte Dosisreduktion aus Toxizitätsgründen erfordert • Neuausrichtung der Testreihenfolge der wichtigsten sekundären Endpunkte für die Kontrolle des akkumulierten Fehlers 1. Art während der zweiten Interimsanalyse • Änderungen gegenüber dem Baseline-Wert können nicht zusammengefasst werden, da Vitalparameter nur im elektronischen Prüfbogen erfasst werden, die beim Screening erfasst werden oder die mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert sind • Aufnahme von Leitlinien für unerwünschte Ereignisse zur Anpassung der Daratumumab-Protokolle • Angleichung von Textpassagen mit vorangegangenen Protokolländerungen <p>Amendment 4/JPN-1 (06.03.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da alle Nebenwirkungen der japanischen Gesundheitsbehörde gemeldet werden müssen, werden die Ausdrücke entfernt, die sich auf die Meldung erwarteter Ereignisse beziehen. <p>Amendment 5 (14.02.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Option für diejenigen Studienteilnehmer des VMP-Armes mit einer vom Sponsor bestätigten Krankheitsprogression, vom Sponsor bereitgestelltes Daratumumab zu erhalten (in jeder nachfolgenden Therapielinie), falls dieses vom Prüfarzt empfohlen wird • Aktualisierung des statistischen Textteils nach positiven Ergebnissen für die zweite Interimsanalyse (die 2. Interimsanalyse dient nun als primäre PFS-Analyse)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung der Anforderung, bis zur bestätigten Krankheitsprogression zu warten, bevor mit der nachfolgenden Myelomtherapie begonnen wird • Klarstellung der Rolle des IDMC bei der Datenprüfung nach der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse • Klarstellung der Untersuchungen zu Pharmakokinetik und der Immunogenität von Daratumumab für den D-VMP-Arm • Klarstellung der quantitativen Immunglobulin-Erhebung • Klarstellung, dass die Erhebung des ECOG-Status und der Patientenberichteten Endpunkte, die in Woche 8 post-PD und in Woche 16 post-PD durchgeführt werden, relativ zum Datum der bestätigten Krankheitsprogression terminiert werden • Für Bestätigungstests Ersatz der Zeitangabe „1-3 Wochen später“ durch „mindestens 1 Tag später“, da in dringenden Fällen eine erneute Untersuchung erforderlich sein kann, aber nicht am selben Tag wie der erste Test durchgeführt werden soll • Klarstellung, dass Zentren das Monitorieren extramedullärer Plasmozytome für das Follow-Up der Krankheitsprogression nach einer CR fortführen sollen • Klarstellung der erforderlichen chemischen Erhebungen am Ende der Behandlung • Klarstellung der Definitionen für Studienende • Klarstellung der Definitionen für den Abschluss einer Behandlung • Angleichung von Textpassagen mit vorangegangenen Protokolländerungen <p>Amendment 6 (26.06.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Text zur Identifizierung einer HBV-Reaktivierung, Prüfung und Verwaltung von Probanden mit dem Potenzial für eine HBV-Reaktivierung wurde hinzugefügt oder geändert. • Klärung des Vorgehens bei Verzögerungen der Behandlung • Zusätzliche Informationen in Bezug auf die Bereitstellung von Daratumumab durch den Sponsor für die Studienteilnehmer des VMP-Armes, die eine nachfolgende Therapie erhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit, in der die Studie durchgeführt wird) 2. Dokumentiertes Multiples Myelom, das die diagnostischen Kriterien (erhöhtes Calcium, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenanomalien gemäß der IMWG-Kriterien) erfüllt (107), monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Vorliegen eines durch Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und messbare sekretorische Erkrankung erhoben durch ein Zentrallabor und definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. IgG-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden b. IgA-, IgD-, IgE-, IgM-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden c. Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis der freien Leichtketten kappa / lambda im Serum) 3. Patienten mit neu diagnostiziertem Multiples Myelom, die als Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen durch <ol style="list-style-type: none"> a. Alter ≥ 65 Jahre b. Alter < 65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, die einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation haben (Überprüfung und Genehmigung durch den Sponsor vor Randomisierung erforderlich) 4. ECOG-PS 0, 1 oder 2 (110) 5. Die klinischen Laborwerte des Patienten müssen vor der Behandlung die folgenden während der Screening-Phase erhobenen Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> a. Hb-Wert $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l; die vorherige Gabe von Bluttransfusionen oder rekombinant humanem Erythropoetin ist zulässig) b. ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Gabe von GCSF ist zulässig) c. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ d. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$)</p> <p>f. Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min, berechnet oder gemessen gemäß lokalem Standard (bei Berechnung: MDRD- oder der CKD-EPI-Formel bevorzugt)</p> <p>g. Korrigiertes Serum-Calcium ≤ 14 mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l)</p> <p>h. Thrombozyten $\geq 70 \times 10^9/l$ für Studienteilnehmer, bei denen < 50 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind, anderenfalls Thrombozyten $> 50 \times 10^9/l$ (Transfusionen sind nicht zulässig, um diese minimale Thrombozytenzahl zu erreichen)</p> <p>6. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder 2 Methoden zuverlässiger Kontrazeption gemäß den Vorgaben zu verwenden</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Screening-Phase 14 Tage vor Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorweisen</p> <p>8. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung von jedem Studienteilnehmer (oder von dessen gesetzlich zulässigem Vertreter), die bescheinigt, dass der Studienteilnehmer den Zweck und die in der Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Der Studienteilnehmer muss weiterhin bereit und in der Lage sein, sich an die im Protokoll festgelegten Verbote und Beschränkungen zu halten</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Patienten mit Diagnose einer primären Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Smoldering Multiplen Myeloms. Eine MGUS ist definiert durch die Anwesenheit von M-Protein < 3 g/dl, Abwesenheit von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz in Folge des M-Proteins, bei Vorliegen eines Anteils Plasmazellen im Knochenmark von ≤ 10 % (104). Ein Smoldering Multiples Myelom ist definiert als asymptomatisches Multiples Myelom ohne</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beeinträchtigung von Gewebe und Organen und ohne Organschäden (104, 105)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Patienten mit Diagnose Morbus Waldenström oder anderen Zuständen, in denen bei fehlender klonaler Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen das IgM M-Protein präsent ist 3. Patienten mit einer vorangegangenen oder aktuellen systemischen Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung des Multiplen Myeloms; eine Ausnahme ist die kurze Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) vor der Behandlung 4. Patienten mit peripherer Neuropathie oder neuropathischen Schmerzen CTCAE-Grad ≥ 2 (NCI CTCAE Version 4) 5. Maligne Vorerkrankungen (außer Multiples Myelom) innerhalb der letzten 3 Jahre vor der Randomisierung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom sowie Basalzellkarzinom der Haut, Karzinom in situ der Zervix, oder maligne Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor der Studie, als geheilt gelten und nur ein minimales Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten 3 Jahre haben) 6. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung 7. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung 8. Hinweis auf klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms 9. Eine der folgenden Beschwerden: <ol style="list-style-type: none"> a. Bekannte COPD mit einem FEV1 < 50 % des erwarteten Normwertes (Ein FEV1-Test ist für Patienten erforderlich, bei denen eine COPD vermutet wird; Patienten mit FEV1 < 50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden) b. Vorliegendes moderates oder schweres Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Patienten mit kontrolliertem intermittierendem Asthma oder kontrolliertem persistierendem milden Asthma können in die Studie eingeschlossen werden) 10. Patienten mit seropositivem HIV-Test, positivem Test für Hepatitis B Oberflächenantigen oder mit einer Historie von Hepatitis C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Patienten mit gleichzeitig auftretenden medizinischen oder psychischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. aktive systemische Infektion, unkontrollierte Diabetes, akute, diffus infiltrative Lungenerkrankungen), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Prüfarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen</p> <p>12. Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt innerhalb von 1 Jahr vor der Randomisierung oder instabile oder unkontrollierte Erkrankung / Störung, die mit der Herzfunktion in Zusammenhang steht oder diese beeinflusst (z. B. instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV) b. unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder klinisch bedeutsame EKG-Anomalien c. 12-Kanal-EKG bei Screening, das eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) >470 ms zeigt <p>13. Patienten mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Bor, Mannitol, Kortikosteroiden, monoklonale Antikörper oder Humanproteine oder deren Hilfsstoffe (vgl. die jeweiligen Packungsbeilagen oder die Investigator's Brochure) oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten</p> <p>14. Patienten mit einer Plasmazell-Leukämie (gemäß WHO-Kriterien: ≥ 20 % Zellen im peripheren Blut mit einer absoluten Plasmazell-Zahl von $\geq 2 \times 10^9/l$) oder POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen)</p> <p>15. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Patienten, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen). Der Patient ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Patienten wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte. Patienten, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen, sind ebenfalls auszuschließen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation eine Schwangerschaft planen. Oder Männer, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation planen ein Kind zu zeugen</p> <p>17. Patienten, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Patienten, die einen Eingriff während der Studienteilnahme planen. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff. Patienten, die einen chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie planen, können eingeschlossen werden</p> <p>18. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfprodukt (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives Medizinprodukt zur Prüfung verwendet haben oder Patienten, die derzeit in einer interventionellen Prüfstudie eingeschlossen sind</p> <p>19. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die die Resorption von oralen Medikamenten signifikant verändern können</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Prüfarztleiter: Maria Victoria Mateos Manteca, Universität Salamanca, Salamanca, Spanien</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Argentinien (3), Australien (6), Belgien (6), Brasilien (6), Bulgarien (7), Deutschland (2), Georgien (3), Griechenland (5), Großbritannien (8), Italien (12), Japan (17), Korea (7), Kroatien (2), Mazedonien (3), Polen (10), Portugal (2), Rumänien (4), Russland (10), Serbien (4), Spanien (18), Tschechien (5), Türkei (7), Ukraine (7), Ungarn (5), USA (3).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlungsphase: Die 1. Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung gegeben</p> <p>D-VMP-Arm: <u>Daratimumab:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 22</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage):</i> 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 +</p> <p><u><i>Bortezomib:</i></u> <i>Zyklus 1 (Länge: 42 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 <i>Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u><i>Melphalan:</i></u> <i>Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage):</i> 9 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u><i>Prednison:</i></u> <i>Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage):</i> 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4</p> <p><i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent eines H1-Blockers ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion) • Dexamethason 20 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (optional) an Tag 1 des 1. Zyklus: Montelukast 10 mg p.o. oder ein Äquivalent ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD-Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide für COPD-Patienten) <p>VMP-Arm:</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4</p> <p>Follow-Up-Phase: Vor Eintritt der Krankheitsprogression: Evaluation der Erkrankung Nach Eintritt der Krankheitsprogression: Erfassung von PFS2, der nachfolgenden Myelomtherapie der Sekundärmalignome, des Gesamtüberlebens (alle 16 Wochen)</p>
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>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate • Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser • Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser • Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR) • Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität) • Gesamtüberleben • PFS2 • Zeit bis zur Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Gesundheitsökonomische Nutzung und Ressourcen-Auslastung • Pharmakokinetik und Immunogenität von Daratumumab • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit VMP in Hochrisikogruppen <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Laborbestimmungen:</p> <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Serum-Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 22 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Daratumumab-Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 3: Tag 1 • Zyklus 6: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis

		<p>Daratumumab-Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Biomarker-Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 2-9: Tag 1 • Zyklus 10+: Tag 1 <p>Vitalzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 <p>Beurteilung des Krankheitsverlaufs: Serum-M-Protein (Elektrophorese), Serum-Immunfixation, 24-Stunden-Urin-M-Protein (Elektrophorese), 24-Stunden-Immunfixation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>Freie Leichtketten im Serum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>Calcium, Albumin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression
--	--	---

		<p>β2-Mikroglobulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung <p>Knochenmarkaspirat/-biopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zur Bestätigung von sCR/CR, zur Beurteilung von MRD und zur Bewertung der Krankheitsprogression <p>Quantitative Bestimmung der Immunglobuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 3: Tag 1 • Zyklus 5: Tag 1 • Zyklus 7: Tag 1 • Zyklus 9: Tag 1 • Zyklus 12: Tag 1 • Danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression <p>Bewertung der Osteolysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Wenn klinisch indiziert <p>Extramedulläres Plasmozytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Wenn möglich alle 6 Wochen durch den Prüfarzt, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch <p>PRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Monate im 1. Jahr (z. B. alle 12 Wochen beginnend mit Zyklus 1 Tag 1), danach alle 6 Monate (z. B. alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression, 8 Wochen und 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression) <p>Erhebungen in der Follow-Up-Phase: Gesamtüberleben, PFS2, Sekundärmalignome, nachfolgende Myelomtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fortlaufende Erhebungen:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation <p>Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendments INT-4 wird das Zielkriterium „Zeit bis zum Ansprechen“ als sekundäres Ziel sowie das Zielkriterium Beständigkeit der MRD-Negativität als exploratives Ziel aufgenommen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme eines medianen PFS für den VMP-Arm von etwa 21 Monaten.</p> <p>Es wird angenommen, dass die Zugabe von Daratumumab das Risiko für die Krankheitsprogression oder für den Tod um 27,6 % reduzieren kann. Das entspricht einem Hazard Ratio (D-VMP vs. VMP) von 0,724, das wiederum einem medianen PFS von 29 Monaten für den D-VMP-Arm entspricht.</p> <p>Um dieses Hazard Ratio bei einer Teststärke von 85 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem α von 0,05 zu erreichen, sind 360 PFS-Ereignisse erforderlich. Bei einer Rekrutierungsphase von 20 Monaten, einer Follow-Up-Phase von 21 Monaten und einer jährlichen Abbruch-Rate von 5 % beträgt die Stichprobe für diese Studie 700 (350 / Studienarm) Teilnehmer.</p> <p>Die Erhebung des Gesamtüberlebens wird fortgesetzt bis 330 Todesfälle eingetreten sind oder bis 5 Jahre nach Randomisierung des letzten eingeschlossenen Studienteilnehmers. Mit einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem α von 0,05 kann so eine Reduktion des Todesrisikos um 27 % (Hazard Ratio 0,73) detektiert werden, wenn zum Ende der Studie 330 Todesfälle beobachtet werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind 2 Interimsanalysen geplant.</p> <p>Die erste Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit zu bewerten. Sie erfolgt, wenn 100 Patienten über</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Die zweite Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit und die Wirksamkeit zu bewerten. Sie erfolgt nach 216 PFS-Ereignissen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungssequenz wird mittels zufälliger permutierter Blöcke erstellt. Es findet eine Stratifizierung statt nach: <ul style="list-style-type: none"> • ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III) • Region (Europa vs. andere) • Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) nicht verblindet e) nicht verblindet f) verblindet (bei computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IWMG Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression. Die Überprüfung aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalysen erfolgt durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Dieses besteht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aus 2 Ärzten und 1 Statistiker, die nicht anderweitig an der Studie beteiligt sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle statistischen Hypothesentests und die 95 %KI werden 2-seitig durchgeführt.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <p>PFS: Die Primärhypothese wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet. Das exakte Signifikanzniveau zur 2. Interimsanalyse wird über die Anzahl der beobachteten Ereignisse mittels der O'Brien-Fleming-α-spending-Funktion ermittelt. Unter der Annahme, dass zur 2. Interimsanalyse 216 PFS-Ereignisse vorliegen, beträgt das zu verwendende α für die Interimsanalyse $\alpha=0,0076$ (2-seitig, 216 PFS-Ereignisse) und für die primäre PFS-Analyse $\alpha=0,0476$ (2-seitig, 360 PFS-Ereignisse). Wenn der beobachtete 2-seitige p-Wert kleiner als der mittels der O'Brien-Fleming-Funktion angegebene p-Wert ist, ist die Überlegenheit von D-VMP im Vergleich zu VMP in Bezug auf das PFS belegt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wenn der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte sequentiell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (106):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtansprechrage 2. Anteil der Patienten mit VGPR oder besser 3. Anteil der Patienten mit CR oder besser 4. Anteil der Patienten mit MRD-Negativität 5. Gesamtüberleben. <p>Die sekundären Endpunkte werden bei der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse getestet. Die primäre PFS-Analyse wird nicht durchgeführt, wenn das Ergebnis für PFS bereits zu der 2. Interimsanalyse positiv ist.</p> <p>Das Signifikanzniveau der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse wird spezifisch für jeden Endpunkt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage, Anteil VGPR oder besser, Anteil CR oder besser, Anteil MRD-Negativität: Es wird erwartet, dass der Anteil an Informationen zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse 80 % beträgt. Die α-spending-Funktion von O'Brien-Fleming,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>implementiert durch die Lan-DeMets-Methode liefert für den Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse $\alpha=0,0244$ (2-seitig) und für den Zeitpunkt der primären PFS-Analyse $\alpha=0,0428$ (2-seitig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Für das Gesamtüberleben wird eine lineare α-spending-Funktion herangezogen, um das α für die 3 Zeitpunkte 2. Interimsanalyse, primäre PFS-Analyse und finale Gesamtüberlebensanalyse zu bestimmen. Das α beträgt für die erste Auswertung des Gesamtüberlebens $\alpha=0,0001$. Wenn z. B. zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung des Gesamtüberlebens 59 % der anvisierten Ereignisse eingetreten sind, beträgt das $\alpha=0,0295$. <p>Wenn die Nullhypothese für einen dieser Endpunkte bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, werden alle oben aufgeführten Endpunkte nicht bis zum nächsten Analysezeitpunkt (z. B. primäre PFS-Analyse) getestet. Wenn die Nullhypothese für einen Endpunkt bei der 2. Interimsanalyse zurückgewiesen wird, wird sie weiterhin zurückgewiesen und zu keinem späteren Zeitpunkt erneut getestet.</p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des PFS für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane PFS mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe darstellt. Der primäre Vergleich der Verteilung des Gesamt-PFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert des stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 18- und 24-Monats-PFS-Raten mit dem zugehörigen 95 % KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt.

		<p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer werden für die folgenden Kategorien für jede Behandlungsgruppe dargestellt: sCR, CR, sCR+CR, VGPR, sCR+CR+VGPR, PR, sCR+CR+VGPR+PR (=ORR), SD, PD, n. a. Das zugehörige exakte 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird angewendet, um den Behandlungsunterschied in der Gesamtansprechrates, dem Anteil an VGPR oder besser und dem Anteil an CR oder besser zu testen. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden berichtet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). • Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR und besser, CR oder besser (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrates • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität (ITT-Population): Der Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Das korrespondierende exakte 95 %-KI wird berichtet. Für jeden Schwellenwert wird die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und das 95 %-KI angegeben. Zur Schätzung, ob die MRD-Negativitätsrate zwischen den zwei Behandlungsgruppen gleich ist, wird der p-Wert aus Fishers exaktem Test verwendet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Zusätzlich wird der Anteil der Studienteilnehmer mit einer MRD-Negativität 12, 18, 24 und 30 Monate nach der ersten Gabe der Studienmedikation bestimmt. • Gesamtüberleben (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des Gesamtüberlebens für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane Gesamtüberleben mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Weiterhin werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 24- und 36-Monats-Gesamtüberlebensraten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von Todesfällen bei der 2. Interimsanalyse wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-rank-Test verglichen. Es wird der p-Wert des unstratifizierten Log-rank-Test berichtet. Das Hazard Ratio und das korrespondierende 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet.</p> <p>Wenn die Nullhypothese für das Gesamtüberleben bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, wird für das Gesamtüberleben bei der primären PFS-Analyse (360 PFS-Ereignisse) das α durch eine lineare α-spending-Funktion basierend auf der Anzahl der beobachteten Todesfälle zu diesem Zeitpunkt bestimmt ($\alpha=0,05 \cdot \text{Anzahl beobachteter Todesfälle} / \text{Anzahl der geplanten Todesfälle}$ (330) bei der finalen Gesamtüberlebens-Analyse)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS2: siehe PFS • Zeit bis zur Krankheitsprogression: siehe PFS • Zeit bis zum Ansprechen: Für Studienteilnehmer mit einem bestätigten Ansprechen werden deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, SD, Median und Spannweite) bereitgestellt, um die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis VGPR oder besser und die Zeit bis CR oder besser zusammenzufassen. • Dauer des Ansprechens: Es ist kein formaler statistischer Vergleich der Dauer des Ansprechens zwischen den beiden Behandlungsarmen geplant. Die Analyse der Dauer des Ansprechens basiert auf den Ergebnissen von Studienteilnehmern, die ein bestätigtes Ansprechen PR oder besser erreicht haben. Die mediane Dauer des Ansprechens und das zugehörige 95 %-KI werden nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="826 286 1394 768"> <p>• Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird angewendet, um die Verteilung für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie abzuschätzen. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie mit dem zugehörigen 95 %-KI werden tabellarisch dargestellt. Zusätzlich wird eine Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie aufgetragen. Das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-KI werden stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einzige erklärende Variable erhalten. Für den Vergleich der Behandlungen wird ein stratifizierter Log-rank-Test durchgeführt.</p> <li data-bbox="826 779 1394 1998"> <p>• Funktionsstatus und Wohlbefinden (ITT-Population): Es werden die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L verwendet. Zu jedem Messzeitpunkt werden die Rücklaufquoten des jeweiligen Instruments basierend auf der erwarteten Anzahl ermittelt. Die Änderung zum Baseline-Wert wird für jede Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt deskriptiv beschrieben. Ein Liniendiagramm des Mittelwerts über die Zeit mit Standardfehler wird für jede Behandlungsgruppe angezeigt. Ein Mixed-Effects-Modell mit wiederholter Messungs-Analyse wird durchgeführt, um die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem Zeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen. In die Analyse einbezogen werden Studienteilnehmer, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorliegen. Die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wird in ein Mixed-Effects-Modell eingegeben, das Studienteilnehmer als Zufallseffekt und den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit in Monaten, die Behandlung-Zeit-Interaktion und die Stratifizierungsfaktoren als Fixed-Effects betrachtet. Es wird ein verteilungsbasiertes Verfahren verwendet, um die Verbesserung / Verschlechterung in Punkten zu definieren, d. h. die Hälfte der Standardabweichung des aus beiden Behandlungsgruppen kombinierten Mittelwertes vom Baseline-Wert. Die Zeit bis zur Verbesserung wird unter Verwendung deskriptiver Statistiken wie Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite zusammengefasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Hazard Ratio für D-VMP im Vergleich zu VMP</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und das damit verbundene 95 %-KI wird basierend auf dem stratifizierten Cox Proportional Hazard Modell durch den Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung berechnet. Der Tod infolge des Fortschreitens der Krankheit wird als Verschlechterung angesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population): Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen hämatologischen und chemischen Labortests.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre • Rasse: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: >60 ml/min, ≤60 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Europa, andere. • ISS: I, II, III • MM-Typ: IgG, Nicht-IgG • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko • ECOG-Performance Status: 0, ≥1 <p>Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 Jahre, 65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre • Rasse: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: <30 ml/min, 30 bis <60 ml/min, 60 bis 90 ml/min, ≥90 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Europa, andere
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>1. Datenschnitt (12.06.2017)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-VMP:n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>2. Datenschnitt (12.10.2017)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-VMP:n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>3. Datenschnitt (12.06.2018)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-VMP:n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>4. Datenschnitt (24.06.2019)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-VMP:n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>1. Datenschnitt (12.06.2017)</p> <p>b) Randomisiert wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>c) Nicht behandelt wurden: D-VMP: n=4 VMP: n=2</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>d) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=100 (Z1-9: 67, Z10+: 33) VMP: n=117</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=53 (Z1-9: 23, Z10+: 30) VMP: n=47</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=17 (Z1-9: 17, Z10+: 0) VMP: n=33</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=13 (Z1-9: 11, Z10+: 2) VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=11 (Z1-9: 10, Z10+: 1) VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=2 (Z1-9: 2, Z10+: 0) VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7</p> <p>vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1</p> <p>2. Datenschnitt (12.10.2017)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>a) Nicht behandelt wurden: D-VMP: n=4 VMP: n=2</p> <p>b) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=117 (Z1-9: 67, Z10+: 50) VMP: n=118</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=66 (Z1-9: 23, Z10+: 43) VMP: n=47</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=19 (Z1-9: 17, Z10+: 2) VMP: n=34</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=14 (Z1-9: 11, Z10+: 3) VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=11 (Z1-9: 10, Z10+: 1) VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=3 (Z1-9: 2, Z10+: 1) VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1</p> <p>3. Datenschnitt (12.06.2018)</p> <p>b) Randomisiert wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>c) Nicht behandelt wurden: D-VMP: n=4 VMP: n=2</p> <p>d) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=152 (Z1-9: 68, Z10+: 84) VMP: n=118</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=92 (Z1-9: 23, Z10+: 69) VMP: n=47</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=23 (Z1-9: 18, Z10+: 5) VMP: n=34</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=18 (Z1-9: 11, Z10+: 7) VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=12 (Z1-9: 10, Z10+: 2) VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=3 (Z1-9: 2, Z10+: 1) VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7</p> <p>vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1</p> <p>4. Datenschnitt (24.06.2019)</p> <p>c) Randomisiert wurden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>e) Nicht behandelt wurden: D-VMP: n=4 VMP: n=2</p> <p>f) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=200 VMP: n=118</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=128 VMP: n=47</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=25 VMP: n=34</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=21</p>

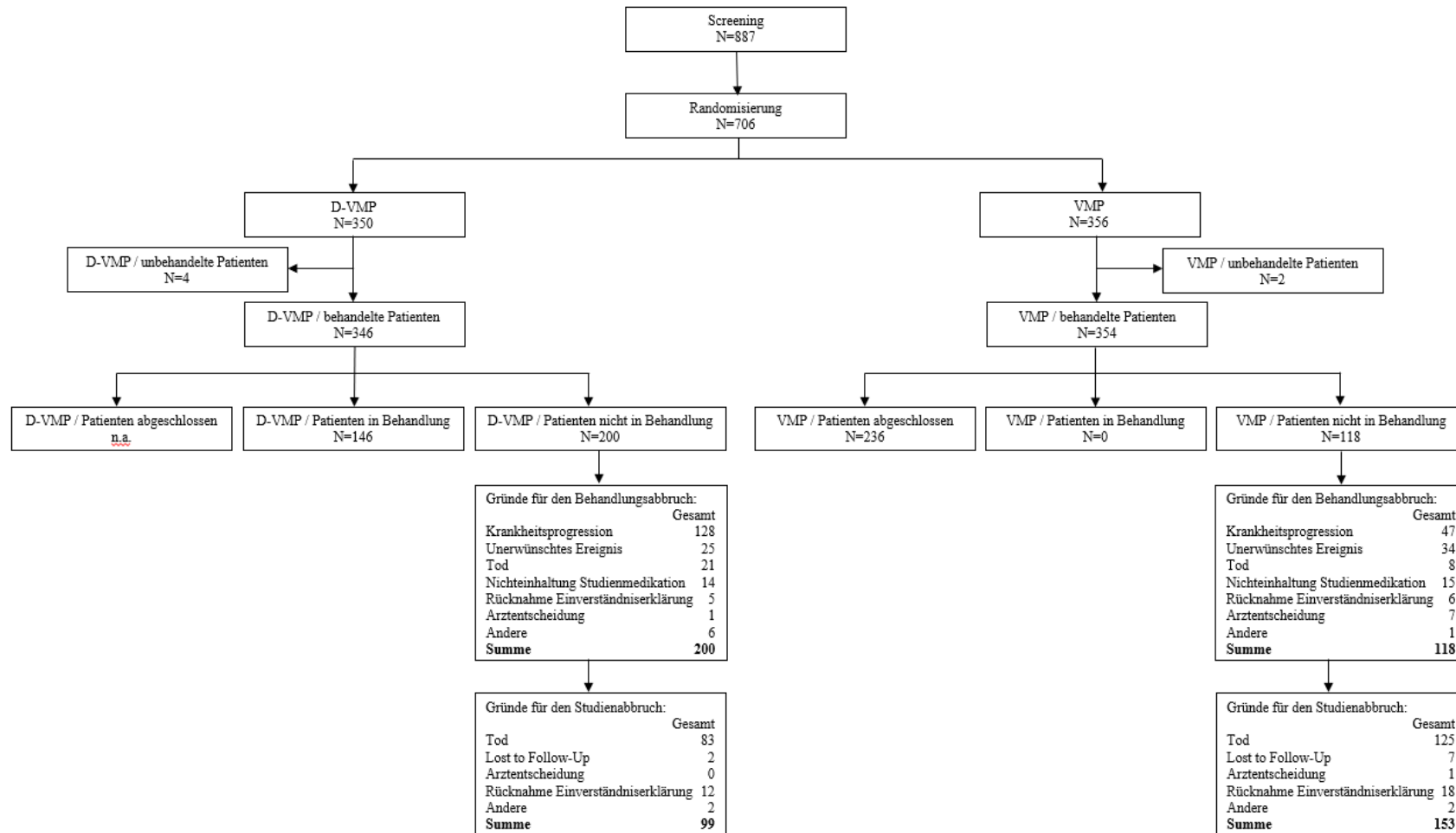
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=14 VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=5 VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=1 VMP: n=7</p> <p>vii. Andere: D-VMP: n=6 VMP: n=1</p> <p>g) Abbruch der Studie: D-VMP: n=99 VMP: n=153</p> <p>i. Tod: D-VMP: n=83 VMP: n=125</p> <p>ii. Lost to Follow-Up: D-VMP: n=2 VMP: n=7</p> <p>iii. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 VMP: n=1</p> <p>iv. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=12 VMP: n=18</p> <p>v. Andere: D-VMP: n=2 VMP: n=2</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 09.02.2015 (erster randomisierter Patient)</p> <p>1. Interimsanalyse: nachdem 100 Studienteilnehmer über 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Studie verlassen haben</p> <p>1. Datenschnitt (2. Interimsanalyse): 12.06.2017</p> <p>2. Datenschnitt (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt): 12.10.2017</p> <p>3. Datenschnitt (1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt): 12.06.2018</p> <p>4. Datenschnitt (3. Interimsanalyse): 24.06.2019</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum</p> <p>1. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 16,89 Monate (0,1; 26,0)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>VMP-Arm: 16,23 Monate (0,1; 28,1) Gesamt: 16,49 Monate (0,1; 28,1)</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 20,37 Monate (0,0; 30,2) VMP-Arm: 20,01 Monate (0,1; 32,1) Gesamt: 20,14 Monate (0,0; 32,1)</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 3. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 27,96 Monate (0,0; 37,6) VMP-Arm: 27,43 Monate (0,1; 39,2) Gesamt: 27,79 Monate (0,0; 39,2)</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 4. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VMP-Arm: 40,28 Monate VMP-Arm: 39,62 Monate Gesamt: 40,08 Monate</p> <p>PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VMP-Arm: 30,85 Monate VMP-Arm: 17,15 Monate Gesamt: 21,60 Monate</p> <p>PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VMP-Arm: 31,03 Monate VMP-Arm: 17,25 Monate Gesamt: 21,65 Monate</p> <p>Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VMP-Arm: 34,02 Monate VMP-Arm: 12,95 Monate Gesamt: 13,13 Monate</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D: Daratumumab; dl: Deziliter; d. h.: das heißt; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); Hb: Hämoglobin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IAT: indirekter Antiglobulin-Test (indirect Antiglobulin Test); IB: Investigator's Brochure; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance); MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; n. a.: nicht angegeben; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); p.o.: per os; QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vgl.: vergleiche; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); Z: Zyklus; z. B.: zum Beispiel.</p>		

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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; N: Anzahl Patienten in der Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Abbildung 4-479: Flowchart zur Studie ALCYONE (4. Datenschnitt: 3. Interimsanalyse 24.06.2019, Safety-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: MAIA (54767414MMY3008)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414MMY3008 (71)	A
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3008 (102)	B
Studienbericht 54767414MMY3008 (1. Datenschnitt: 24.09.2018) (2) Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3008 (2. Datenschnitt: 10.06.2019) (83)	C
clinicaltrials.gov NCT02252172 (80) WHO ICTRP (81) EU-CTR EudraCT (82)	D
Facon et al. (79)	E

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:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

In der Studie MAIA wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

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:

A, B, C, D

Es wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie MAIA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie MAIA für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie MAIA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie MAIA für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie MAIA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist in der Studie MAIA transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

In der Studie MAIA wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen

Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie MAIA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie MAIA für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie MAIA auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie MAIA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie MAIA transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie MAIA ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie MAIA ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt

des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der

Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, EBei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie MAIA (2) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % $((368-342)/368)$, für den Rd-Arm 18,7 % $((369-300)/369)$. Diese Abweichung übersteigt die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (73) zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie MAIA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie MAIA (2) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,7 % ((369-300)/369). Diese Abweichung übersteigt die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie MAIA (73) zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie MAIA adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,7 % ((369-300)/369). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie MAIA nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie MAIA für den D-Rd-Arm 7,1 % ((368-342)/368), für den Rd-Arm 18,7 % ((369-300)/369). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie MAIA nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern

ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MAIA aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MAIA daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: MRD-Negativitätsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie MAIA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie MAIA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen

Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist in der Studie MAIA das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie MAIA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-61 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-61 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 93,8 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 93,8 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 24 unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 307 Studienteilnehmer (83,2 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 stets oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 42 unterhalb von 70 % zu fallen. Auch nach Krankheitsprogression bleibt die Rücklaufquote im D-Rd-Arm oberhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 24 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 312 Studienteilnehmer (84,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D VAS sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,65 Monate, Rd: 16,85 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 27,75 Monate, Rd: 21,45 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %.). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EQ-5D VAS nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-61 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-61 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-62 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 93,8 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 93,8 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 24 unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 307 Studienteilnehmer (83,2 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 stets oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 42 unterhalb von 70 % zu fallen. Auch nach Krankheitsprogression bleibt die Rücklaufquote im D-Rd-Arm oberhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,8 % im D-Rd-Arm, 94,0 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 24 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 328 Studienteilnehmer (89,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 312 Studienteilnehmer (84,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D VAS sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,65 Monate, Rd: 16,85 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 27,75 Monate, Rd: 21,45 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %,). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EQ-5D VAS nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensurierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor. In der Gesamtschau ist das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie MAIA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie MAIA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). In beiden Therapiermen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 310 Studienteilnehmer (84,0 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote oberhalb von 70 %, im Rd-Arm sinkt die Rücklaufquote zu diesem Zeitpunkt unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate,) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd:

21,68 Monate, Rd: 17,25 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 28,16 Monate, Rd: 21,85 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EORTC QLQ-C30 nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie MAIA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 310 Studienteilnehmer (84,0 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote oberhalb von 70 %, im Rd-Arm sinkt die Rücklaufquote zu diesem Zeitpunkt unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate,) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,68 Monate, Rd: 17,25 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 28,16 Monate, Rd: 21,85 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EORTC QLQ-C30 nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensurierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie MAIA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie MAIA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der

Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 310 Studienteilnehmer (84,0 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote oberhalb von 70 %, im Rd-Arm sinkt die Rücklaufquote zu diesem Zeitpunkt unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate,) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,68 Monate, Rd: 17,25 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 28,16 Monate, Rd: 21,85 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: $53/118=44,9\%$, Rd: $87/207=42,0\%$, 2. Datenschnitt: D-Rd: $71/143=49,7\%$, Rd: $99/233=42,5\%$). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EORTC QLQ-C30 nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte

Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie MAIA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie MAIA für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-68 und für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-69 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). In beiden Therapiearmen ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 36 ebenfalls sehr hoch (89,7 % im D-Rd-Arm, 84,6 % im Rd-Arm). Erst nach Krankheitsprogression liegt der Wert für die Rücklaufquote in beiden Armen unterhalb von 70 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,3 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 310 Studienteilnehmer (84,0 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm ist die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 42 stets oberhalb von 70 %. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 oberhalb von 70 %. Nach Krankheitsprogression bleibt im D-Rd-Arm die Rücklaufquote oberhalb von 70 %, im Rd-Arm sinkt die Rücklaufquote zu diesem Zeitpunkt unterhalb von 70 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population

ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,2 % im D-Rd-Arm, 94,6 % im Rd-Arm). Im D-Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 30 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Rd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 2. Datenschnitt ist im D-Rd-Arm für 332 Studienteilnehmer (90,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Rd-Arm ist dieses für 315 Studienteilnehmer (85,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate,) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 21,68 Monate, Rd: 17,25 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 28,16 Monate, Rd: 21,85 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %.). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EORTC QLQ-C30 nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Dennoch kann eine potenziell informierte Zensurierung nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie MAIA vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der Studie MAIA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist in der Studie MAIA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie MAIA für den D-Rd-Arm 1,09 % ((368-364)/368), für den Rd-Arm 1,08 % ((369-365)/369). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein **Jegliche UE**

ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**

ja nein **Schwerwiegende UE**

ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie MAIA unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,48 Monate, Rd: 21,82 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,69 Monate, Rd: 23,52 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Auftreten der Unerwünschten Ereignisse nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Sowohl im D-Rd-Arm als auch im Rd-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (1. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,2 %; 2. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,2 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko.

Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-Rd-Arm 90,4 % und im Rd-Arm 83,0 % der Studienteilnehmer auf, zum 2. Datenschnitt im D-Rd-Arm 92,3 % und im Rd-Arm 86,3 % der Studienteilnehmer. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 10 % bzw. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko.

Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (1. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 62,9 %, Rd-Arm: 62,7 %; 2. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 68,1 %, Rd-Arm: 67,7 %), dennoch ist auch hier weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden. Somit liegen keine sonstigen verzerrenden Effekte für die Studie MAIA vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MAIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten

Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie MAIA für den D-Rd-Arm 1,09 % ((368-364)/368), für den Rd-Arm 1,08 % ((369-365)/369). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie MAIA unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,28 Monate, Rd: 21,26 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,39 Monate, Rd: 22,57 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Rd: 25,48 Monate, Rd: 21,82 Monate, 2. Datenschnitt: D-Rd: 32,69 Monate, Rd: 23,52 Monate). In beiden Armen ist die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-477 und Abbildung 4-478, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 1. Datenschnitt: D-Rd: 53/118=44,9 %, Rd: 87/207=42,0 %, 2. Datenschnitt: D-Rd: 71/143=49,7 %, Rd: 99/233=42,5 %). Zwar treten diese im Rd-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-Rd-Arm (medianes PFS: 1. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 31,87 Monate [28,95; NA]; 2. Datenschnitt: D-Rd: NA [NA; NA]; Rd: 33,84 Monate [28,95; 39,23]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Auftreten der Unerwünschten Ereignisse nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im Rd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Sowohl im D-Rd-Arm als auch im Rd-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (1. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,2 %; 2. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 100,0 %, Rd-Arm: 99,2 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-Rd-Arm 90,4 % und im Rd-Arm 83,0 % der Studienteilnehmer auf, zum 2. Datenschnitt im D-Rd-Arm 92,3 % und im Rd-Arm 86,3 % der Studienteilnehmer. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 10 % bzw. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (1. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 62,9 %, Rd-Arm: 62,7 %; 2. Datenschnitt: D-Rd-Arm: 68,1 %, Rd-Arm: 67,7 %), dennoch ist auch hier weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine

potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden. Somit liegen keine sonstigen verzerrenden Effekte für die Studie MAIA vor.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie MAIA für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: ALCYONE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414MMY3007 (95)	A
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3007 (103)	B
Studienbericht 54767414MMY3007 (1. Datenschnitt (2. Interimsanalyse): 12.06.2017) (49) 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007 (2. Datenschnitt: 12.10.2017) (84) Dokument zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007 (3. Datenschnitt: 12.06.2018) (85) Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007 (4. Datenschnitt (3. Interimsanalyse): 24.06.2019) (86)	C
clinicaltrials.gov NCT02195479 (91) WHO ICTRP NCT02195479, JPRN-JapicCTI-163124 (87, 90) EU-CTR EudraCT 2014-002272-88 (92) AMIS EudraCT 2014-002272-88 (88, 89) Internetseite des G-BA Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403 (99)	D
Mateos et al. 2018 (93), Mateos et al. 2019 (94)	E

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:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

In der Studie ALCYONE wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ALCYONE nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie ALCYONE für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ALCYONE nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie ALCYONE für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ALCYONE keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist in der Studie ALCYONE transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

In der Studie ALCYONE wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ALCYONE nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie ALCYONE für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie ALCYONE auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ALCYONE keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie ALCYONE transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ALCYONE ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, EBei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ALCYONE (49) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie ALCYONE für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichung übersteigt die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ALCYONE (74) zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie ALCYONE adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ALCYONE (49) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie ALCYONE für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichung übersteigt die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zu der Studie ALCYONE (74) zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Studie ALCYONE adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie ALCYONE für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (17-19) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie ALCYONE für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie ALCYONE aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie ALCYONE daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: MRD-Negativitätsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation

der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist in der Studie ALCYONE das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie *ALCYONE* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EQ-5D-5L* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie *ALCYONE* für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-63 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EQ-5D-5L* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie *ALCYONE* für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-63 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ-5D-5L* zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote im VMP-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ-5D-5L* zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 291 Studienteilnehmer (83,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EQ-5D-5L* vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 279 Studienteilnehmer (78,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument *EQ-5D VAS* im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 30,85 Monate, VMP: 17,15 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie *ALCYONE* vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-63 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-63 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote im VMP-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 291 Studienteilnehmer (83,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 279 Studienteilnehmer (78,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D VAS im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 30,85 Monate, VMP: 17,15 Monate). Die kürzere mediane

Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie ALCYONE als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 292 Studienteilnehmer (83,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 280 Studienteilnehmer (78,7 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 31,03 Monate, VMP: 17,25 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit dem im

VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 292 Studienteilnehmer (83,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EORTC QLQ-C30* vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 280 Studienteilnehmer (78,7 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 31,03 Monate, VMP: 17,25 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie ALCYONE als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 bei der Ableitung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 bei der Ableitung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ALCYONE dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 292 Studienteilnehmer (83,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EORTC QLQ-C30* vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 280 Studienteilnehmer (78,7 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 31,03 Monate, VMP: 17,25 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 bei der Ableitung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 4. Datenschnitt in der Tabelle 4-70 bei der Ableitung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ALCYONE dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 24 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 30 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum 4. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 292 Studienteilnehmer (83,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 280 Studienteilnehmer (78,7 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % (D-VMP-Arm) bzw. knapp unter 80 % (VMP-Arm) der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 4. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate). Während D-VMP bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VMP über 9 Zyklen. Demzufolge sind auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EORTC QLQ-C30 im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 31,03 Monate, VMP: 17,25 Monate). Die kürzere mediane Nachbeobachtungsdauer ist zum einen dem Umstand der kürzeren Behandlungsdauer geschuldet. Zum anderen kann sie aber auch Ausdruck der Krankheitsprogression sein. Diese ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression zum 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %) und tritt im VMP-Arm jedoch zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]). Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen. Eine potenziell informierte Zensurierung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der Studie ALCYONE als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ALCYONE für den D-VMP-Arm 1,14 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,56 % ((356-354)/359). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein **Jegliche UE**

ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**

ja nein **Schwerwiegende UE**

ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensurierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie ALCYONE unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte sind im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 34,02 Monate, VMP: 12,95 Monate). Dieses ist damit begründet, dass im D-VMP-Arm die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt ist, wohingegen die Behandlungsdauer im VMP-Arm maximal 9 Zyklen beträgt. Zum 4. Datenschnitt haben 67 % (236/354) der Studienteilnehmer im VMP-Arm die Therapie abgeschlossen. Dieses kann an der kürzeren Behandlungsdauer liegen. Die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können aber auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %). Zwar treten diese im VMP-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Auftreten der Unerwünschten Ereignisse nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Sowohl im D-VMP-Arm als auch im VMP-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (4. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 97,4 %, VMP-Arm: 96,6 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 4. Datenschnitt im D-VMP-Arm 81,2 % und im VMP-Arm 78,0 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (4. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 48,0 %, VMP-Arm: 32,5 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ALCYONE für den D-VMP-Arm 1,14 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,56 % ((356-354)/359). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie ALCYONE unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen (4. Datenschnitt: D-VMP: 33,02 Monate, VMP: 11,99 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte sind im gleichen Maß unterschiedlich (4. Datenschnitt: D-VMP: 34,02 Monate, VMP: 12,95 Monate). Dieses ist damit begründet, dass im D-VMP-Arm die Behandlungsdauer an das Auftreten einer Krankheitsprogression gekoppelt ist, wohingegen die Behandlungsdauer im VMP-Arm maximal 9 Zyklen beträgt. Zum 4. Datenschnitt haben 67 % (236/354) der Studienteilnehmer im VMP-Arm die Therapie abgeschlossen. Dieses kann an der kürzeren Behandlungsdauer liegen. Die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können aber auch Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Krankheitsprogression ist in beiden Studienarmen der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung (siehe Abbildung 4-479, Abbruch wegen Krankheitsprogression: 4. Datenschnitt: D-VMP: 128/200=64,0 %, VMP: 47/118=39,8 %). Zwar treten diese im VMP-Arm zu einem früheren Zeitpunkt auf als im D-VMP-Arm (medianes PFS: 4. Datenschnitt: D-VMP: 36,40 [32,13; 45,90]; VMP: 19,29 Monate [17,97; 20,40]), jedoch ist für einen hinreichend großen Anteil der Studienteilnehmer die Behandlungsdauer und die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Auftreten der Unerwünschten Ereignisse nicht unmittelbar mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression verknüpft. Daher können die Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VMP-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen oder Todesfällen zusammenhängen, müssen es aber nicht. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Sowohl im D-VMP-Arm als auch im VMP-Arm haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (4. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 97,4 %, VMP-Arm: 96,6 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 4. Datenschnitt im D-VMP-Arm 81,2 % und im VMP-Arm 78,0 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener

auf (4. Datenschnitt: D-VMP-Arm: 48,0 %, VMP-Arm: 32,5 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* vor.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie ALCYONE für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* infolge informierter Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

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: Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen

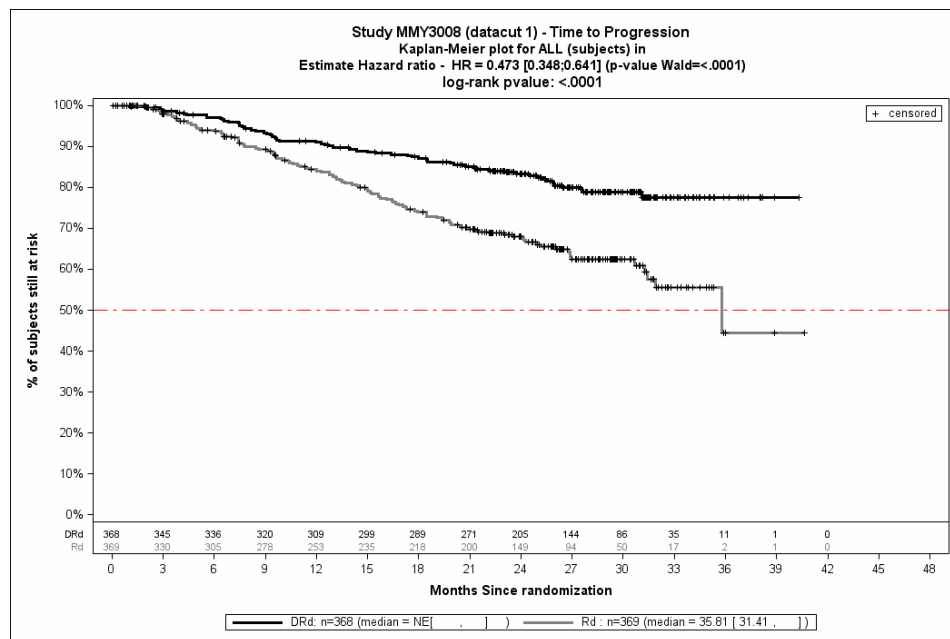
In diesem Anhang finden sich die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu denjenigen Endpunkten, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (Studie MAIA und Studie ALCYONE: *Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens*). Weiterhin sind hier die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu den patientenberichteten Endpunkten mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) aufgeführt.

Studie MAIA

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

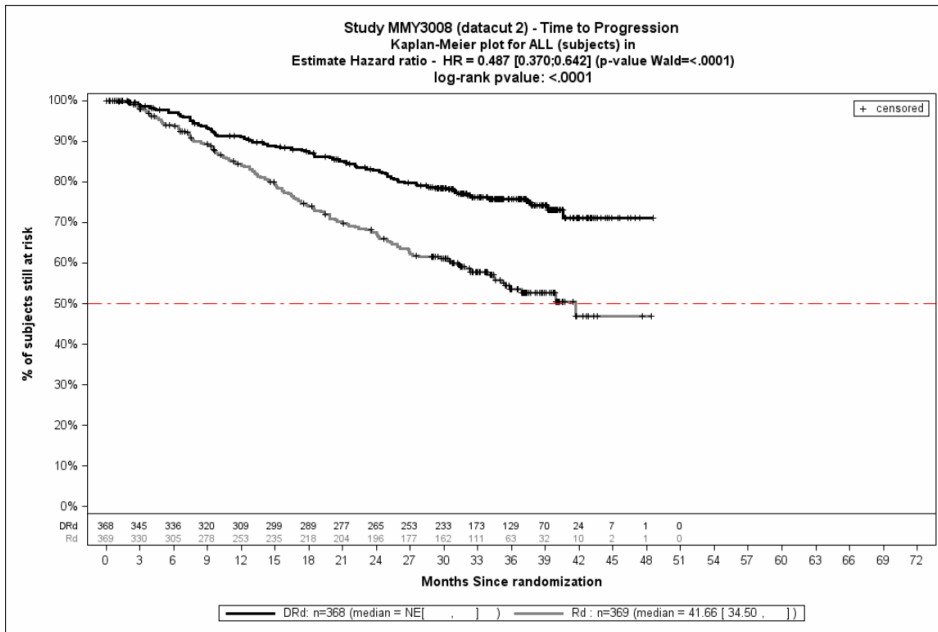
ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

1. Datenschnitt



Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Abbildung GEFTTP02 (2), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt

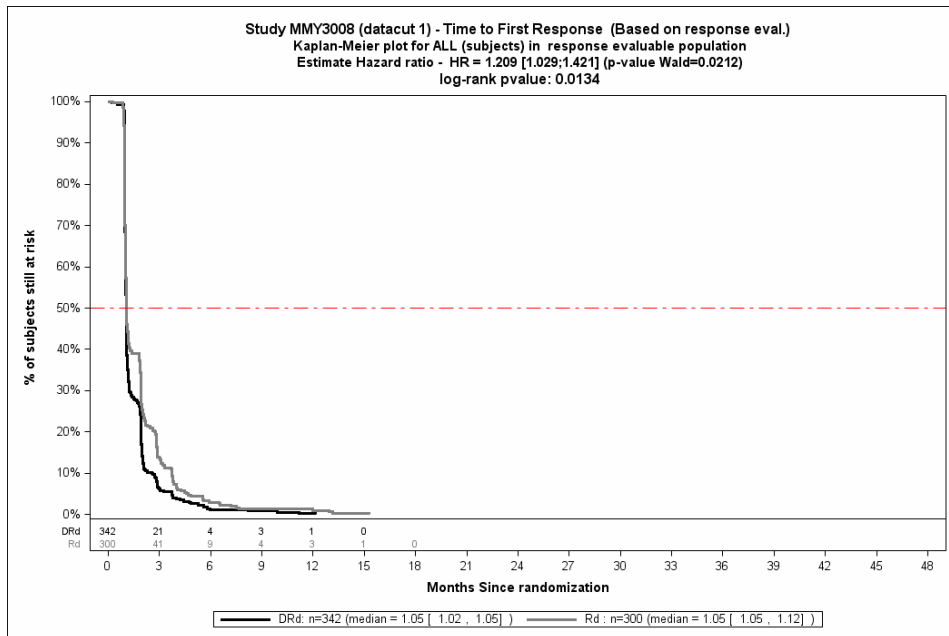


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

Morbidität - Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

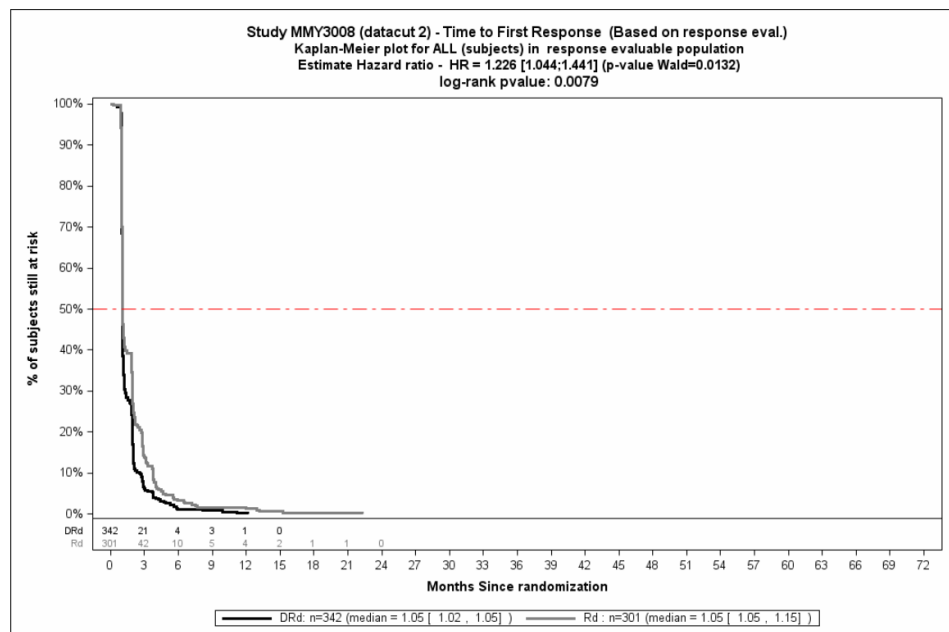
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

1. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

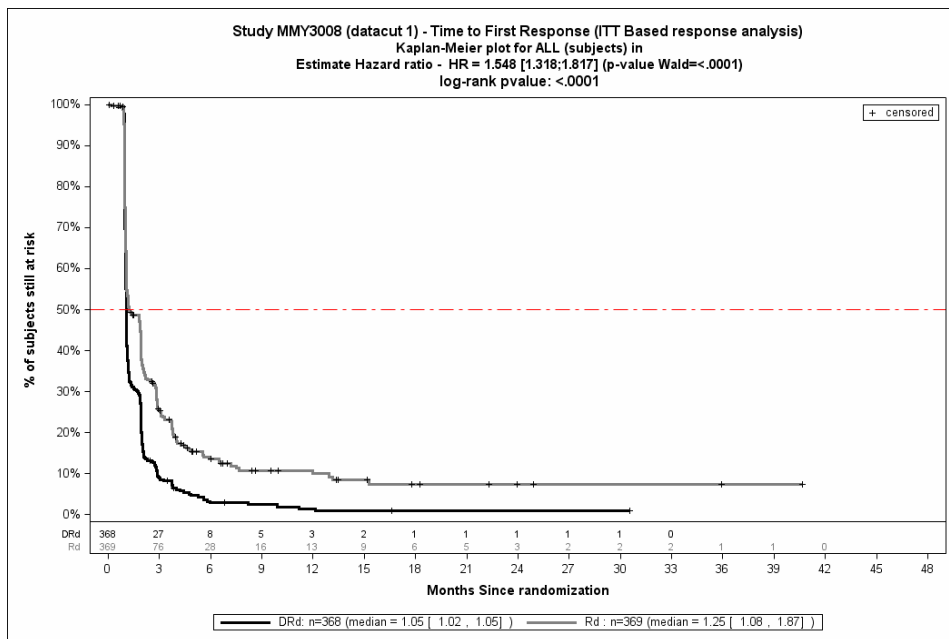
2. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

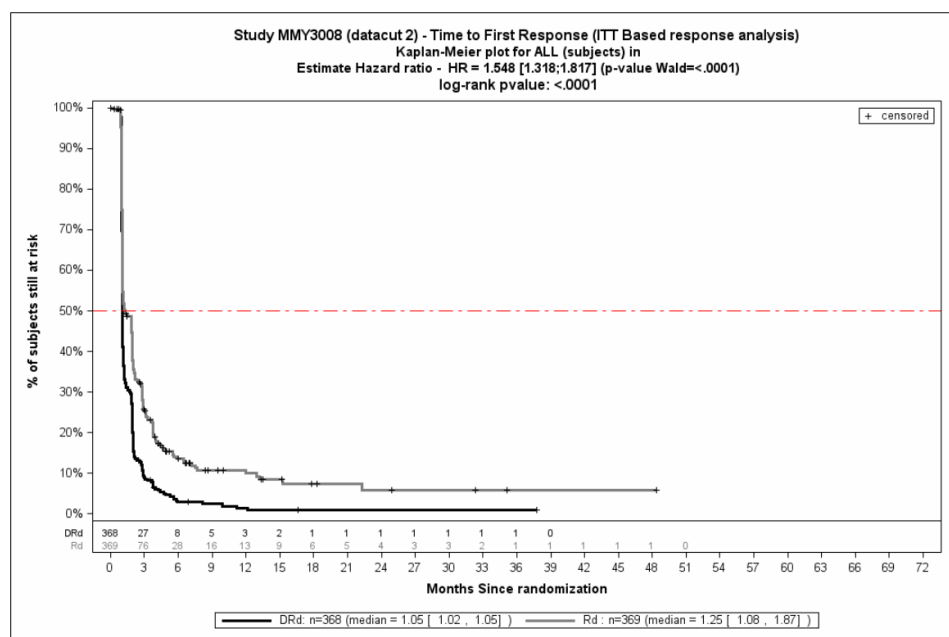
ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

1. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt

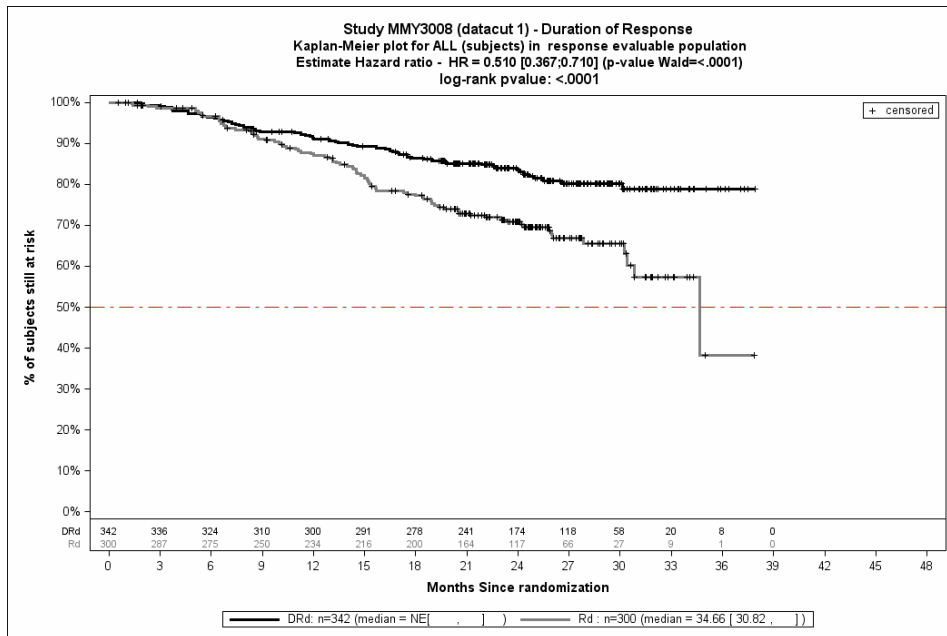


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

Morbidität – Dauer des Ansprechens RCT

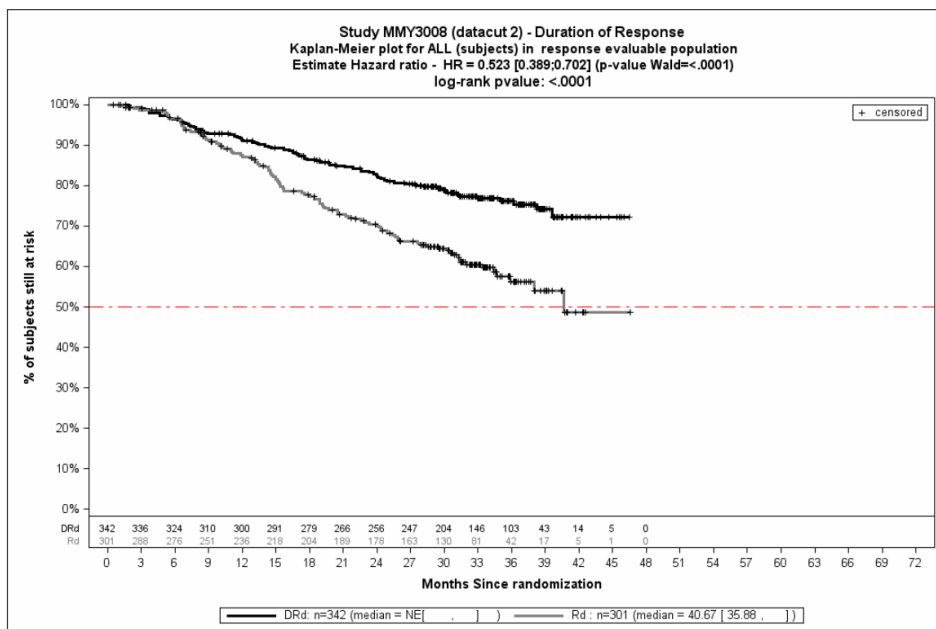
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

1. Datenschnitt



Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Abbildung GEFDOR01 (2); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt

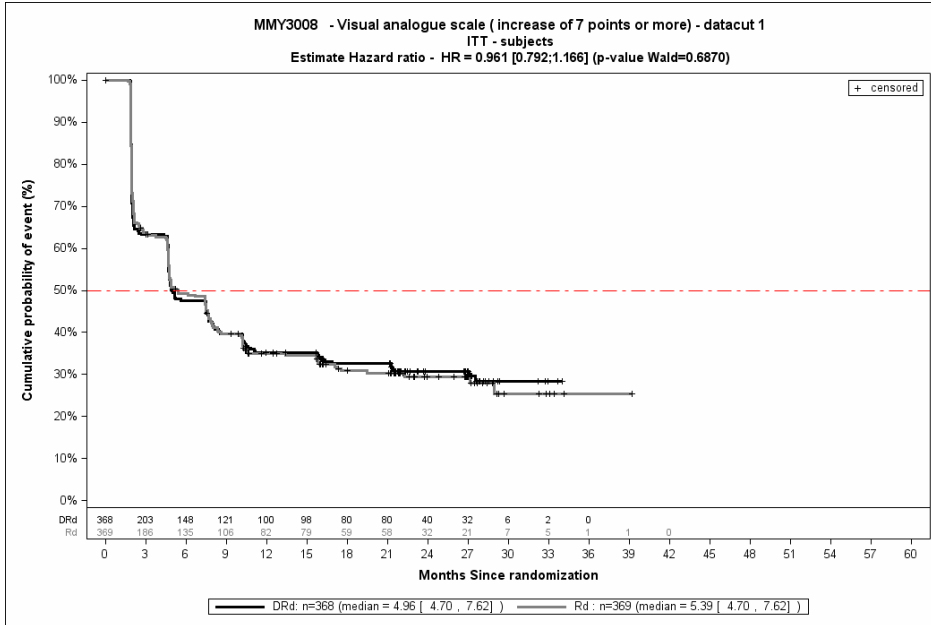


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

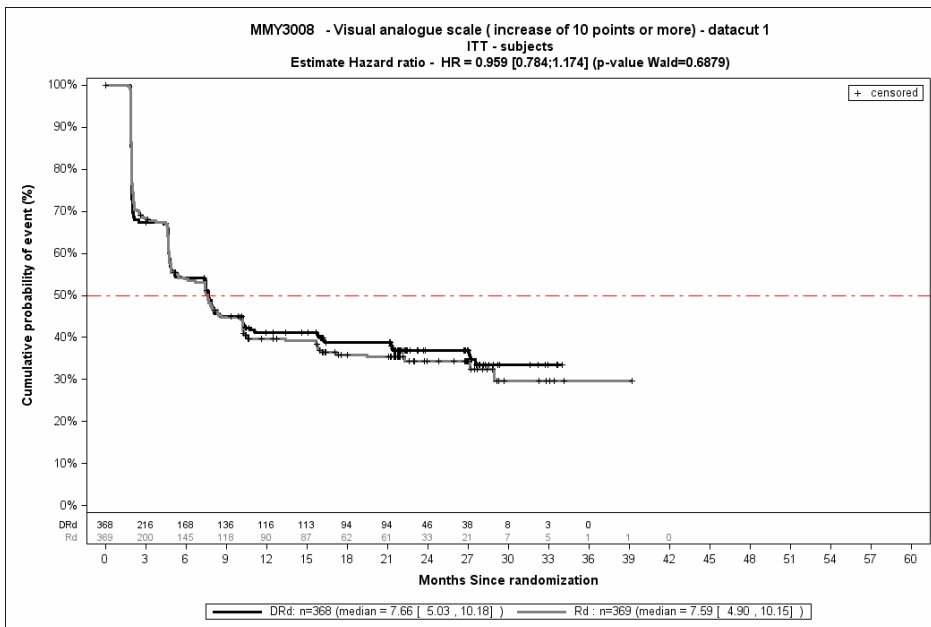
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 7



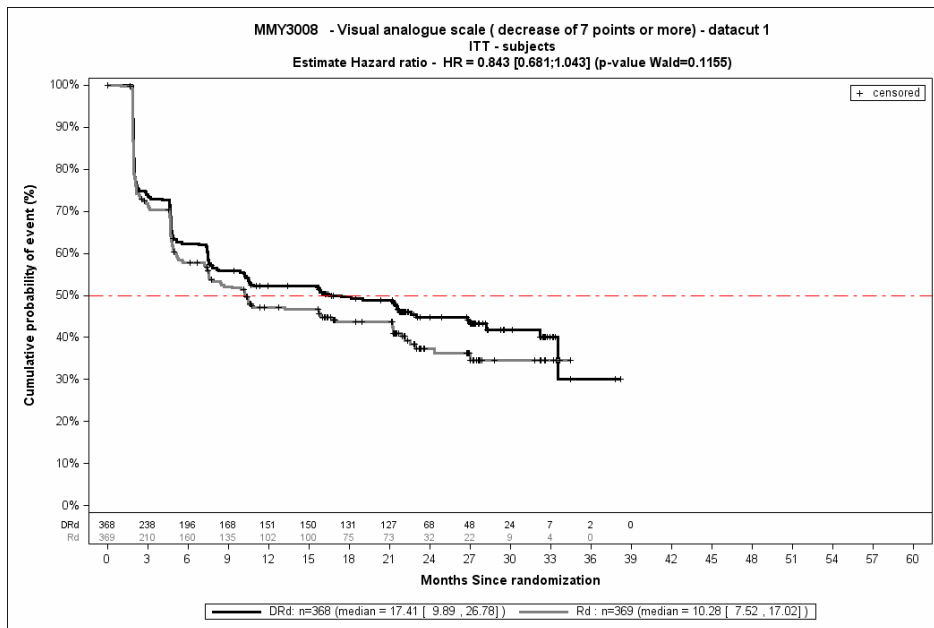
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10



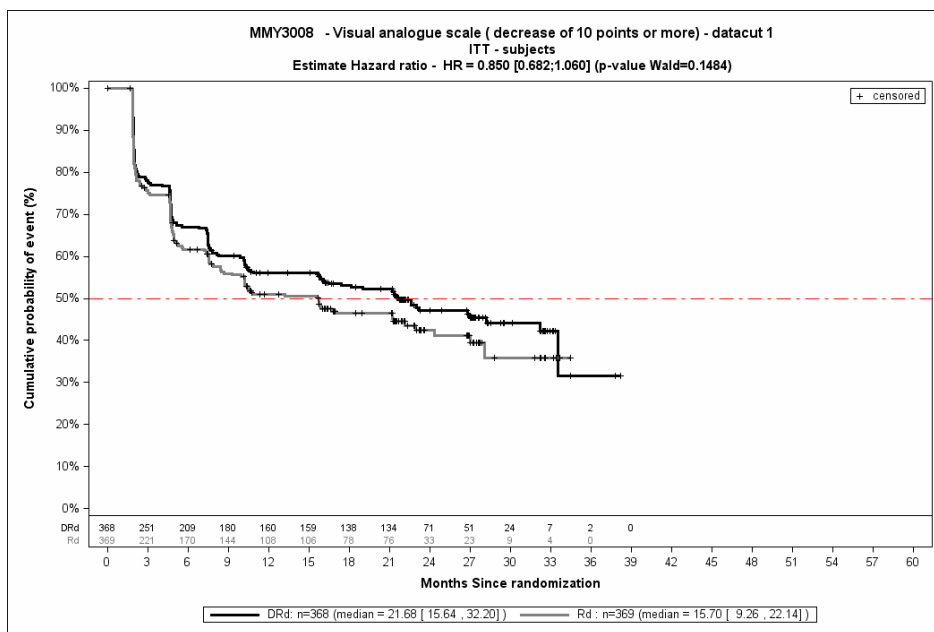
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 7



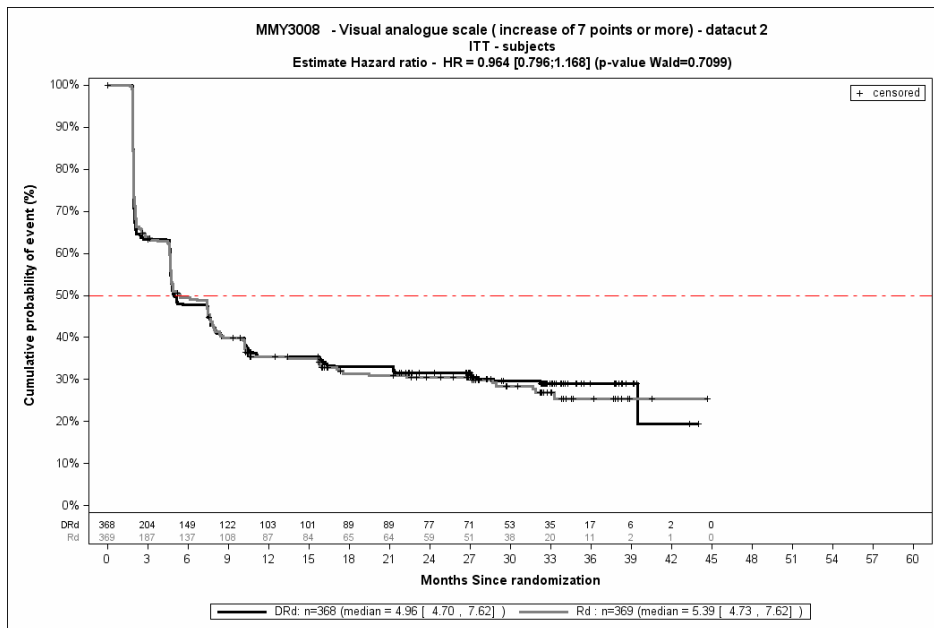
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10



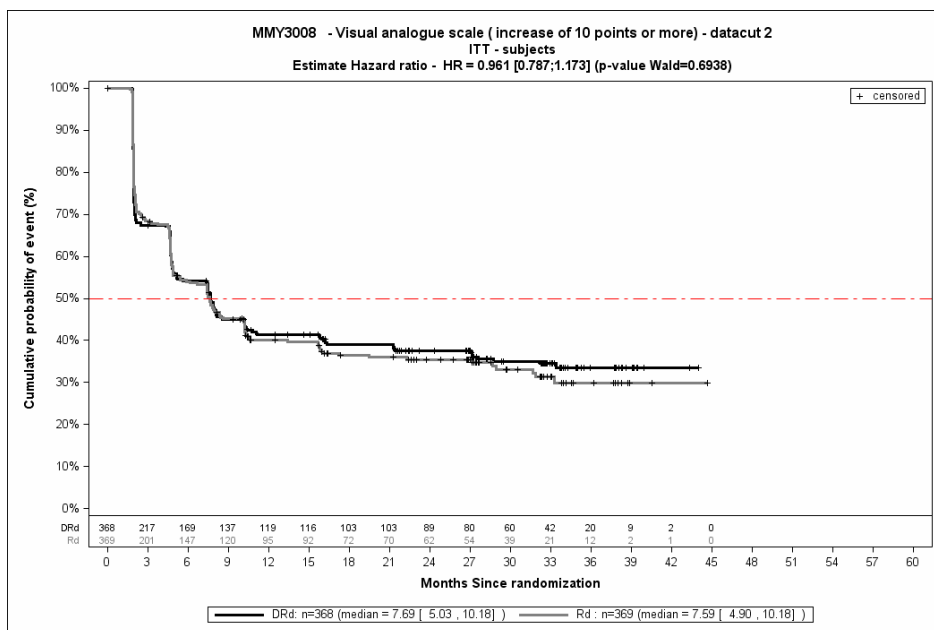
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 7



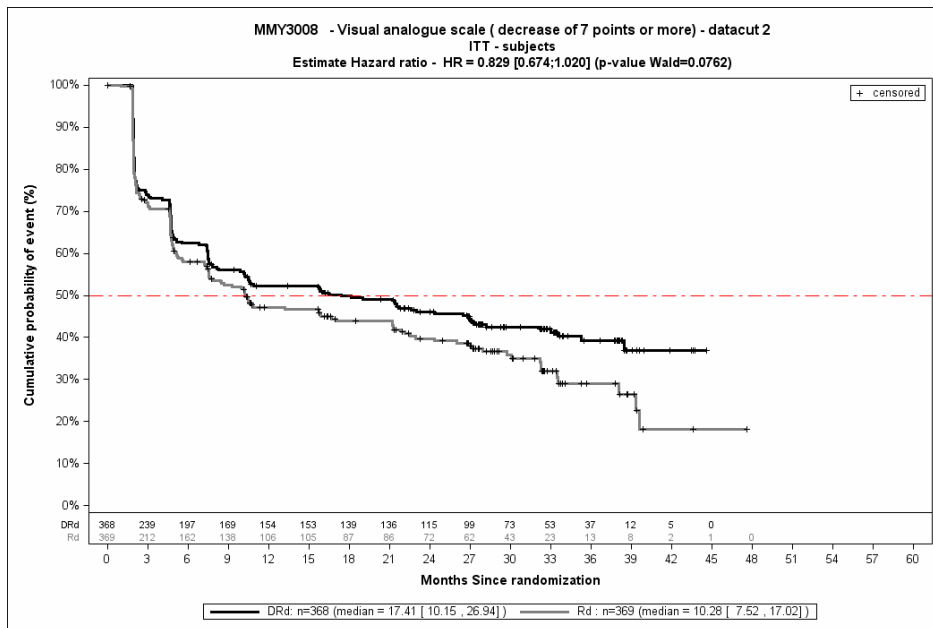
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10



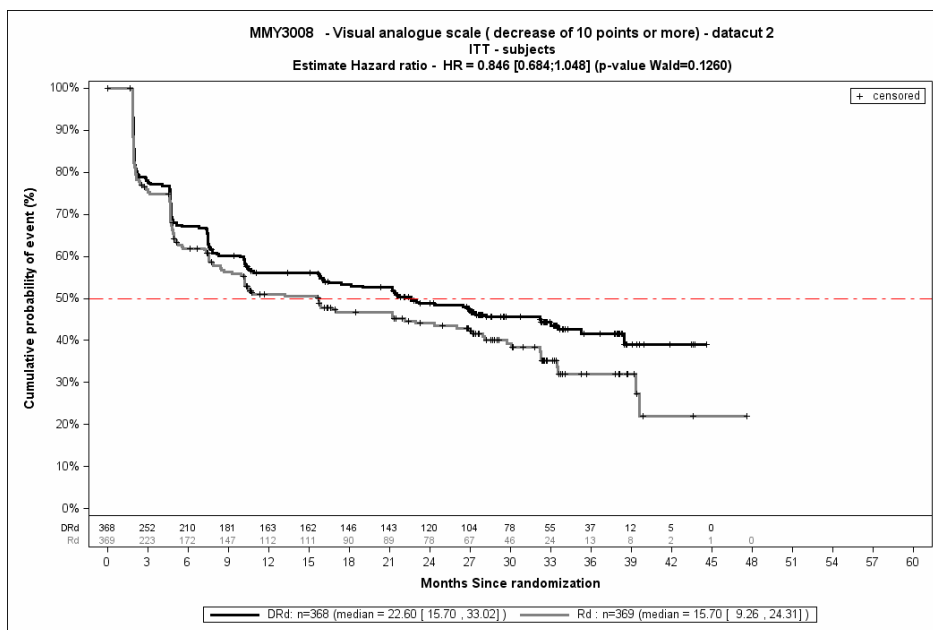
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 7



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10

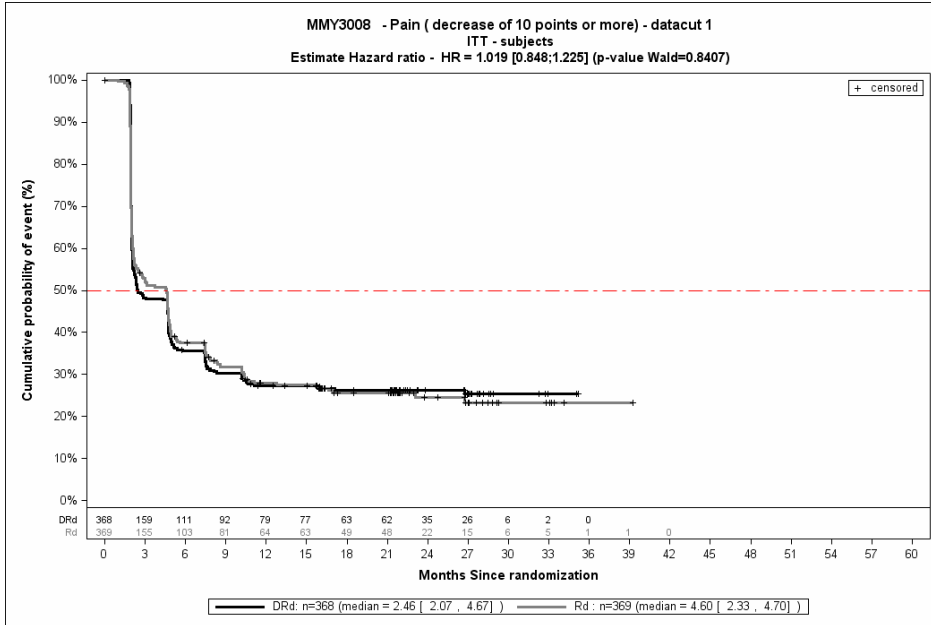


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen– RCT

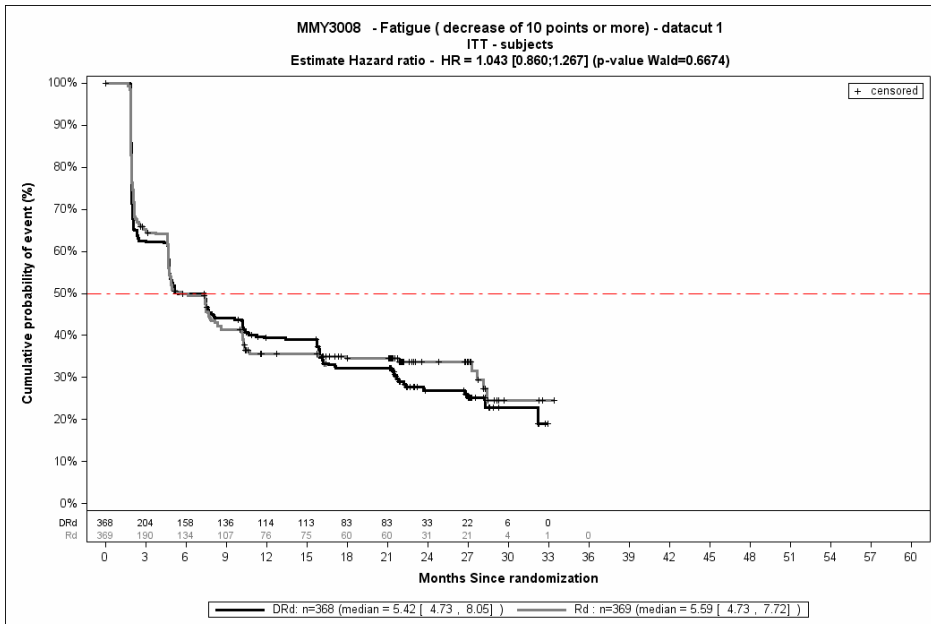
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Schmerz



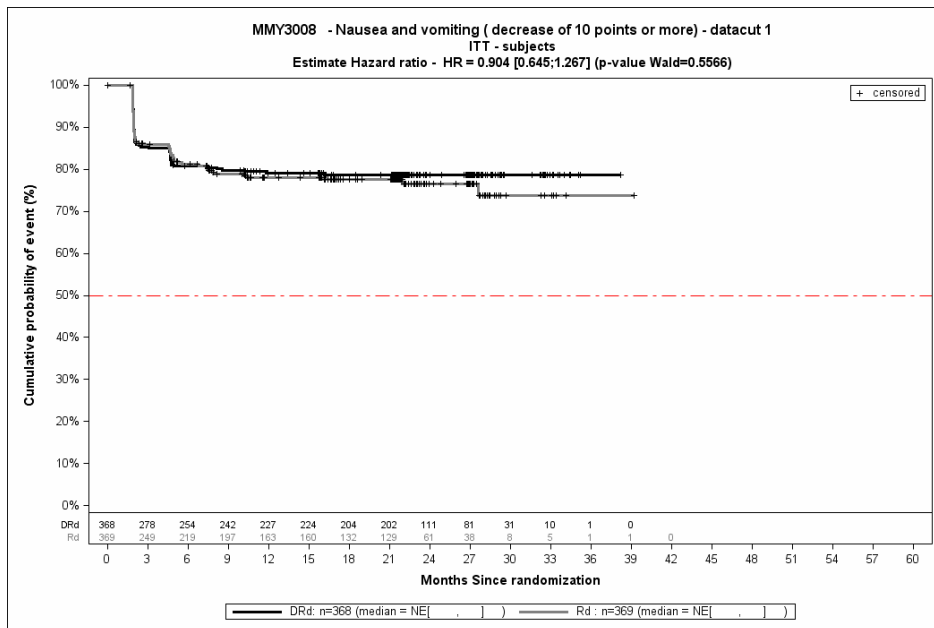
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Fatigue



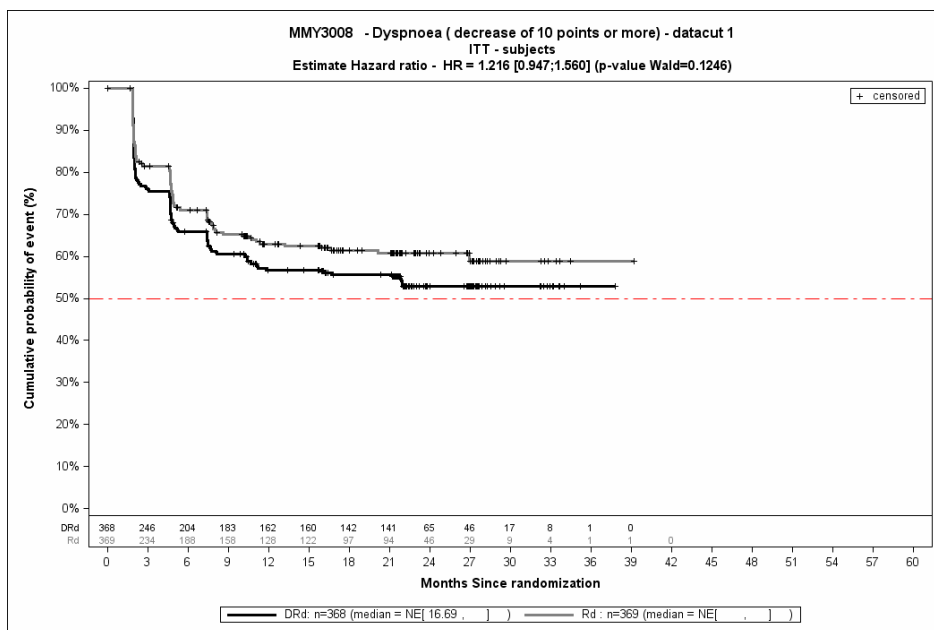
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



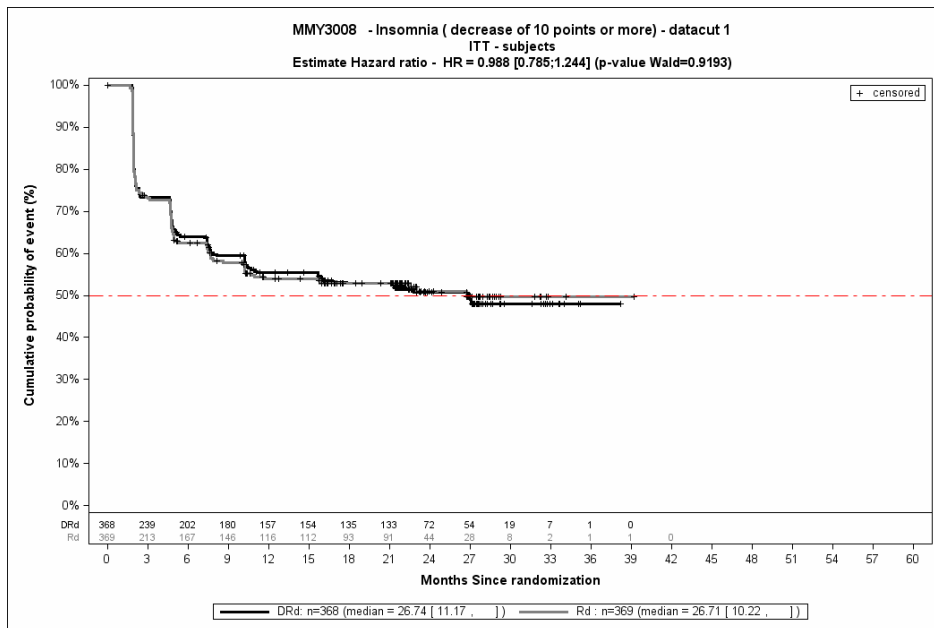
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Dyspnoe



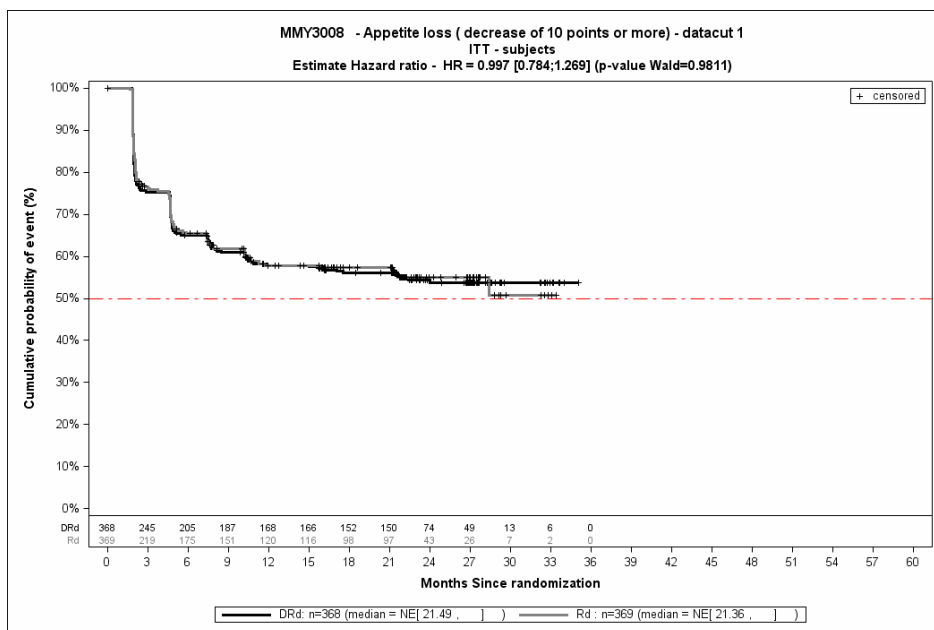
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Insomnie



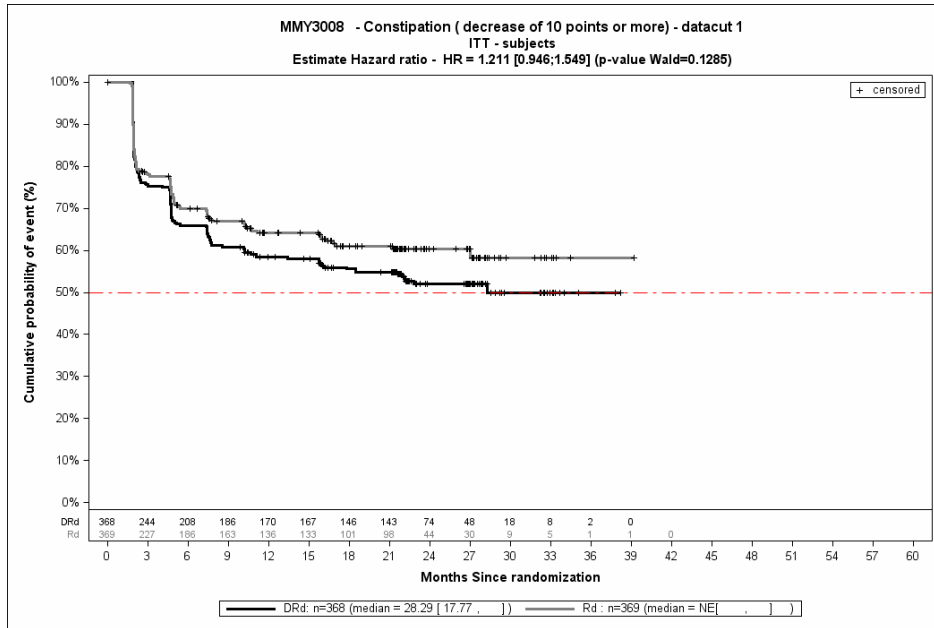
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



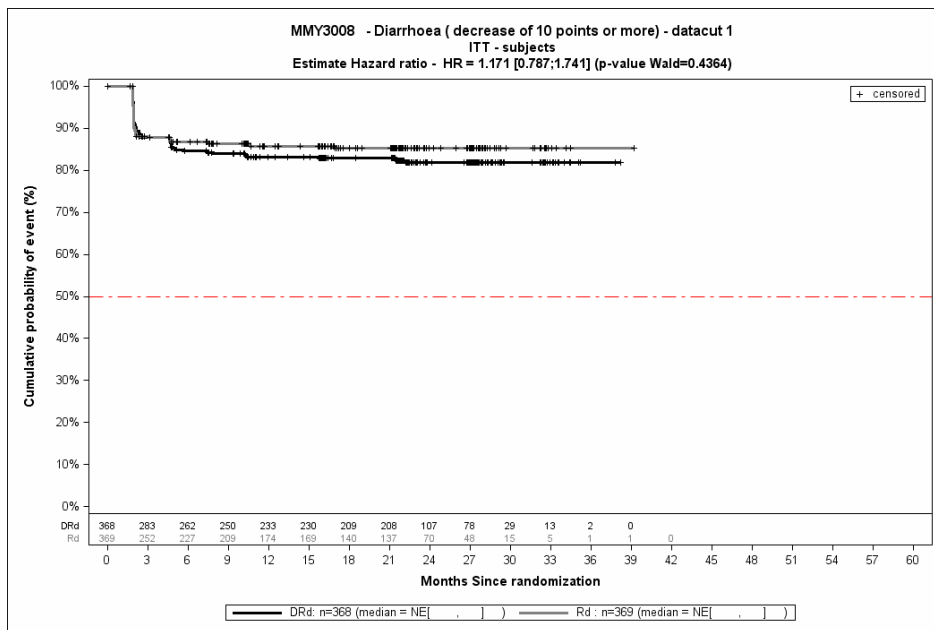
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Obstipation



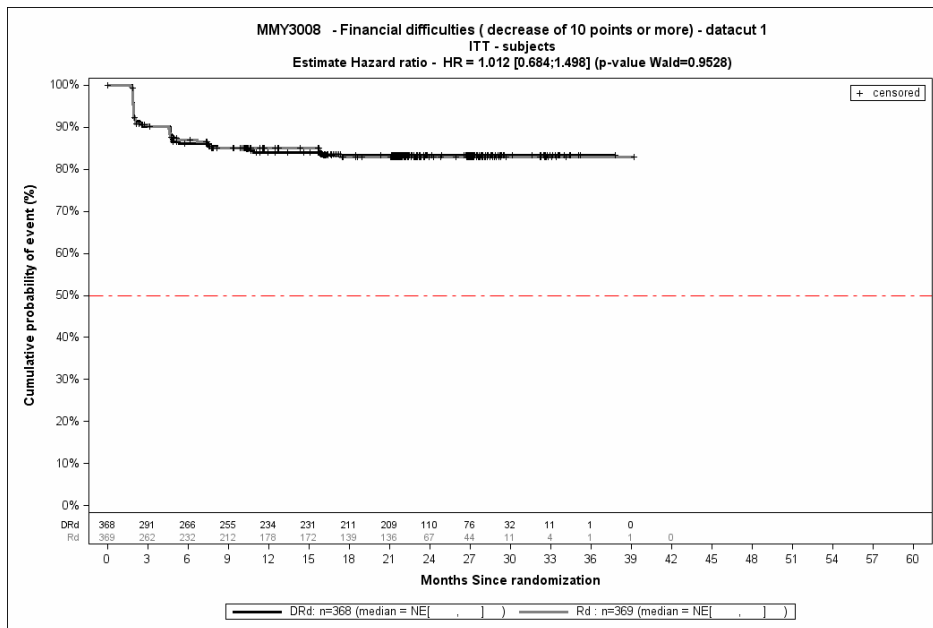
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Diarrhoe



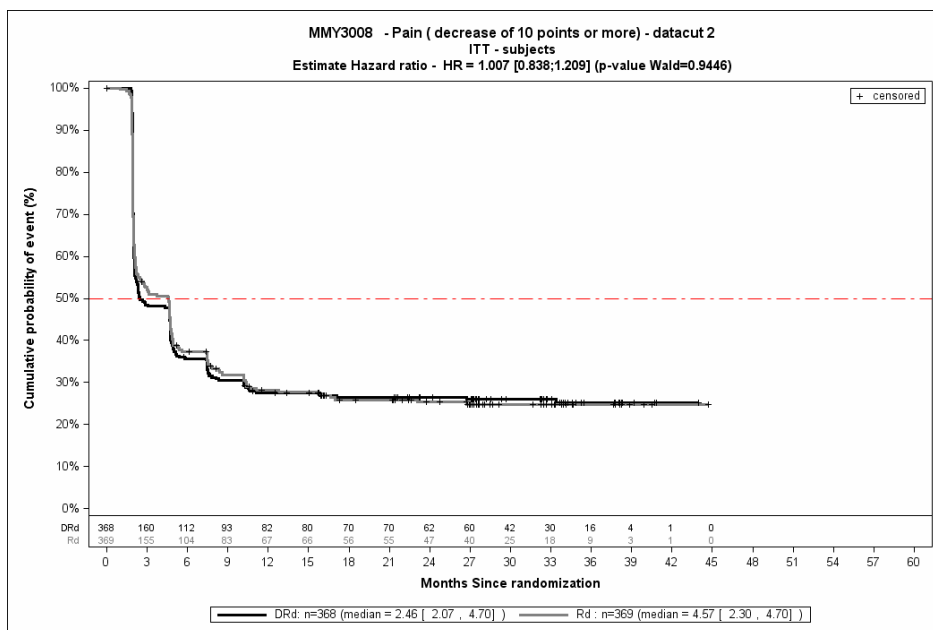
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Finanzielle Schwierigkeiten



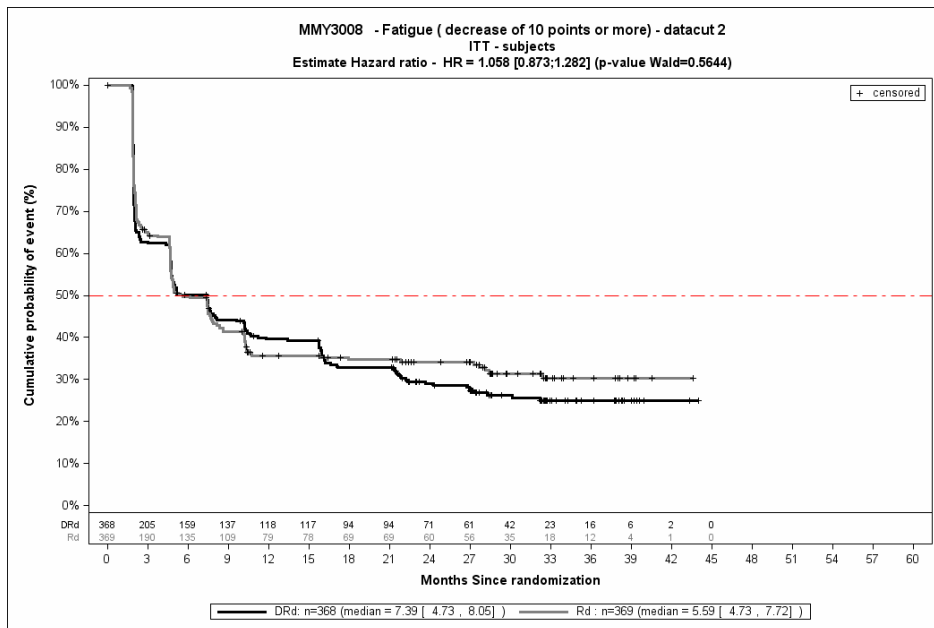
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Schmerz



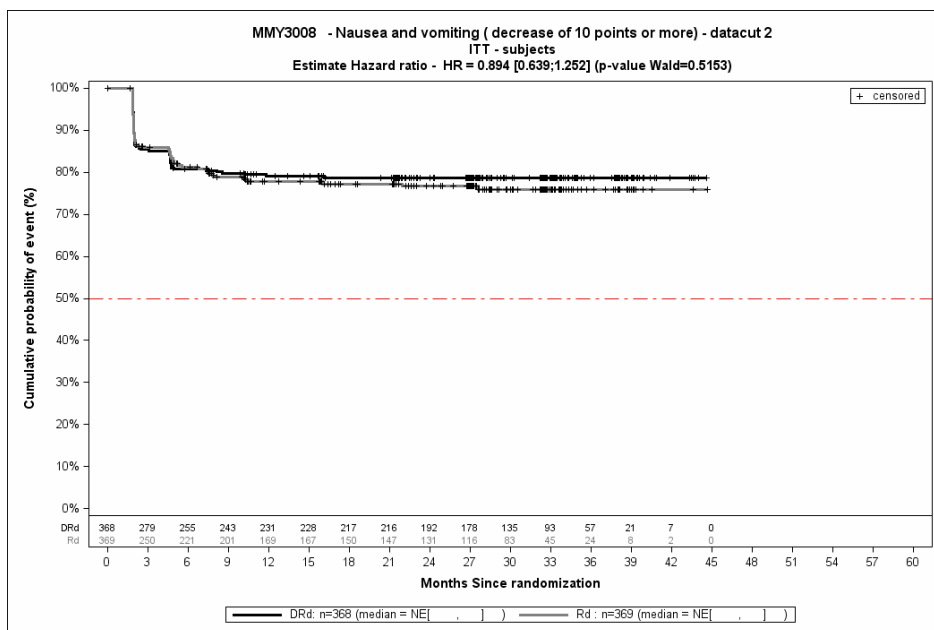
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Fatigue



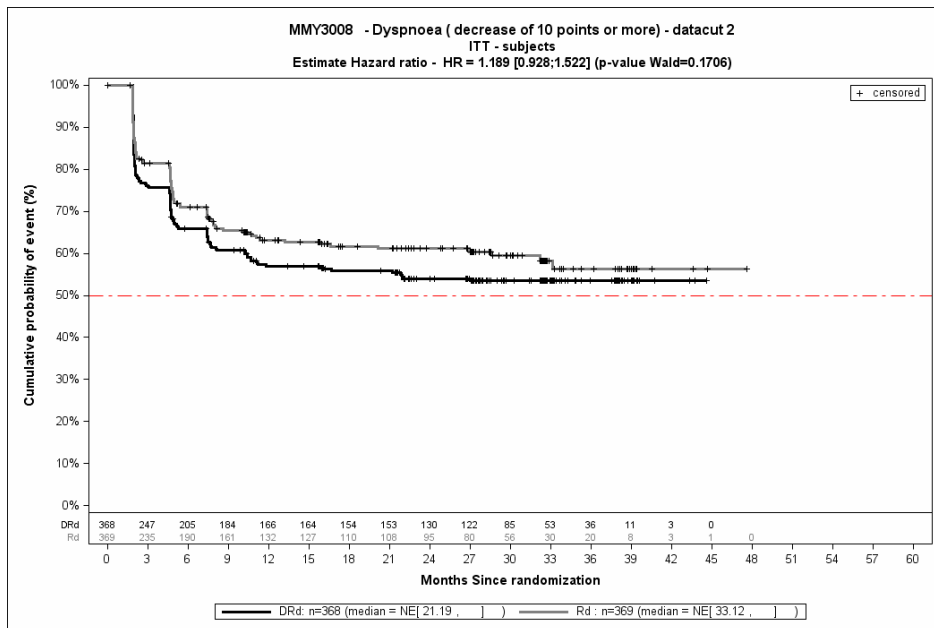
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



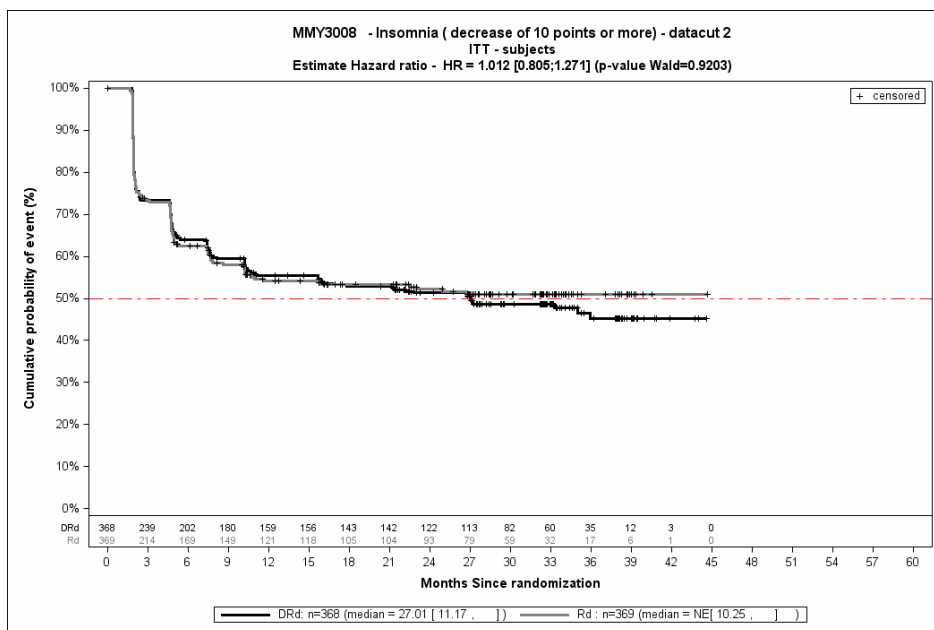
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Dyspnoe



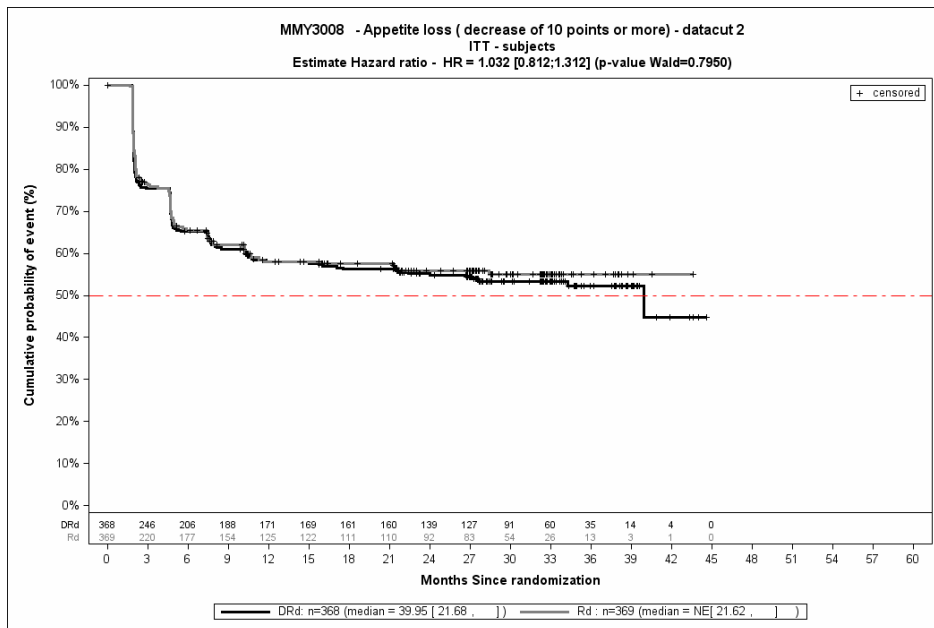
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Insomnie



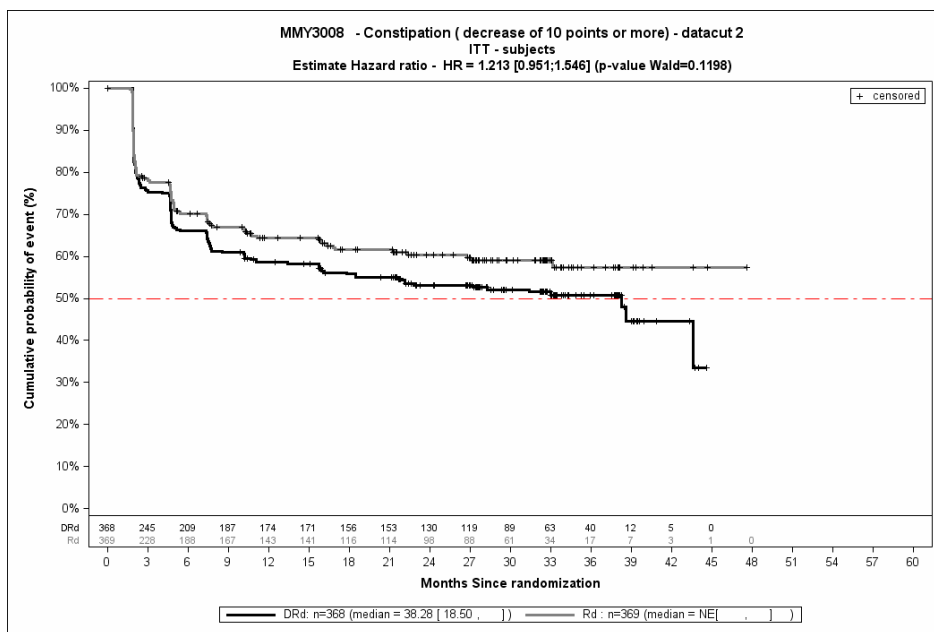
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



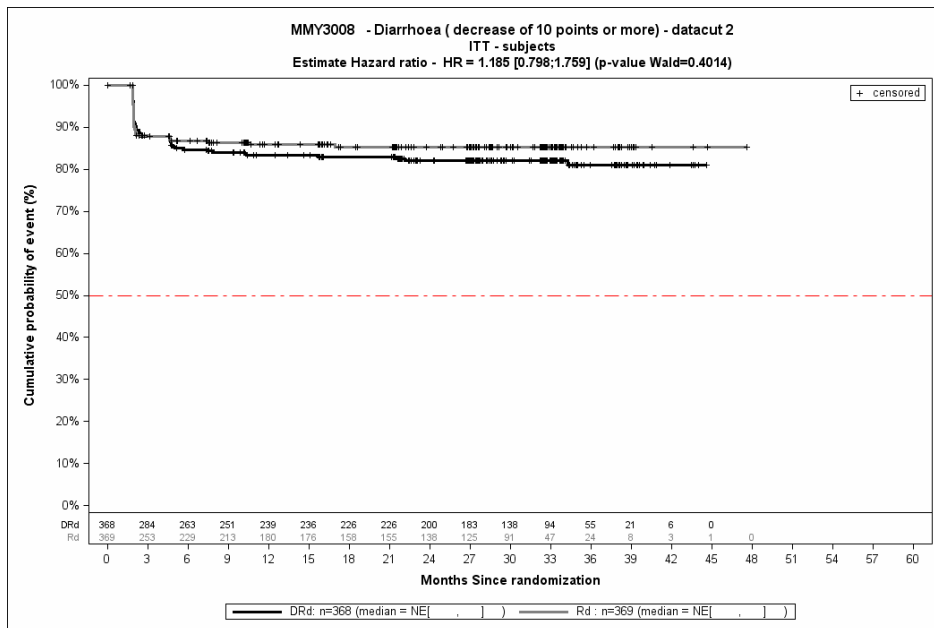
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Obstipation



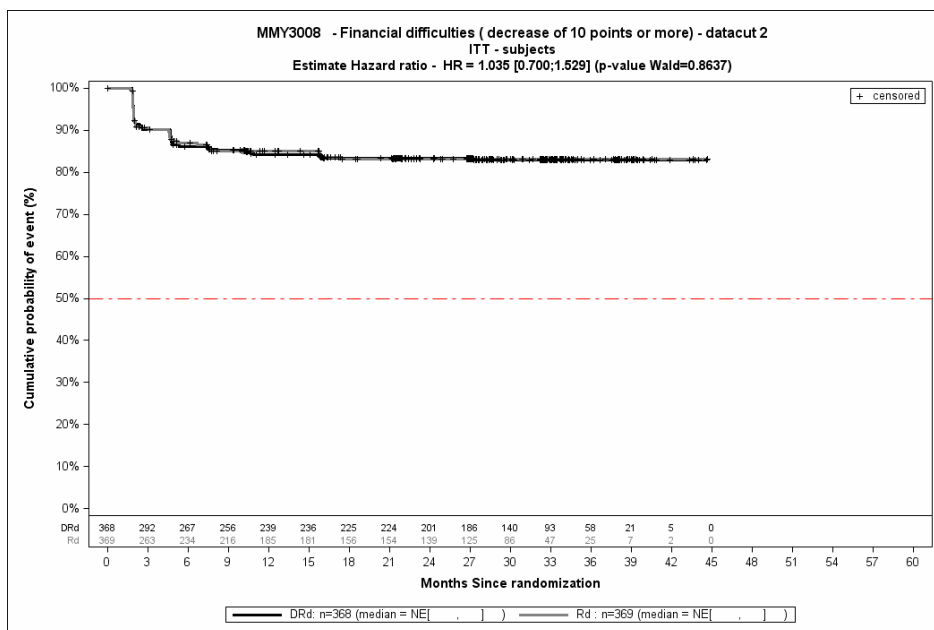
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Diarrhoe



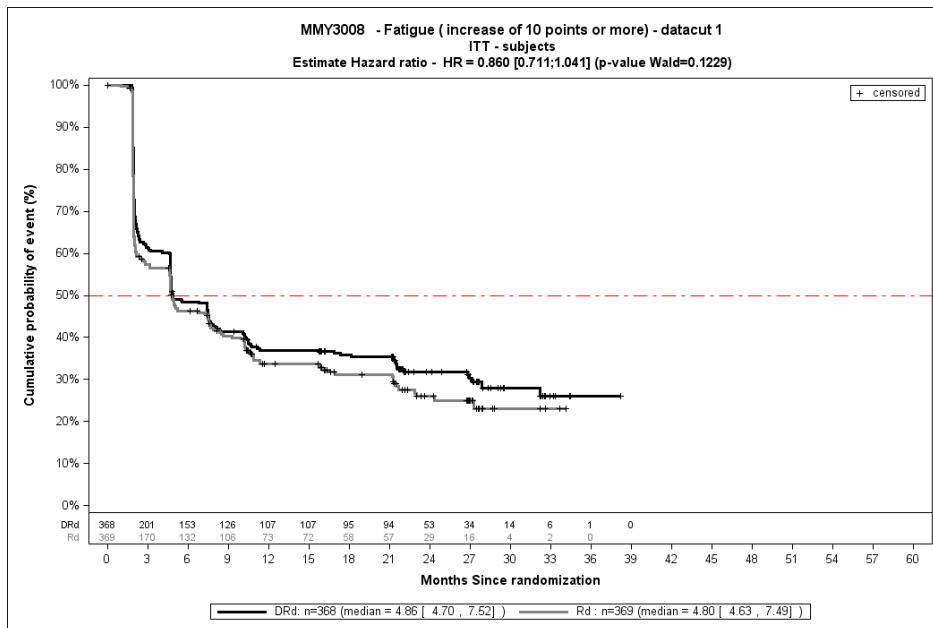
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Finanzielle Schwierigkeiten



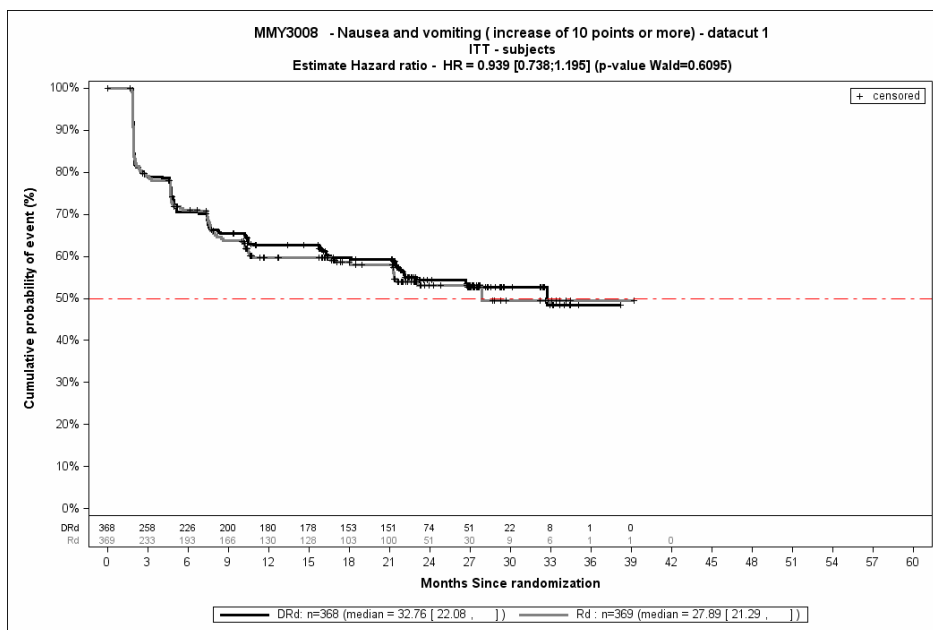
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Fatigue



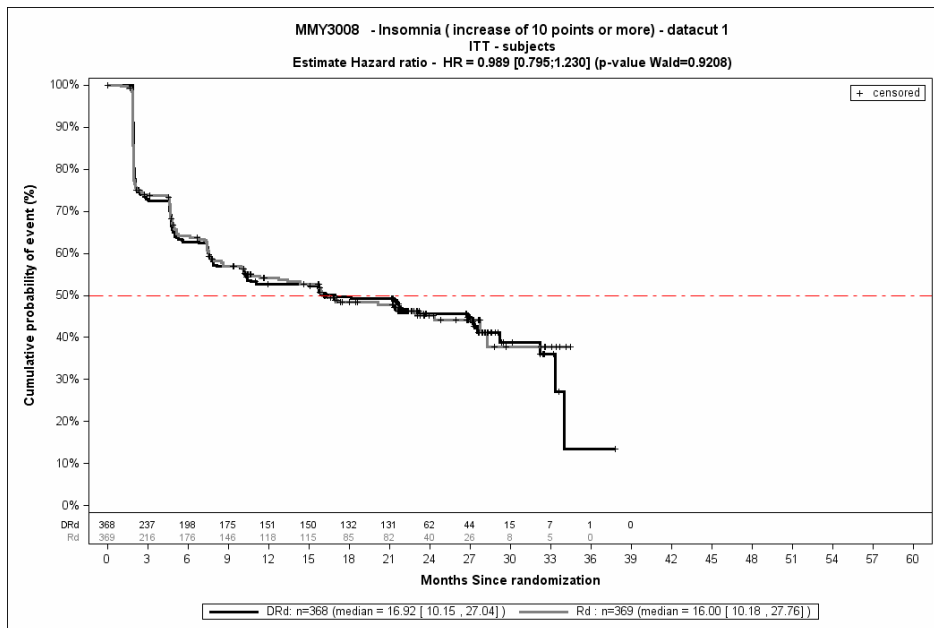
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



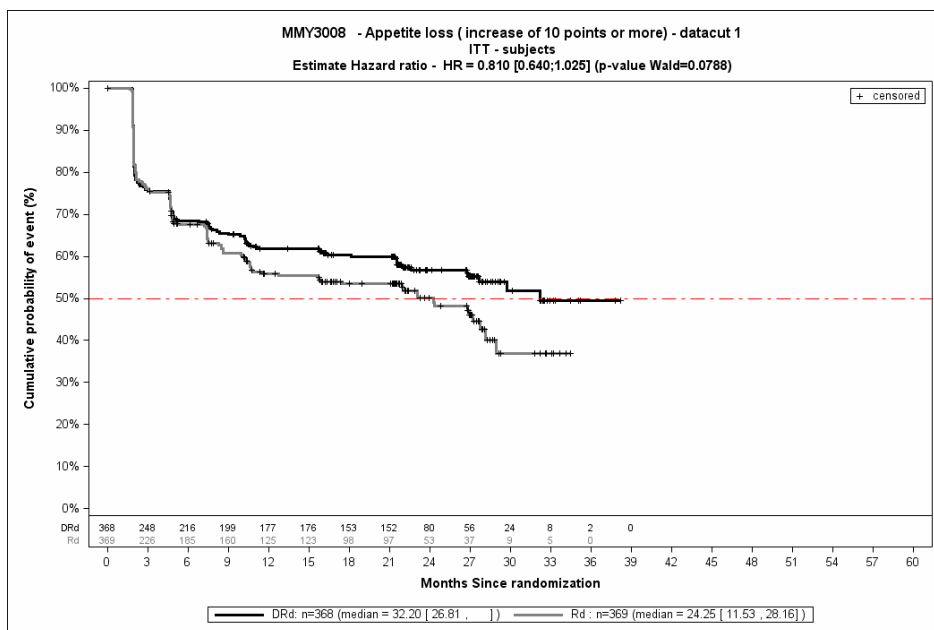
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Insomnie



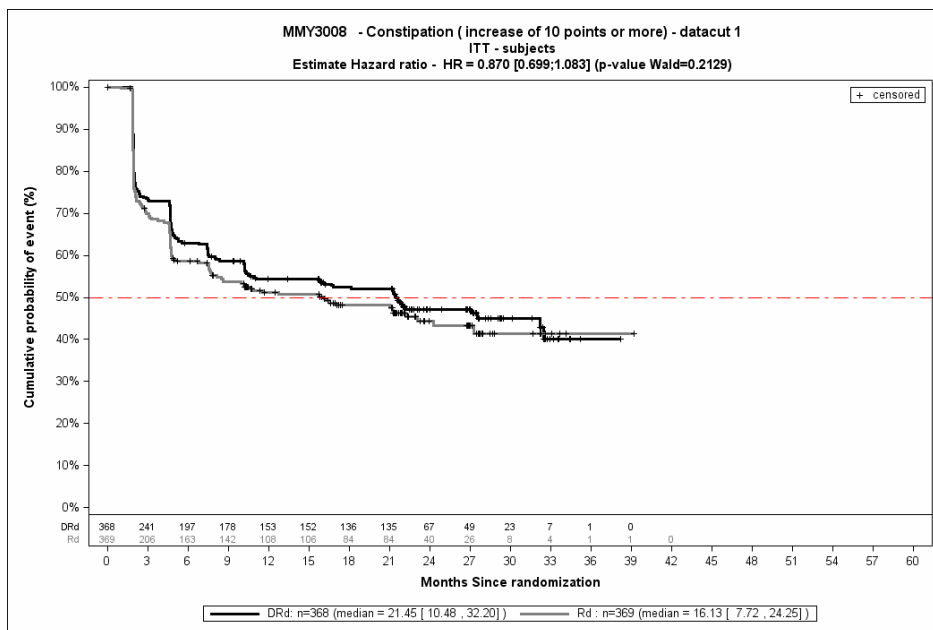
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



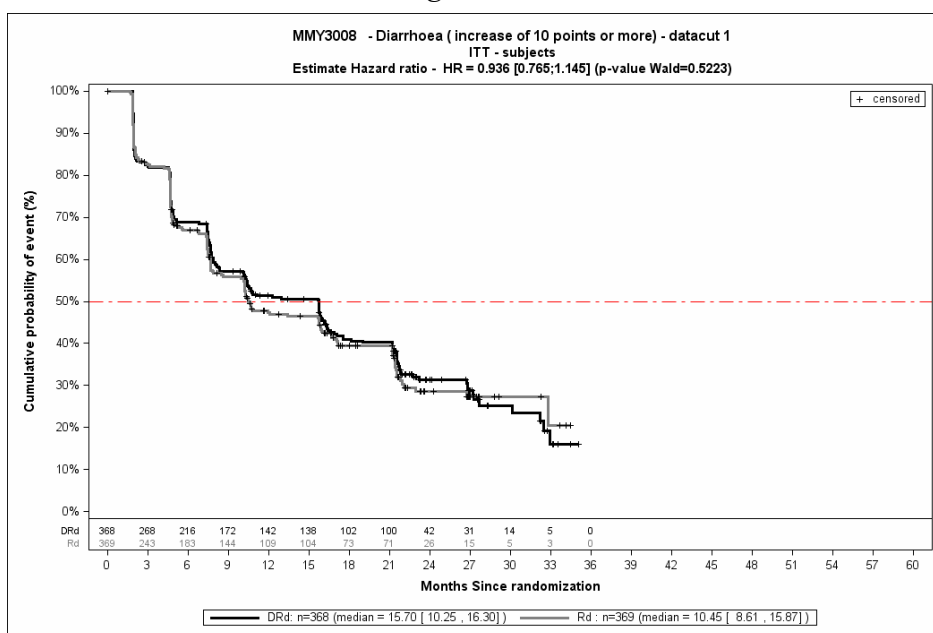
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Obstipation



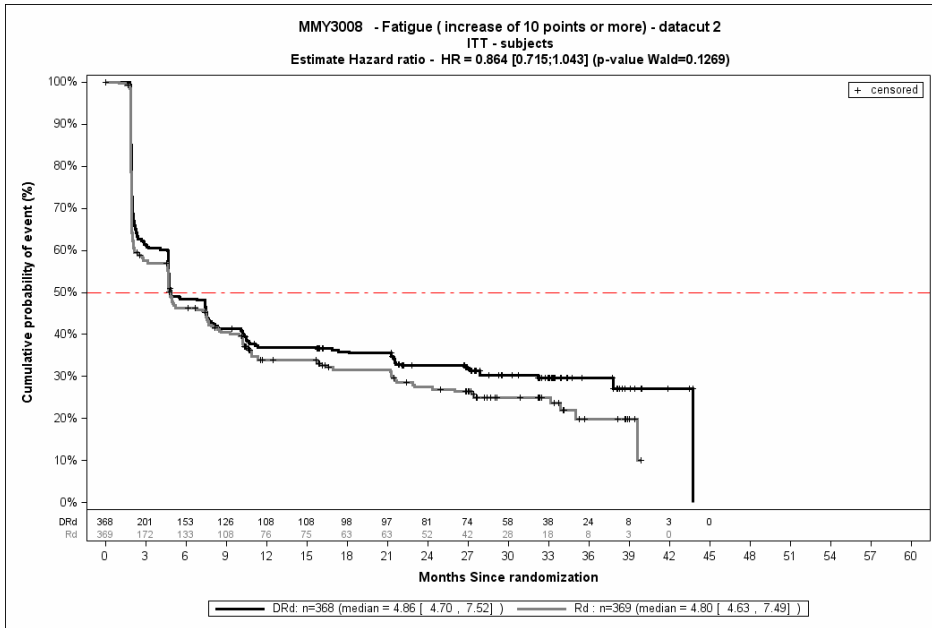
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Diarrhoe



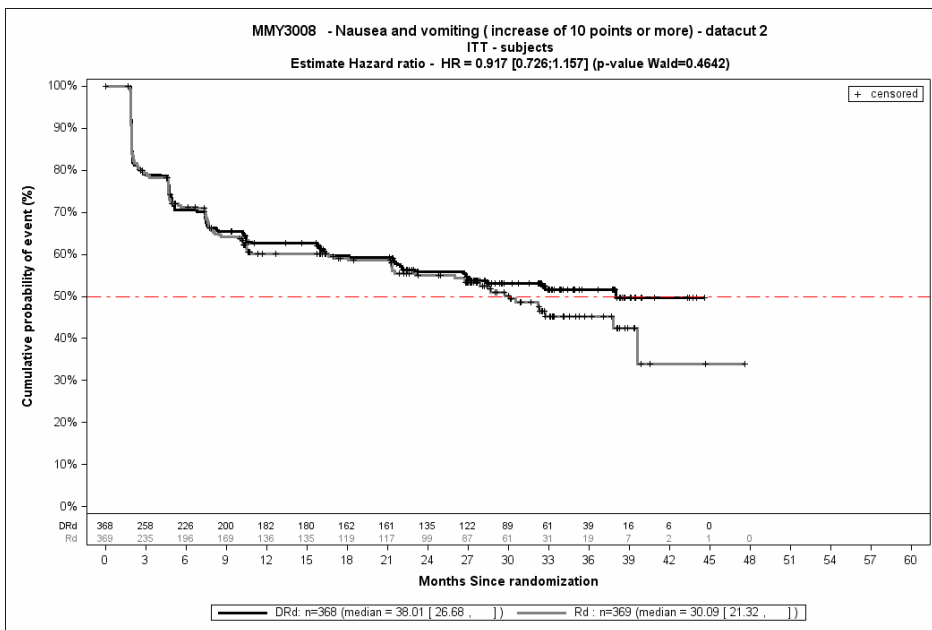
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Fatigue



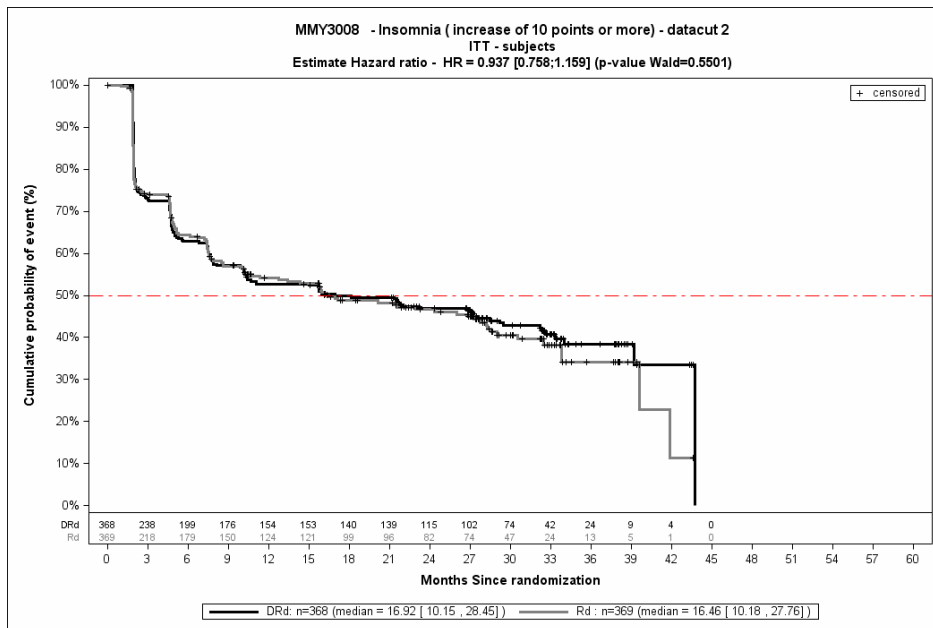
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



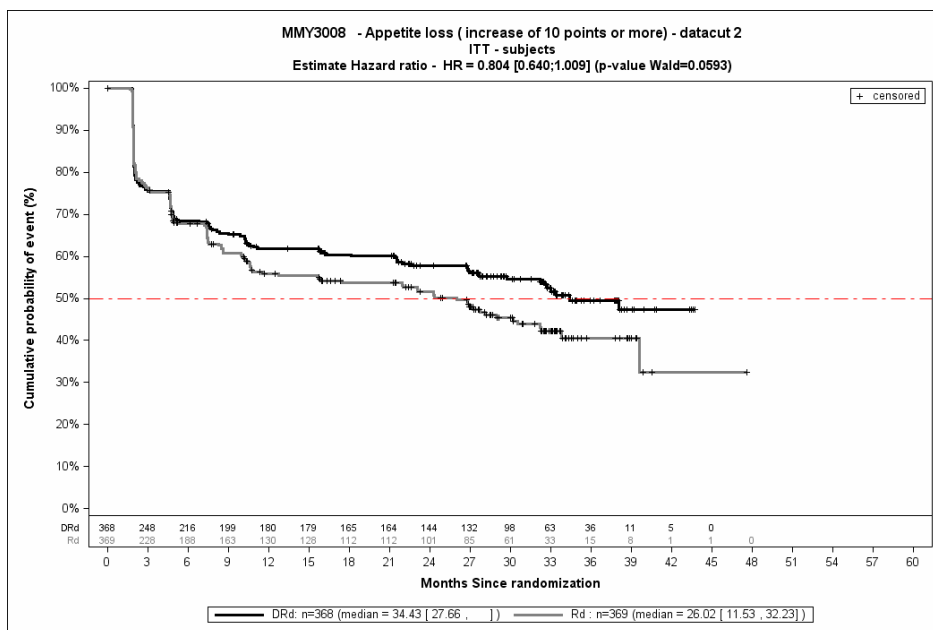
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Insomnie



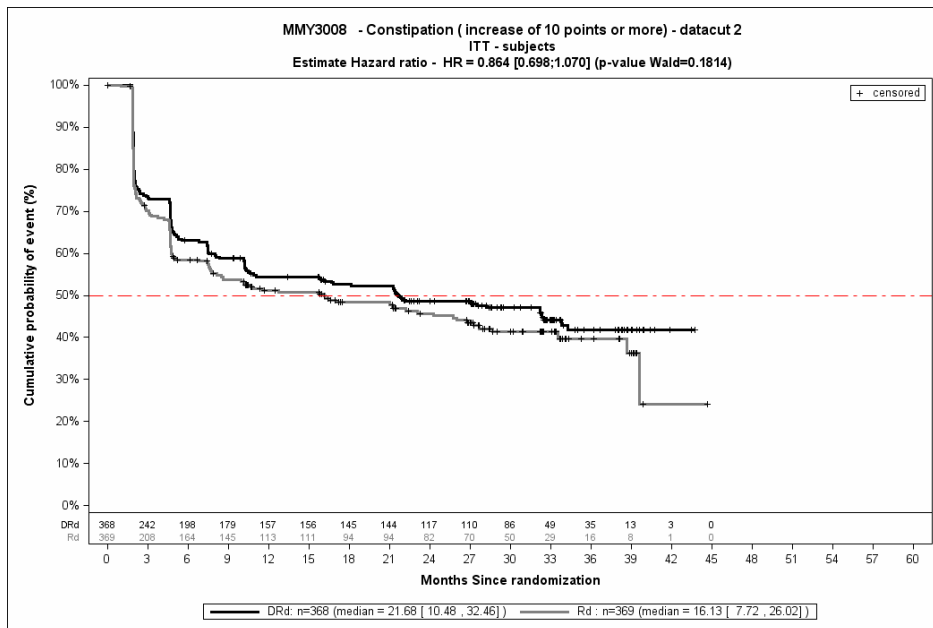
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



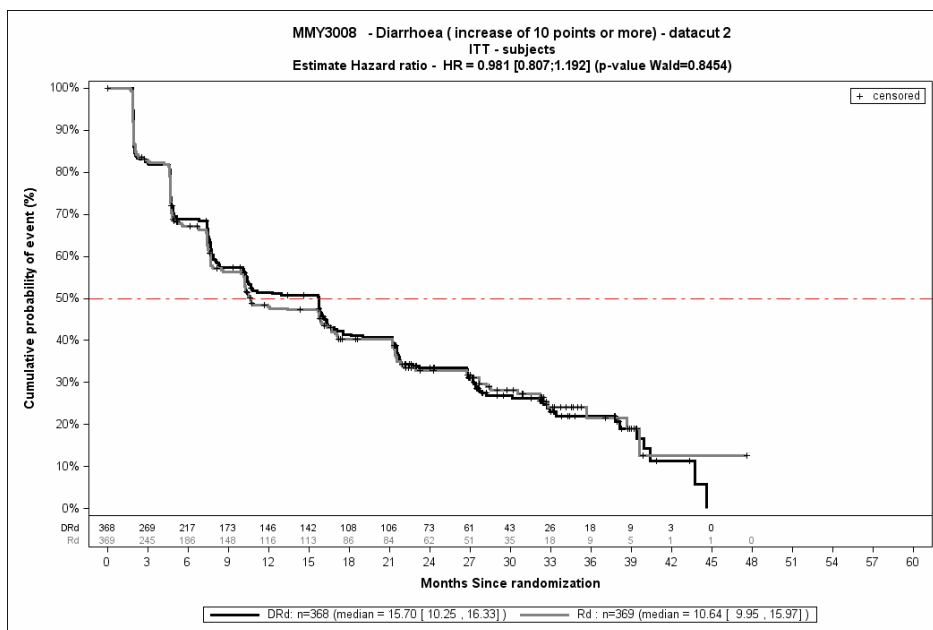
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Obstipation



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Diarrhoe

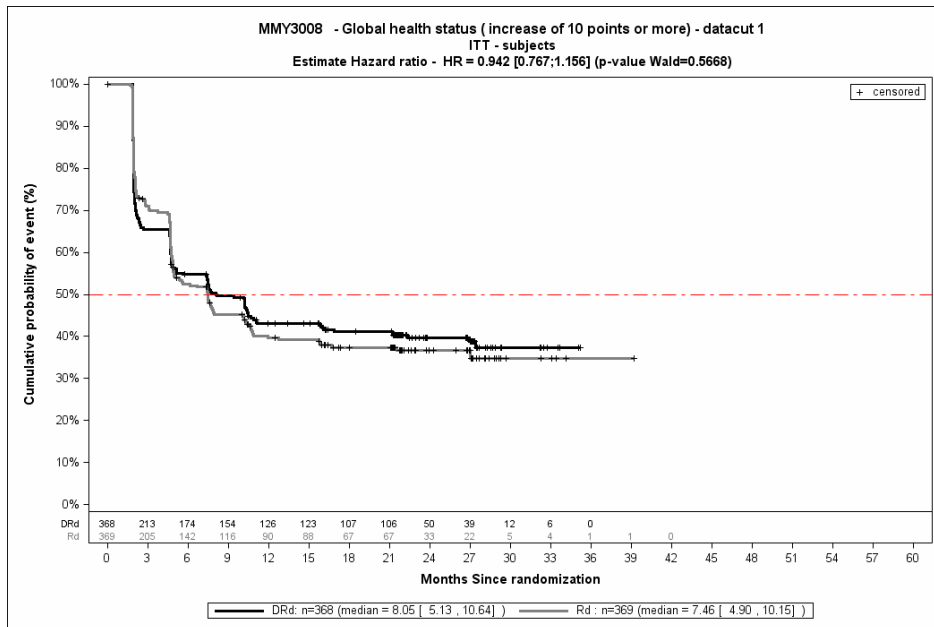


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCT

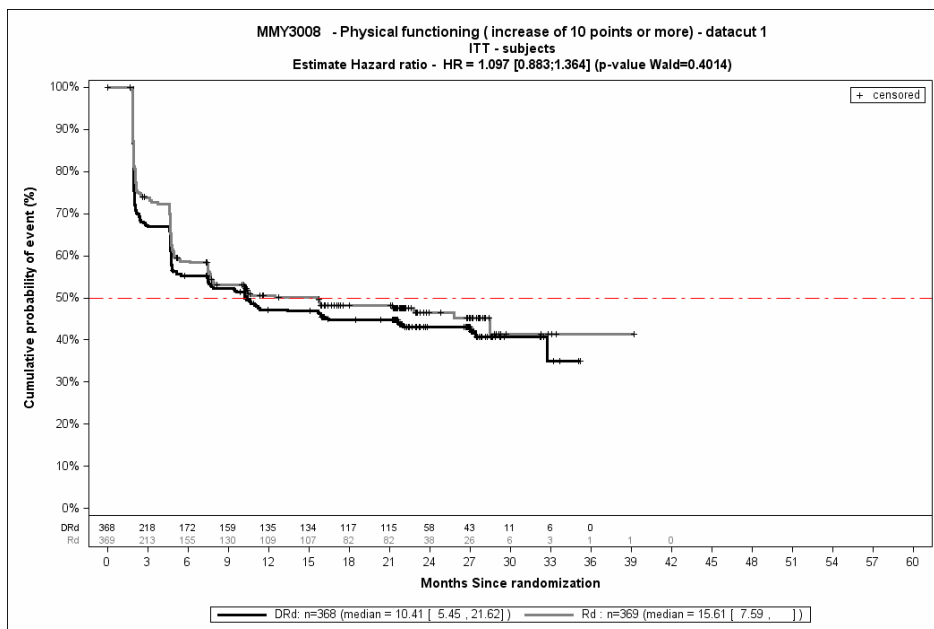
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



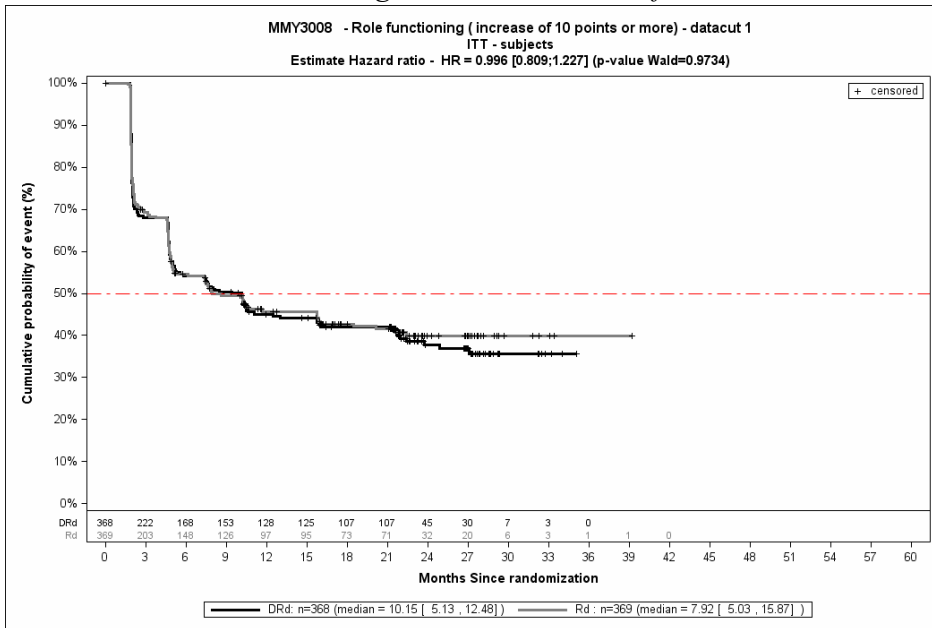
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Physische Funktion



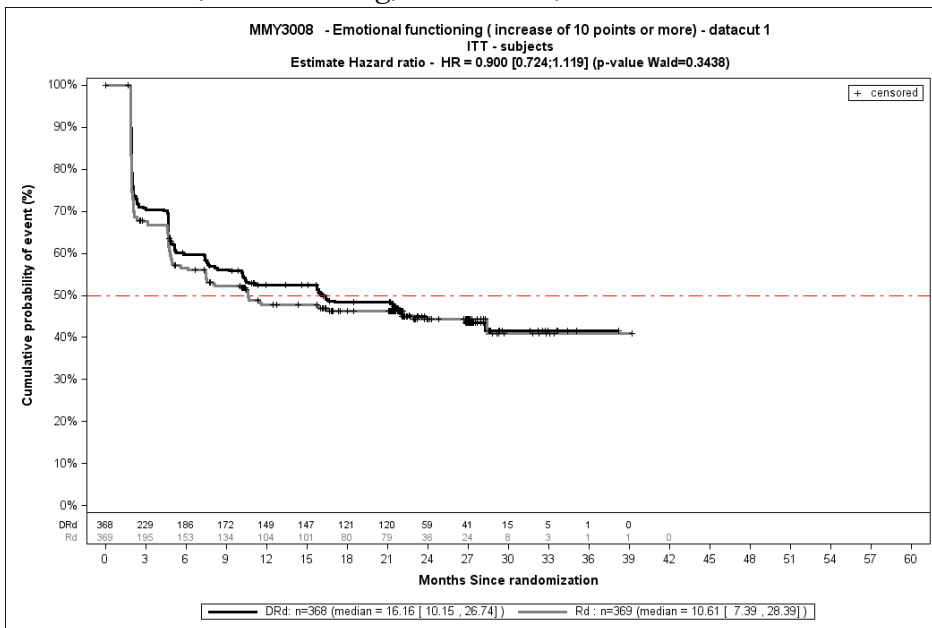
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



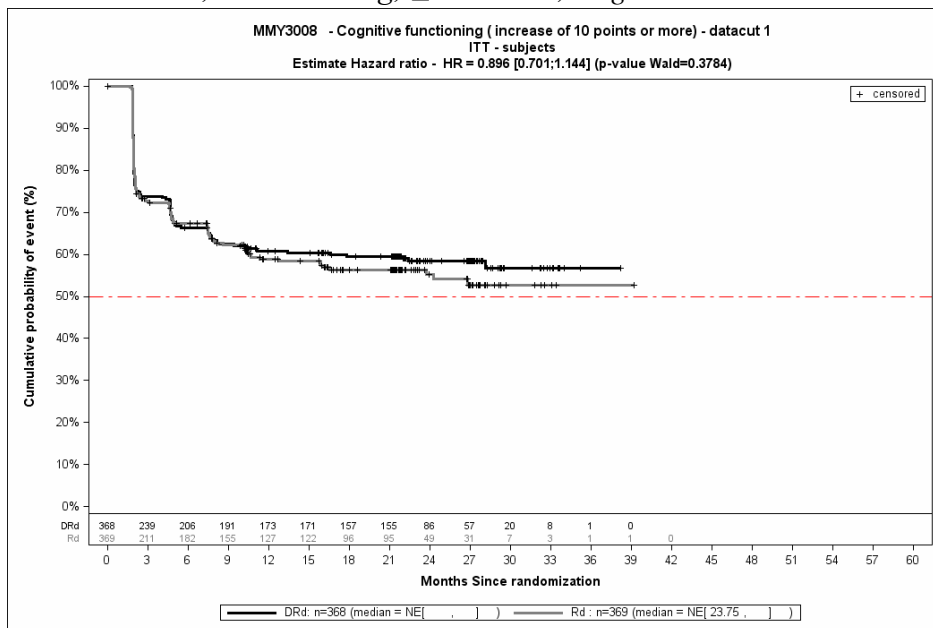
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



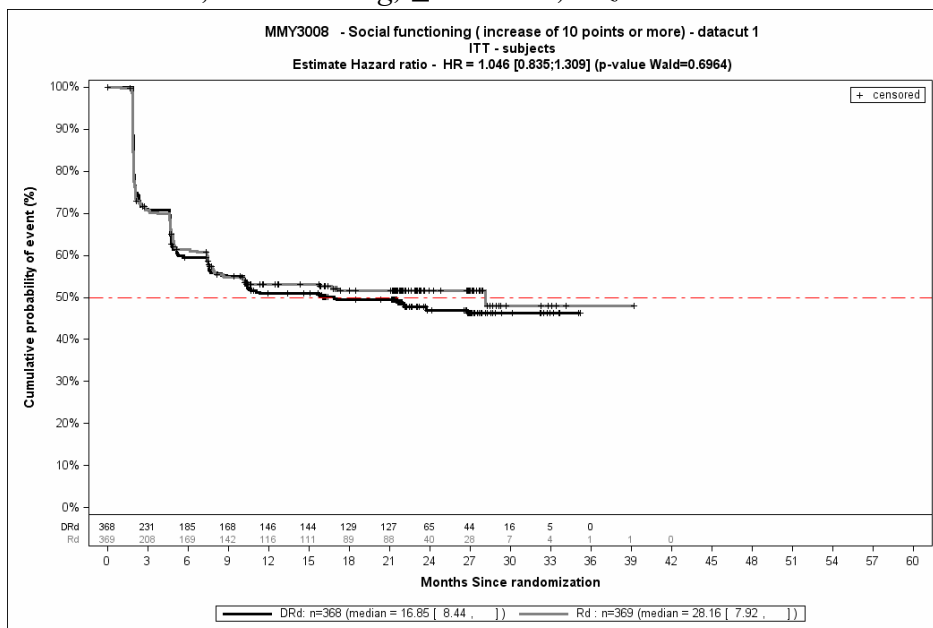
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



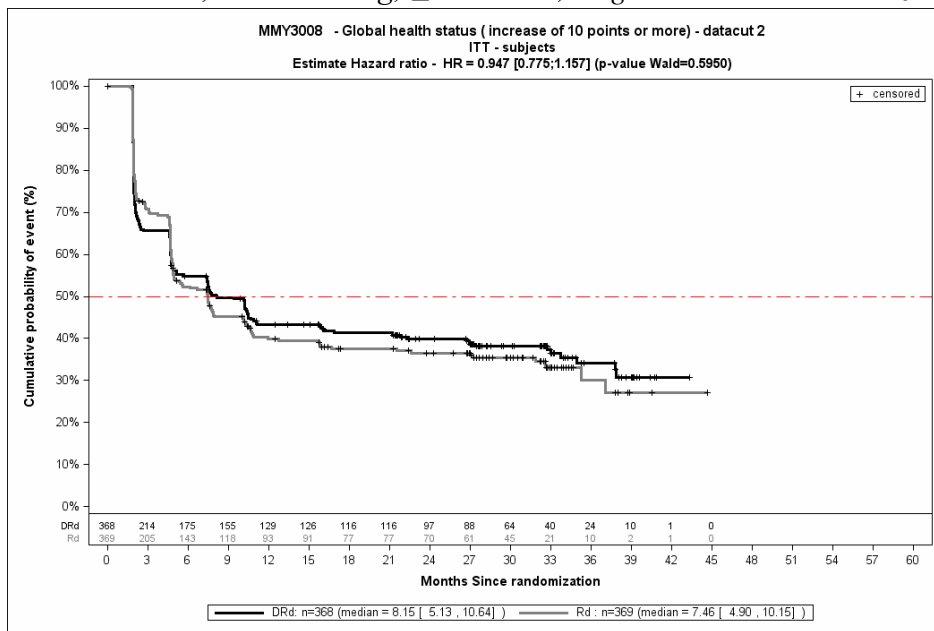
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



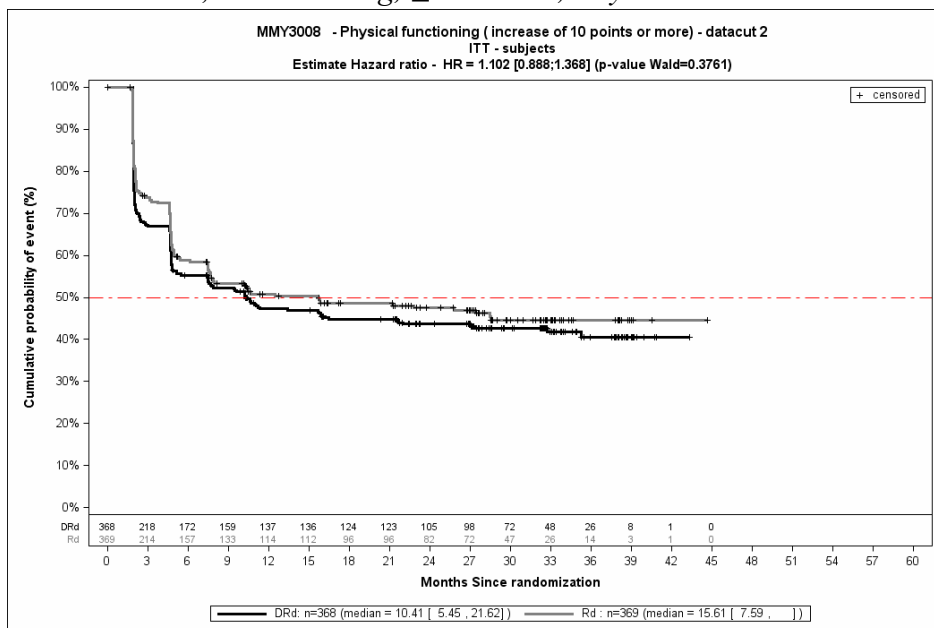
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



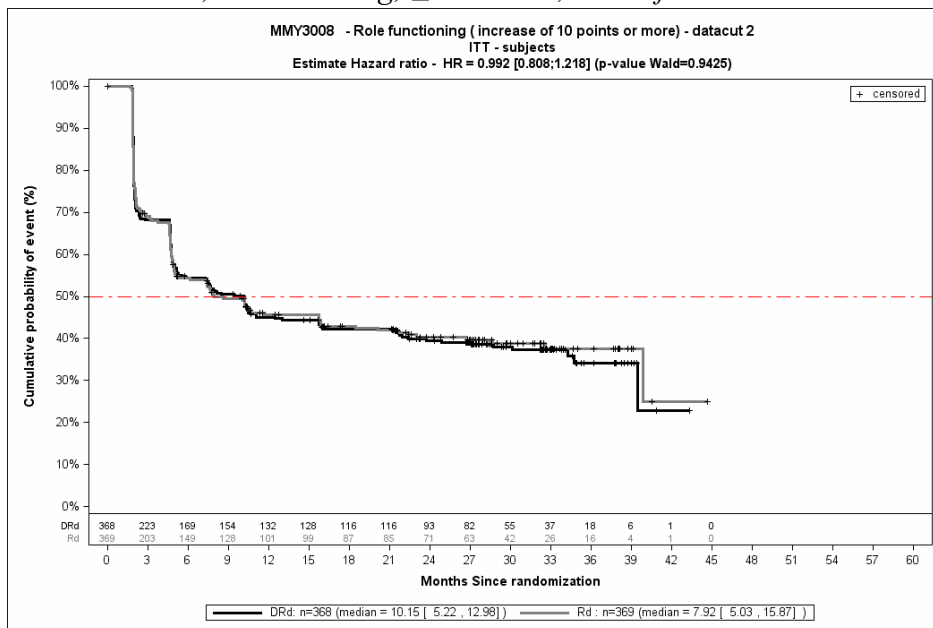
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Physische Funktion



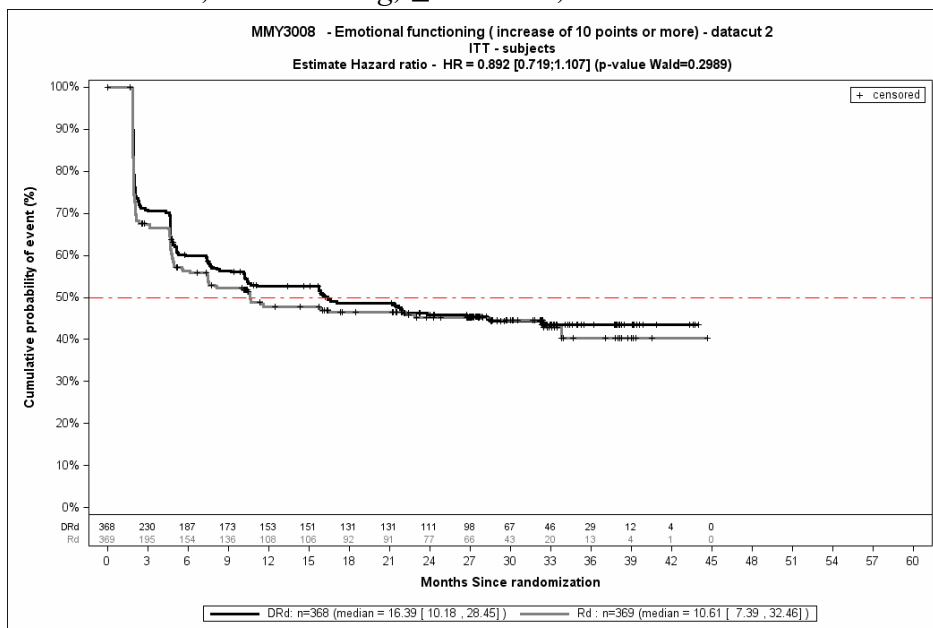
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



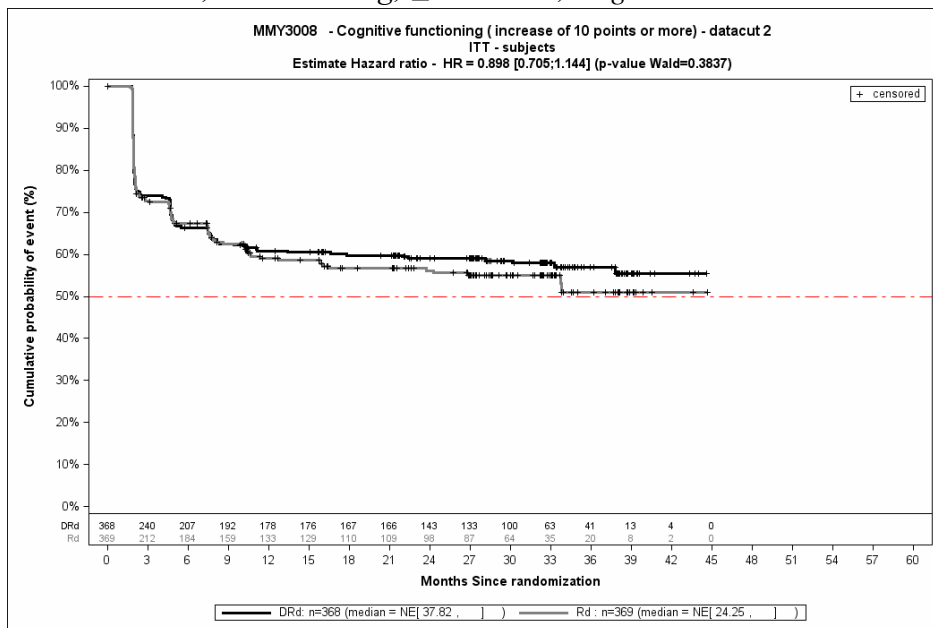
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



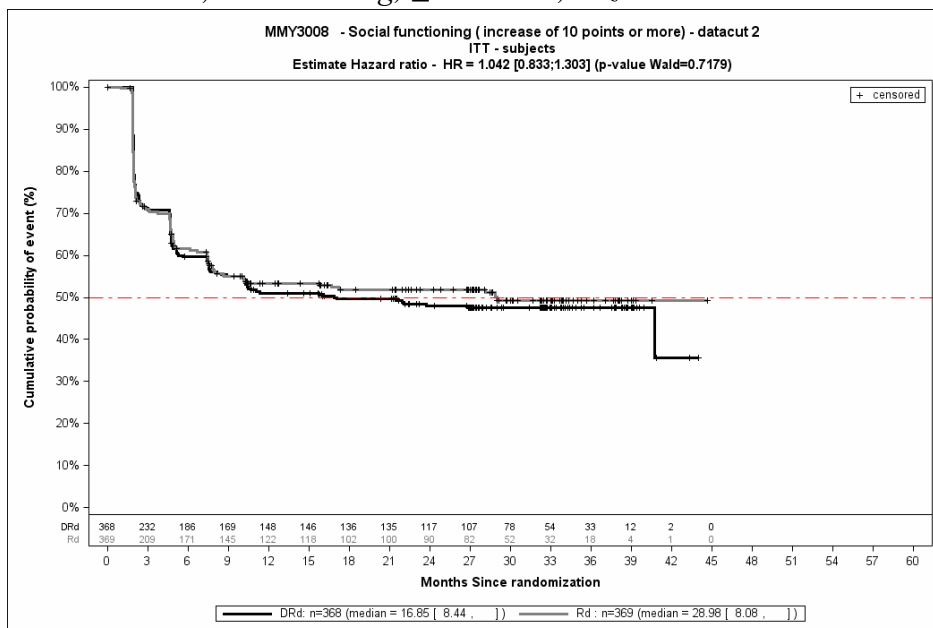
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



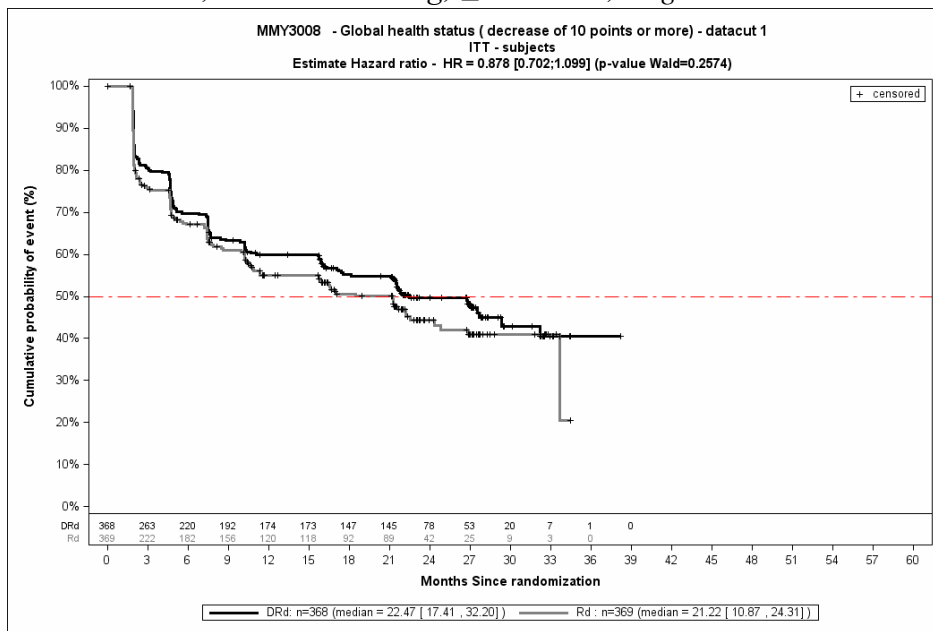
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



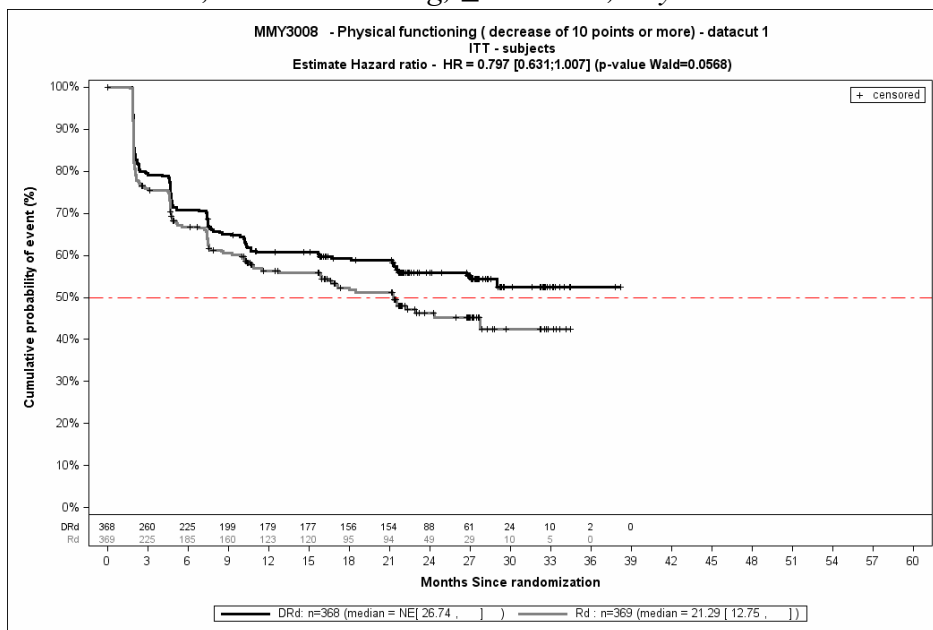
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



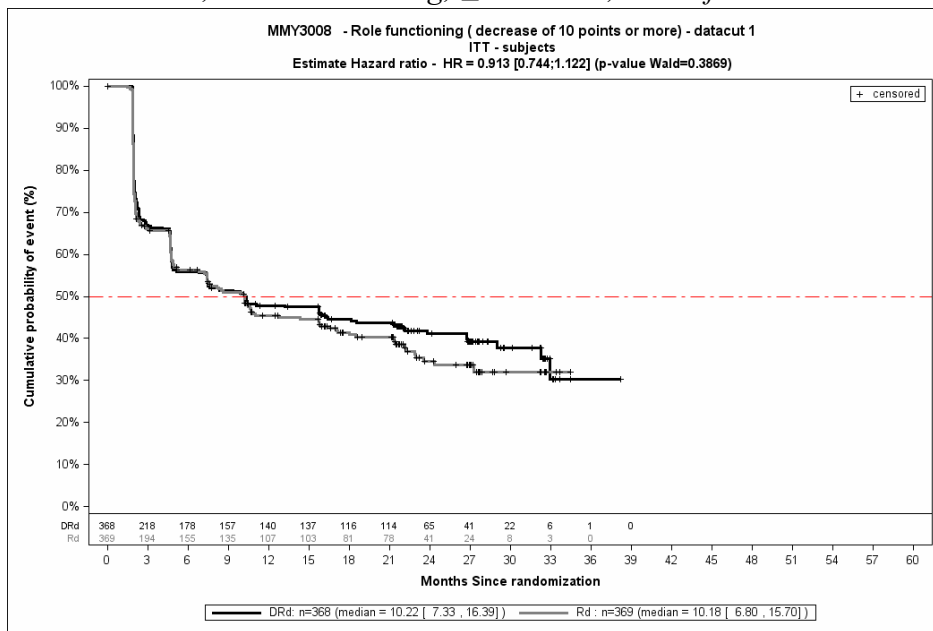
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Physische Funktion



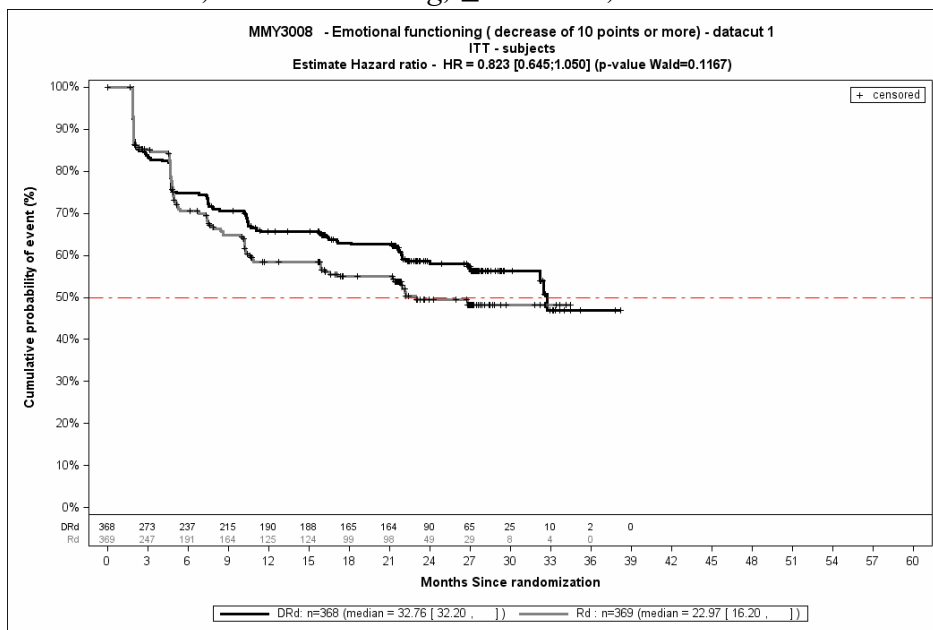
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



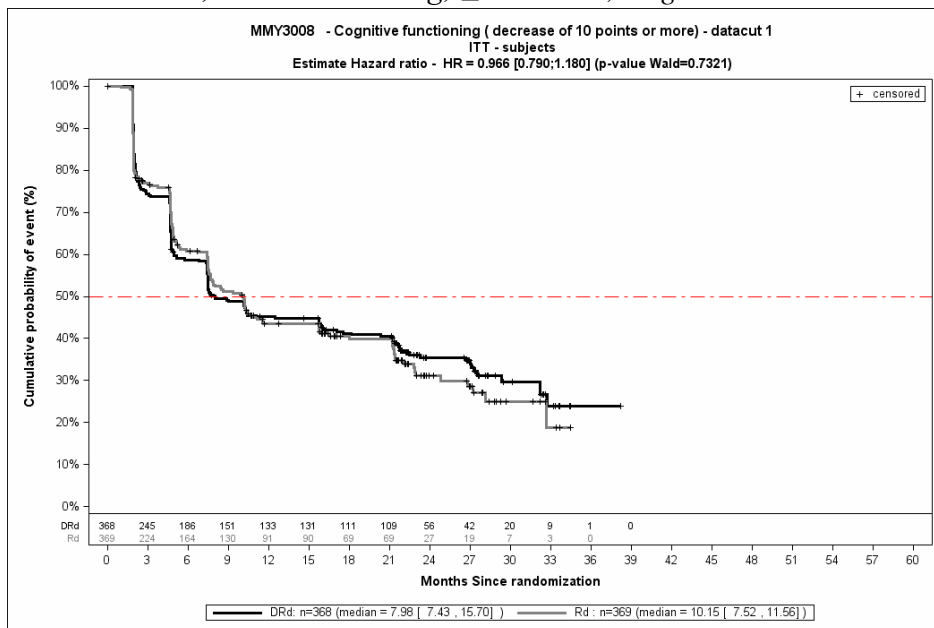
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



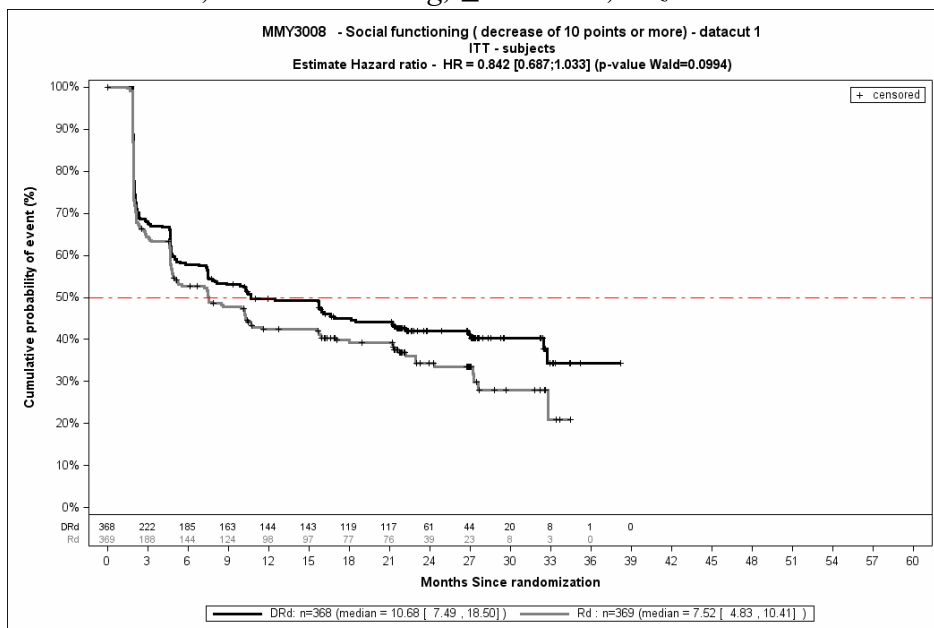
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



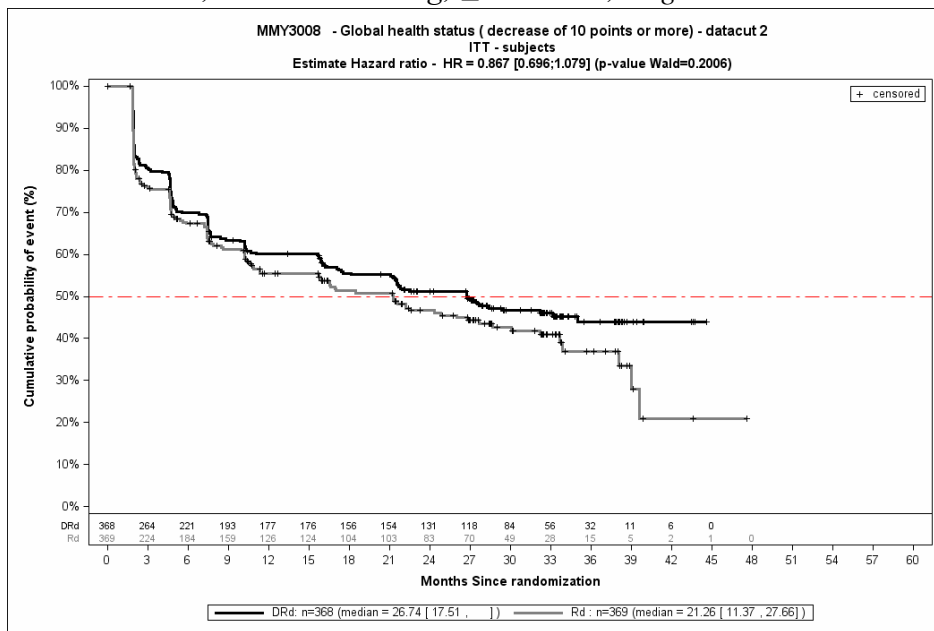
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



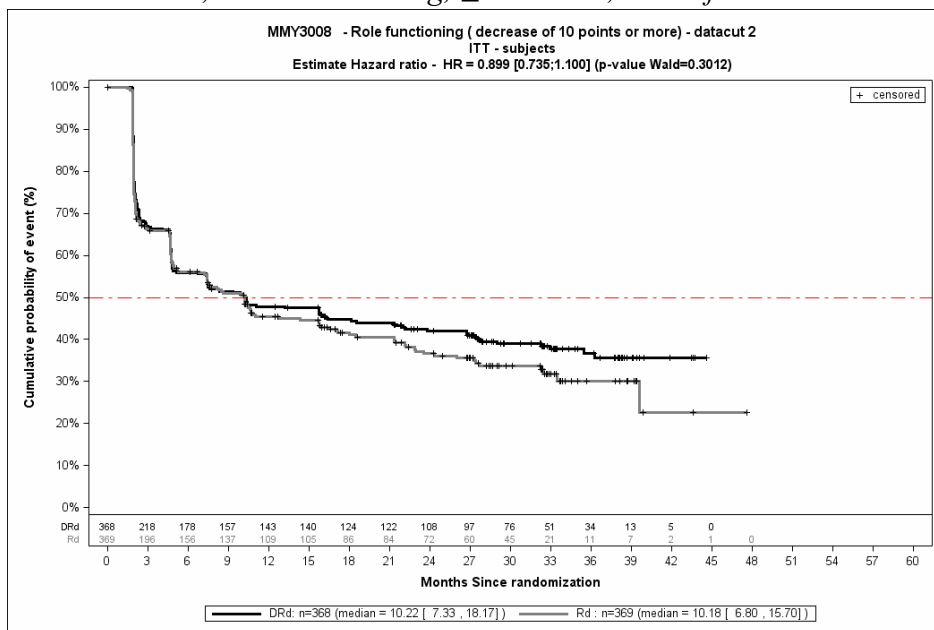
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



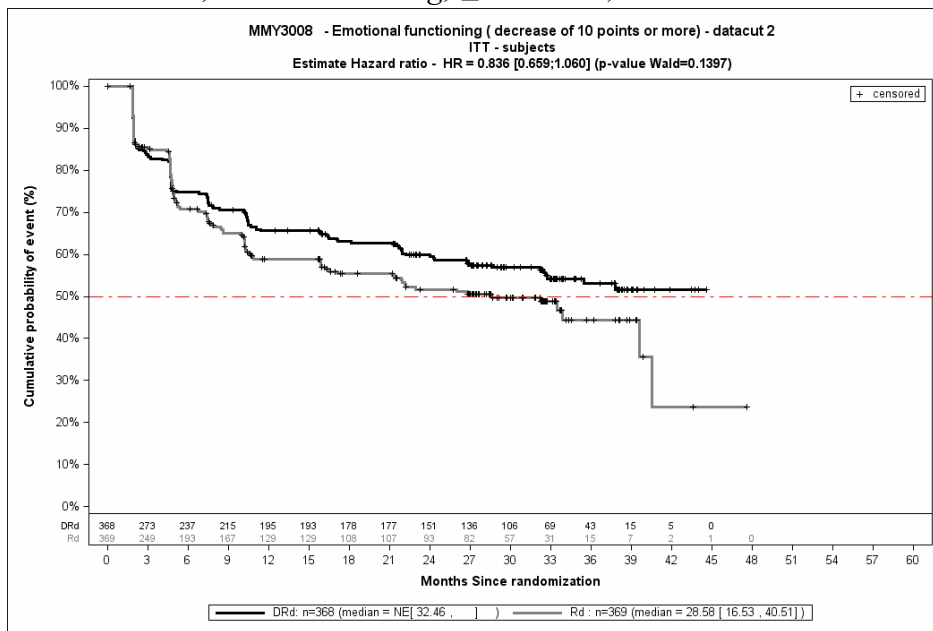
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



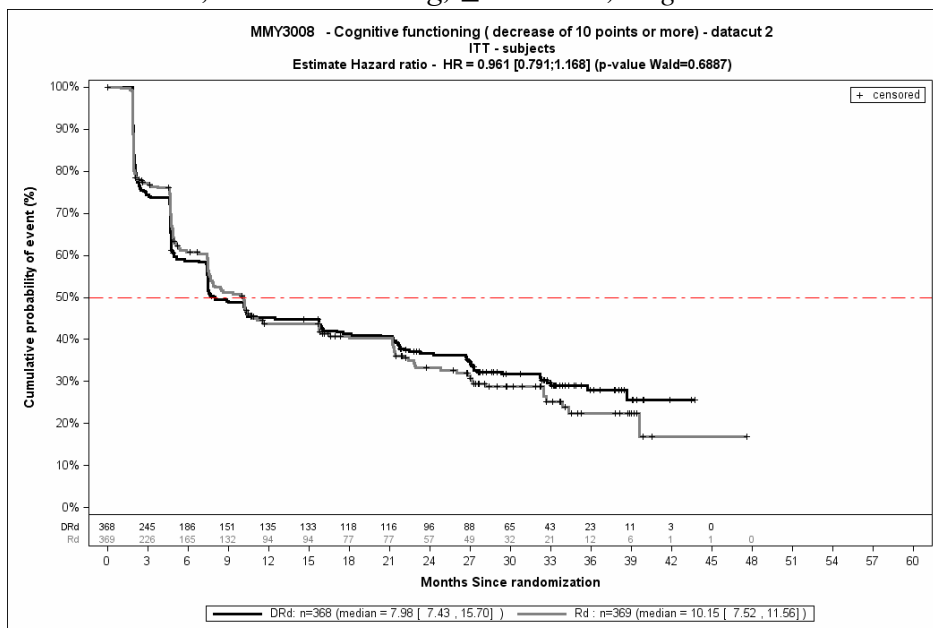
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

2. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



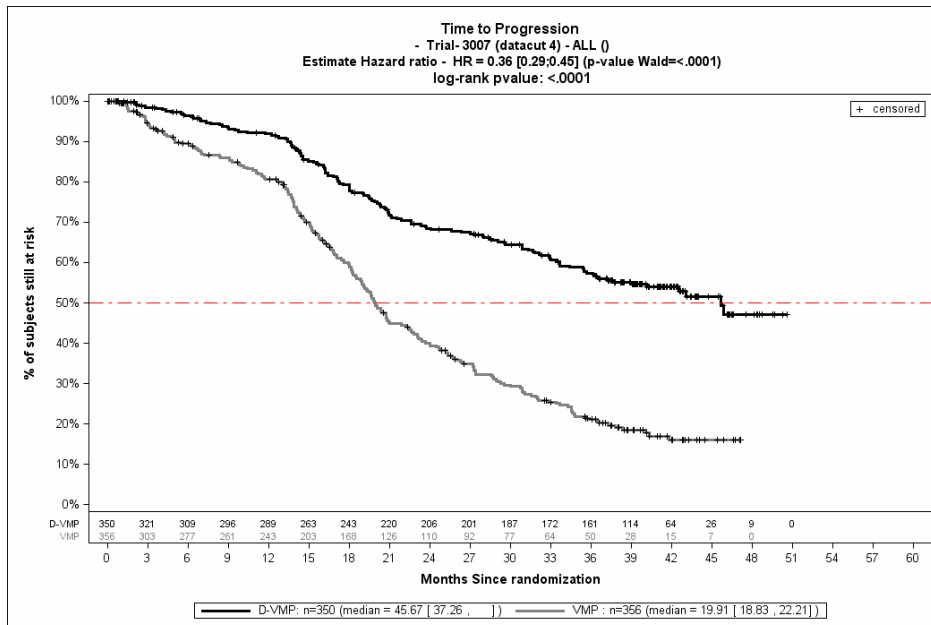
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3008 (73)

Studie ALCYONE

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

4. Datenschnitt

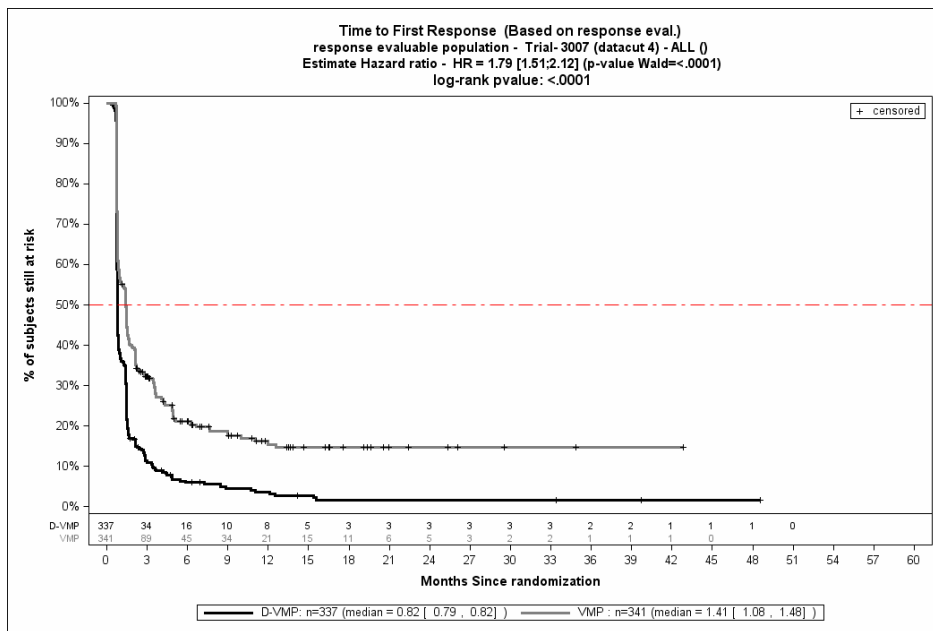


Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Abbildung GEFTTP01 (86), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

Morbidität - Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

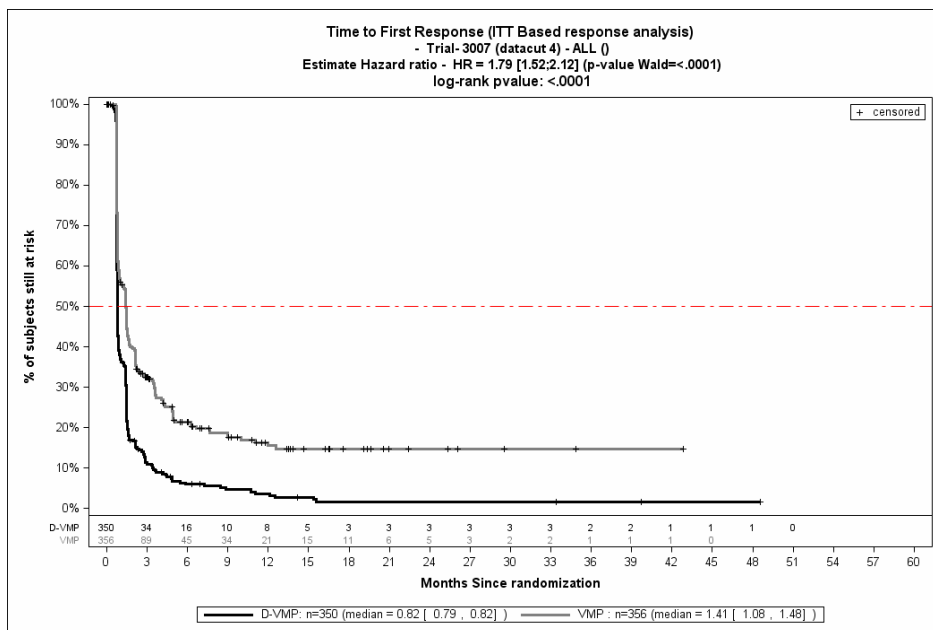
4. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

4. Datenschnitt

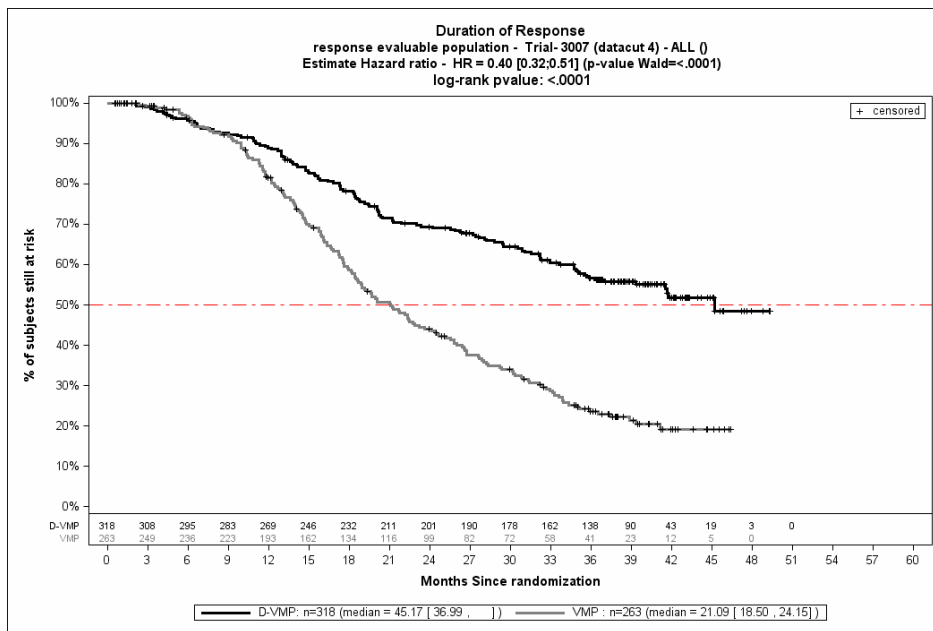


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

Morbidität – Dauer des Ansprechens RCT

Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

4. Datenschnitt

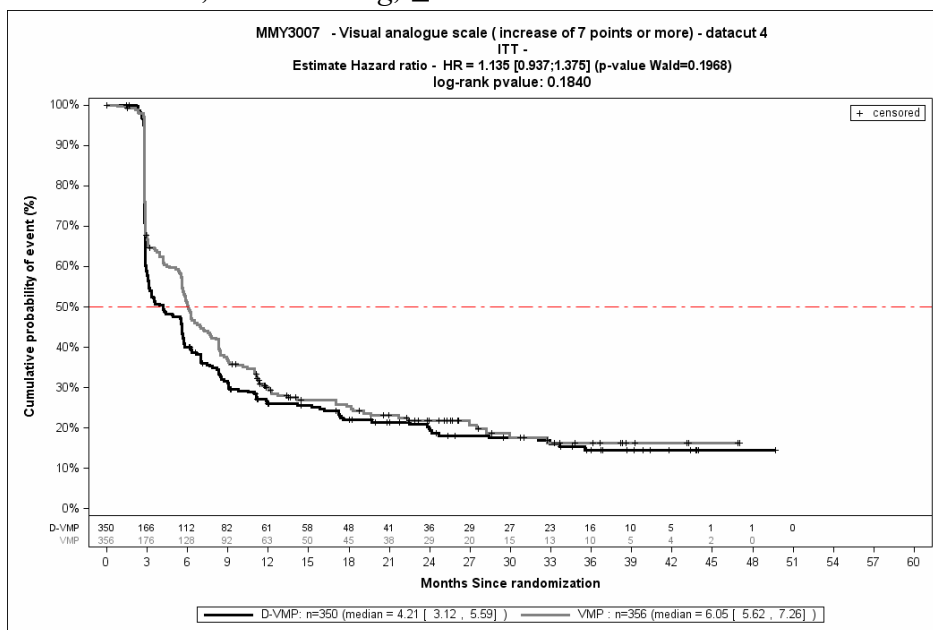


Quelle: Dokument zum 4. Datenschnitt 54767414MMY3007, Abbildung GEFDOR01 (86), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

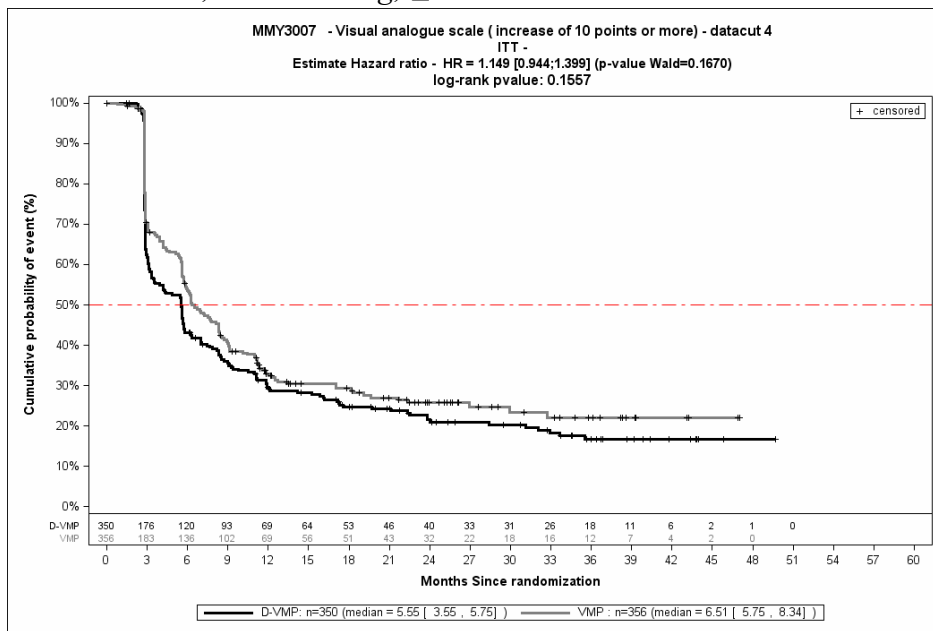
ITT-Population

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 7



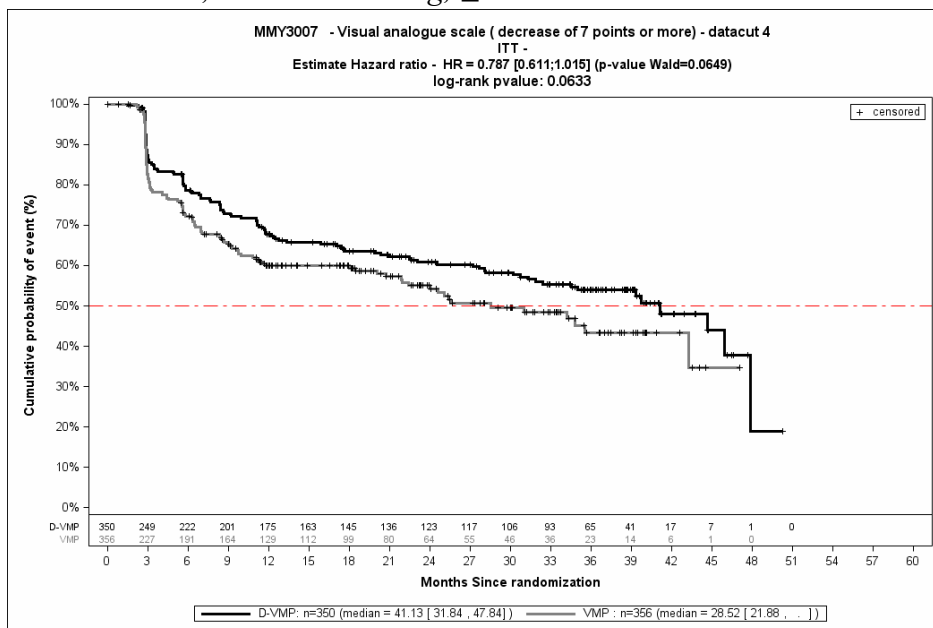
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10



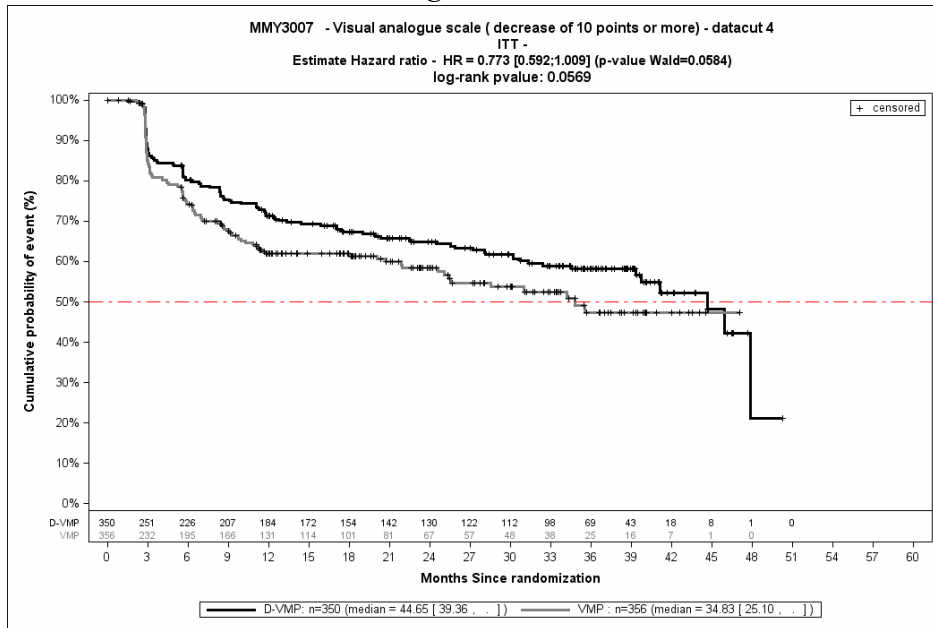
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 7



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10

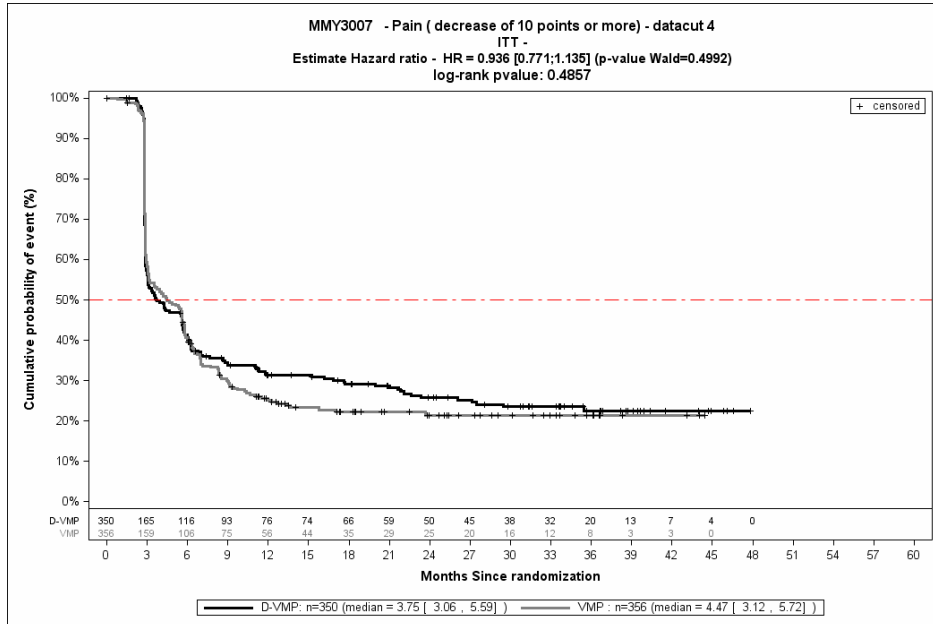


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen– RCT

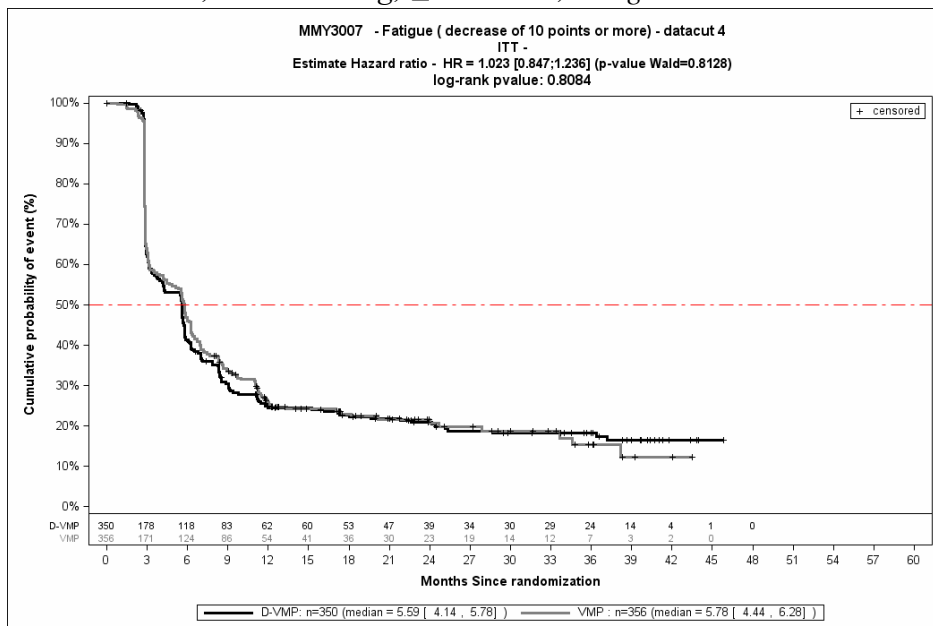
ITT-Population

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Schmerz



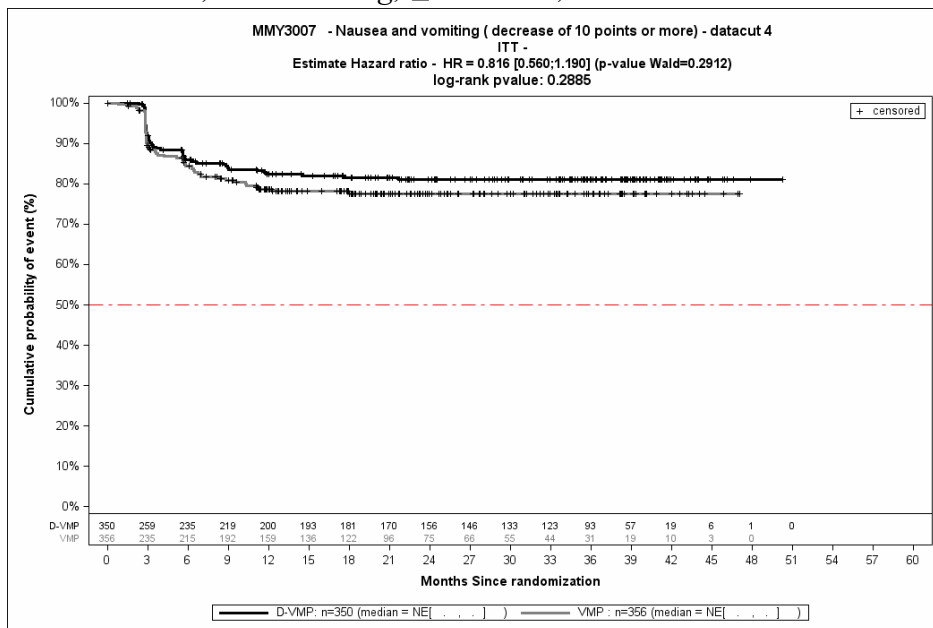
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Fatigue



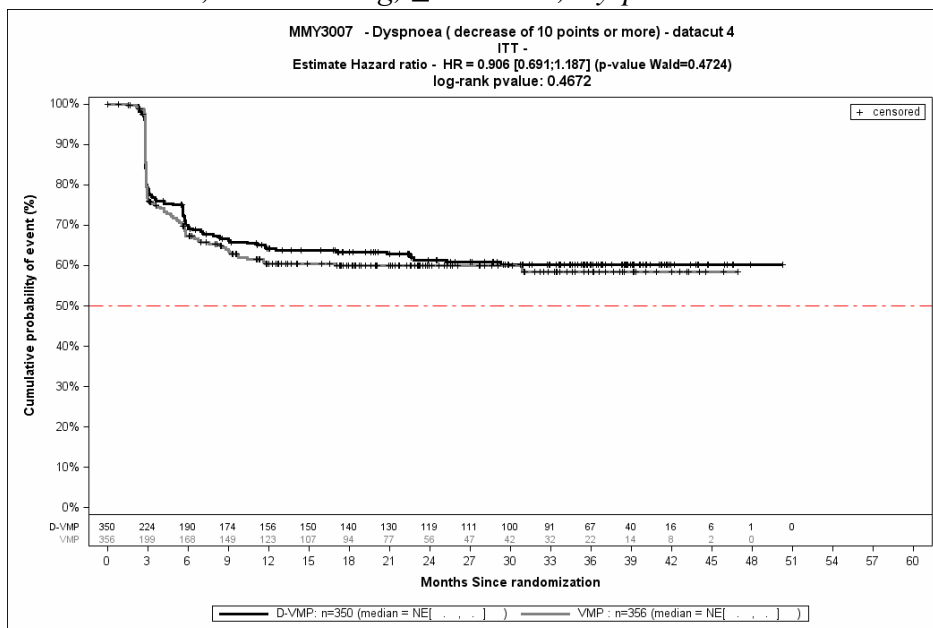
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



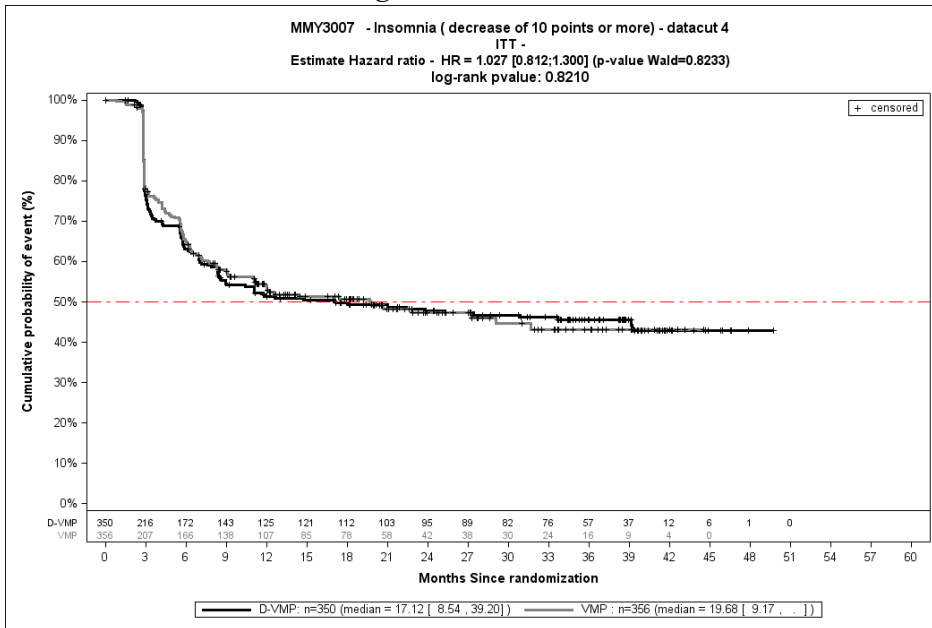
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Dyspnoe



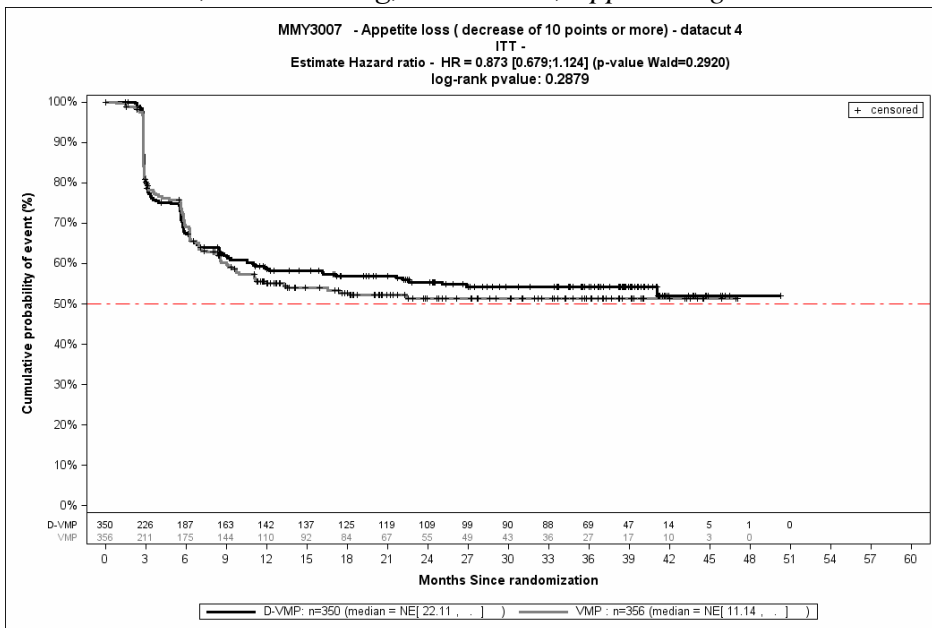
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Insomnie



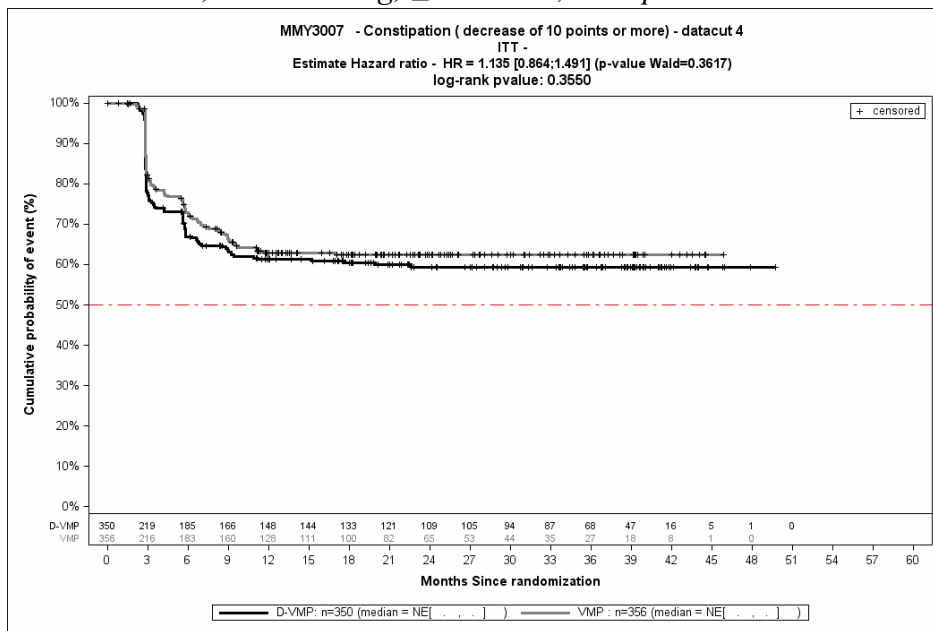
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



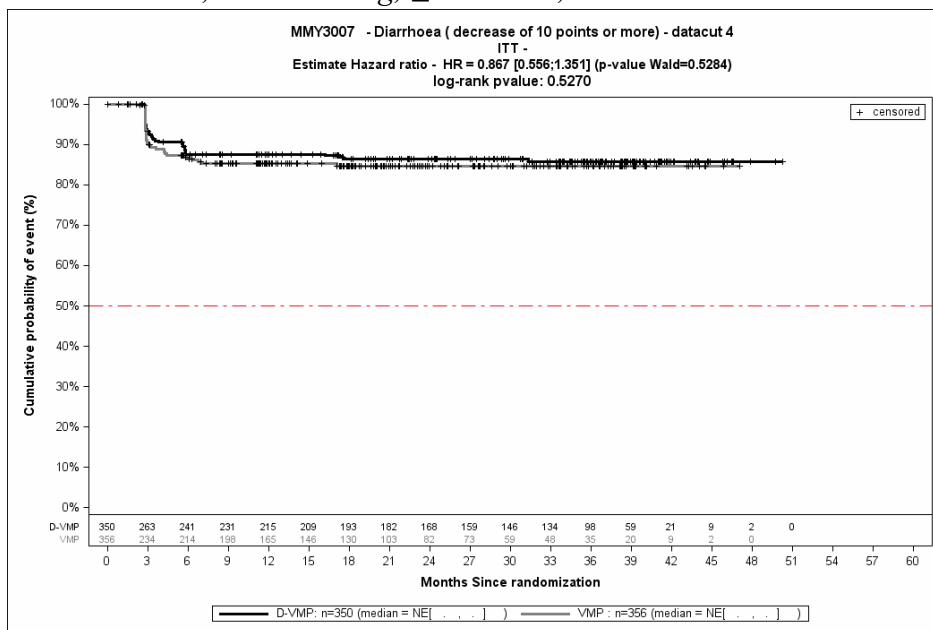
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Obstipation



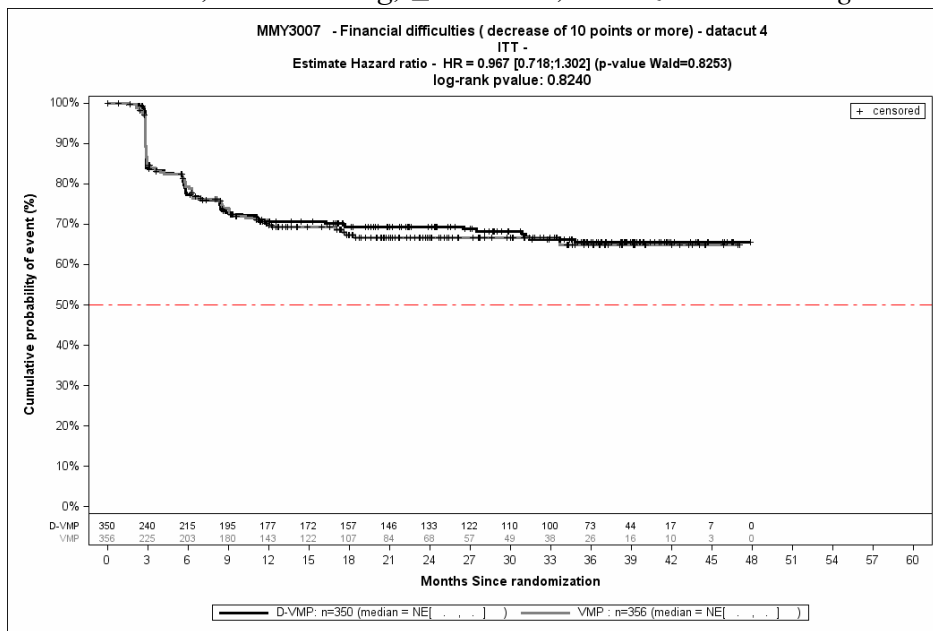
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Diarrhoe



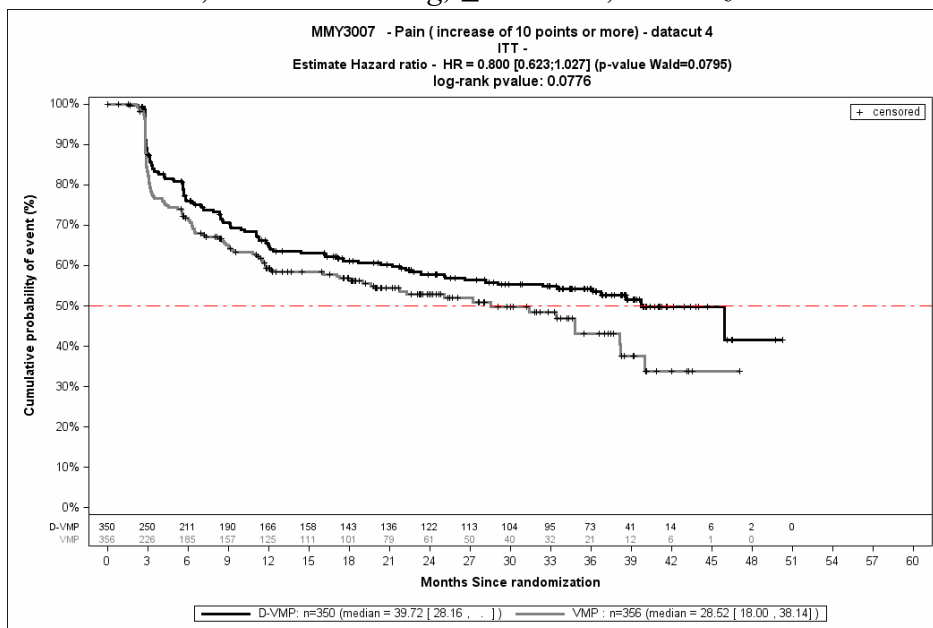
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Finanzielle Schwierigkeiten



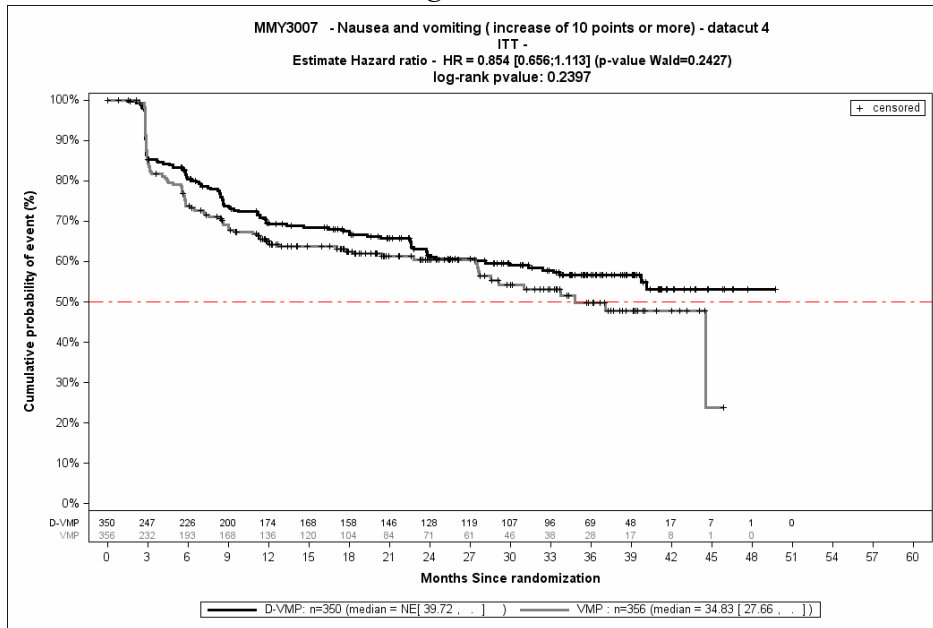
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Schmerz



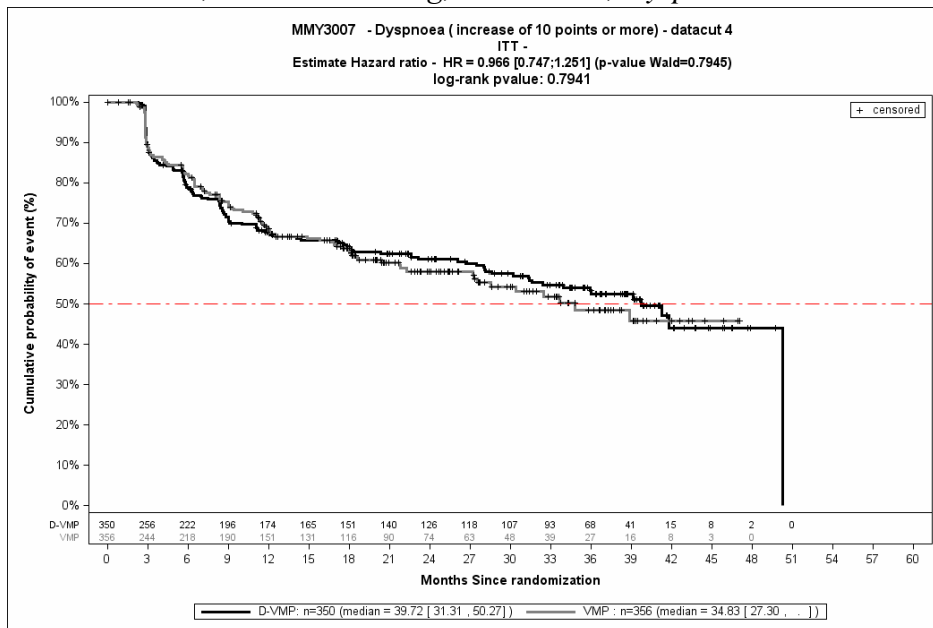
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



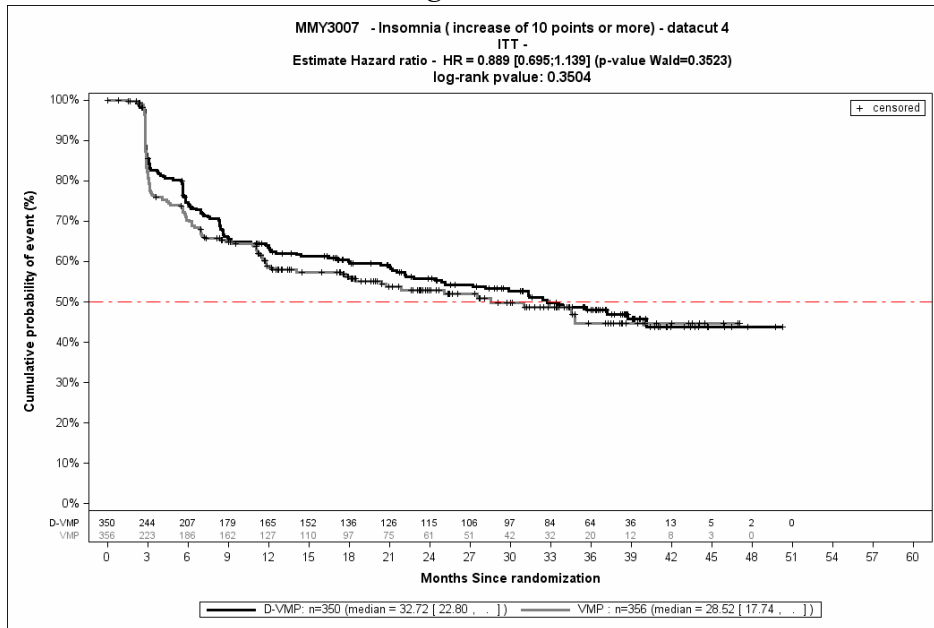
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Dyspnoe



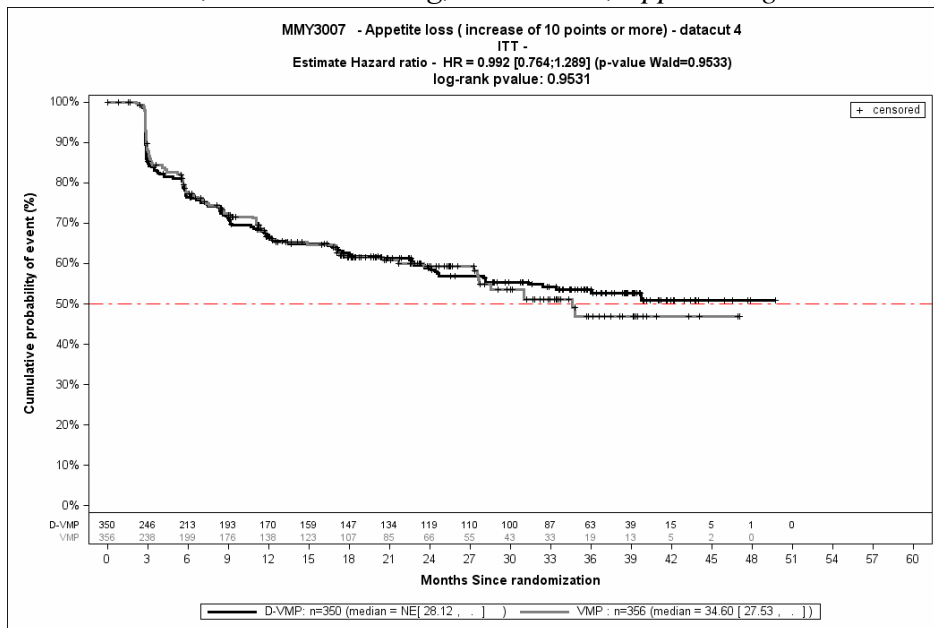
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Insomnie



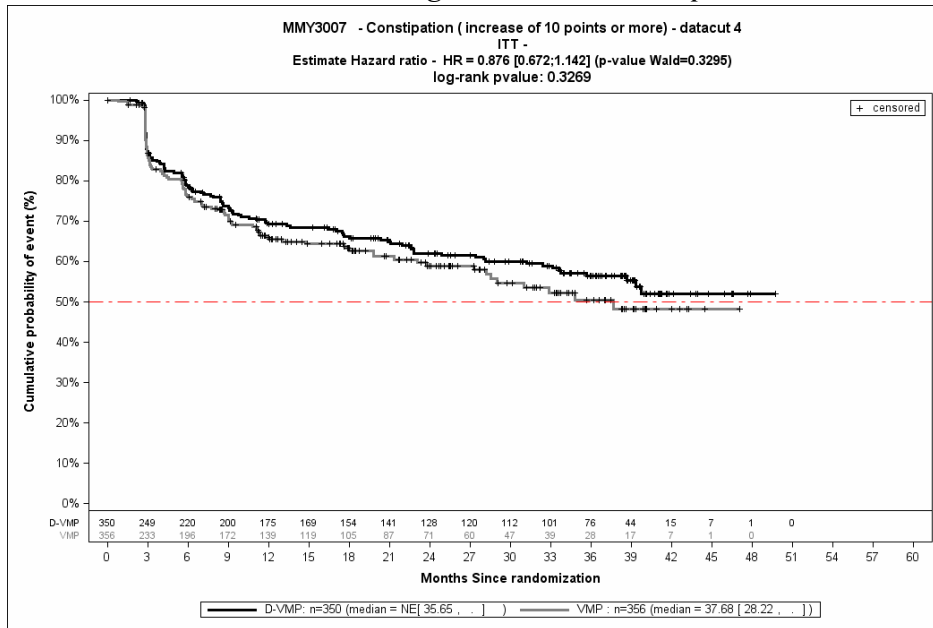
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



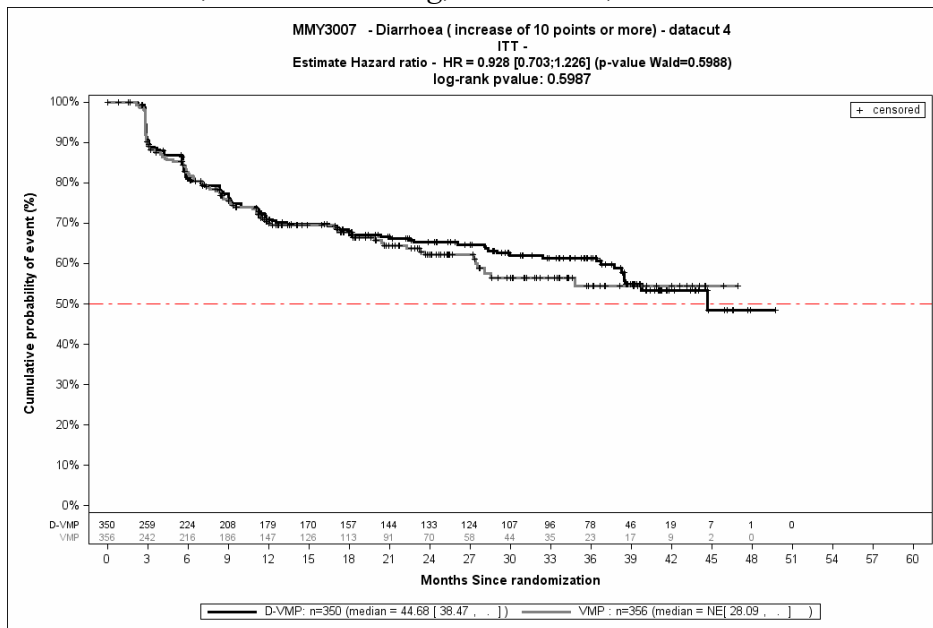
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Obstipation



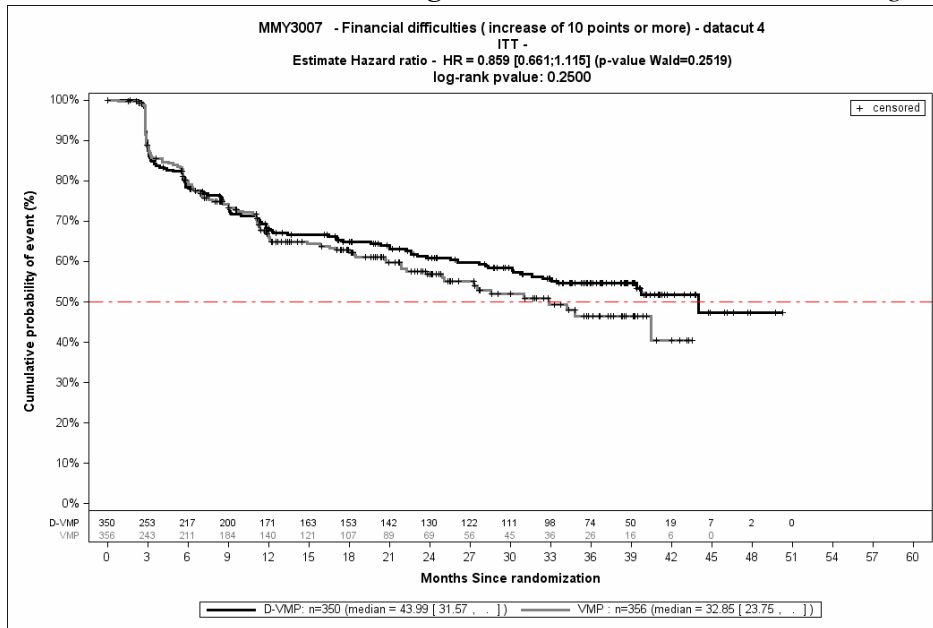
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Diarrhoe



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Finanzielle Schwierigkeiten

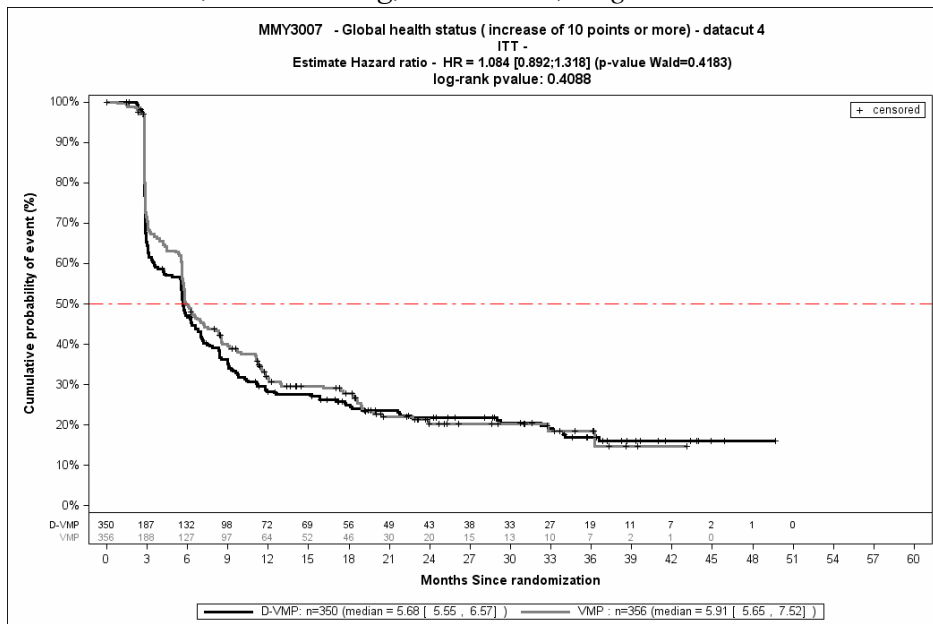


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 **Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCT**

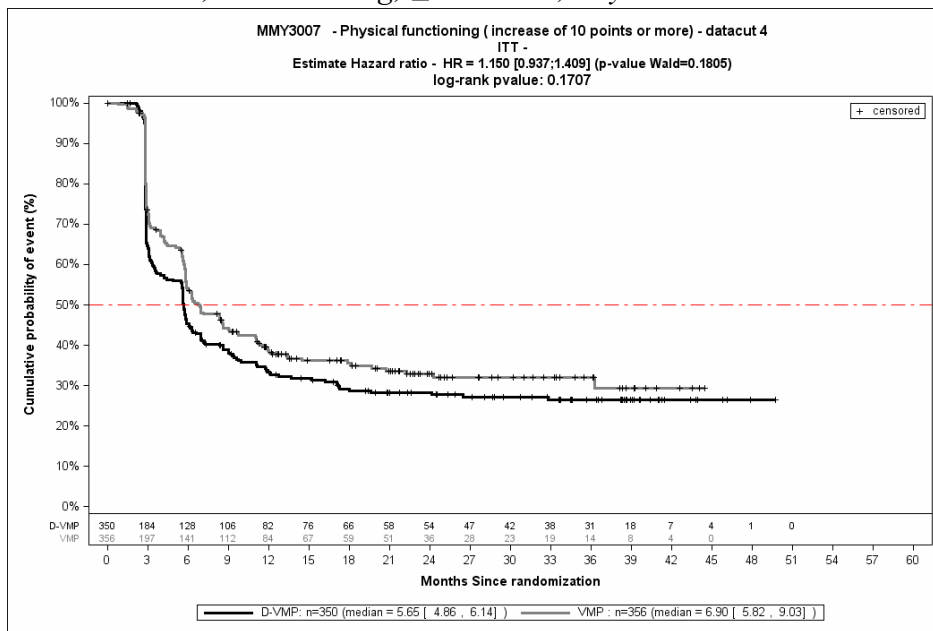
ITT-Population

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



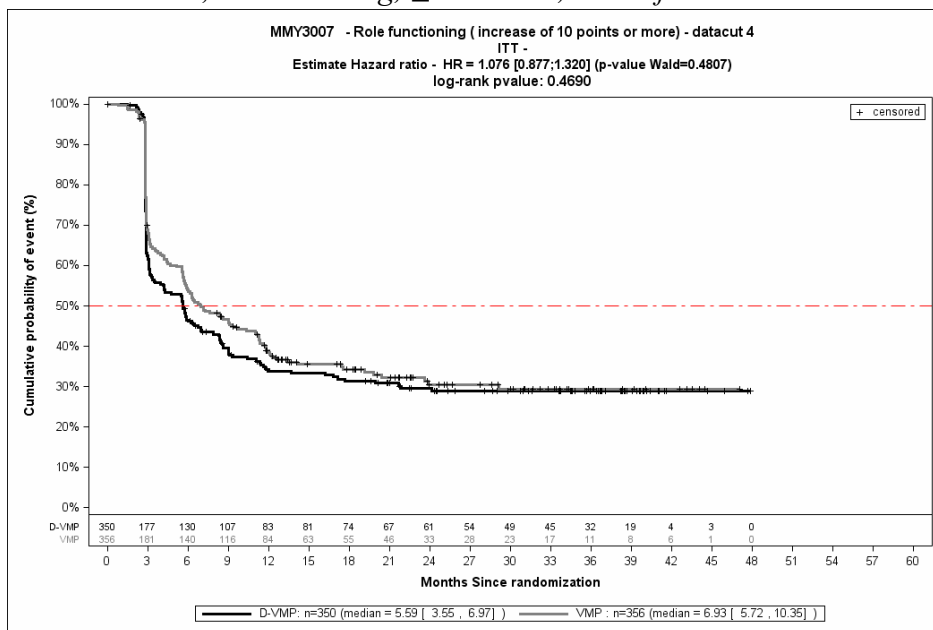
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Physische Funktion



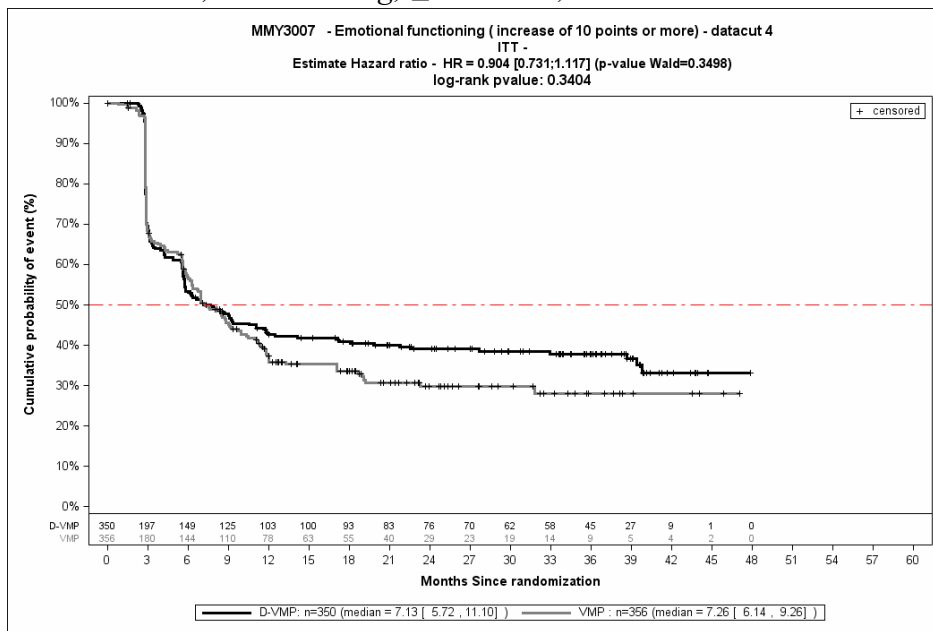
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



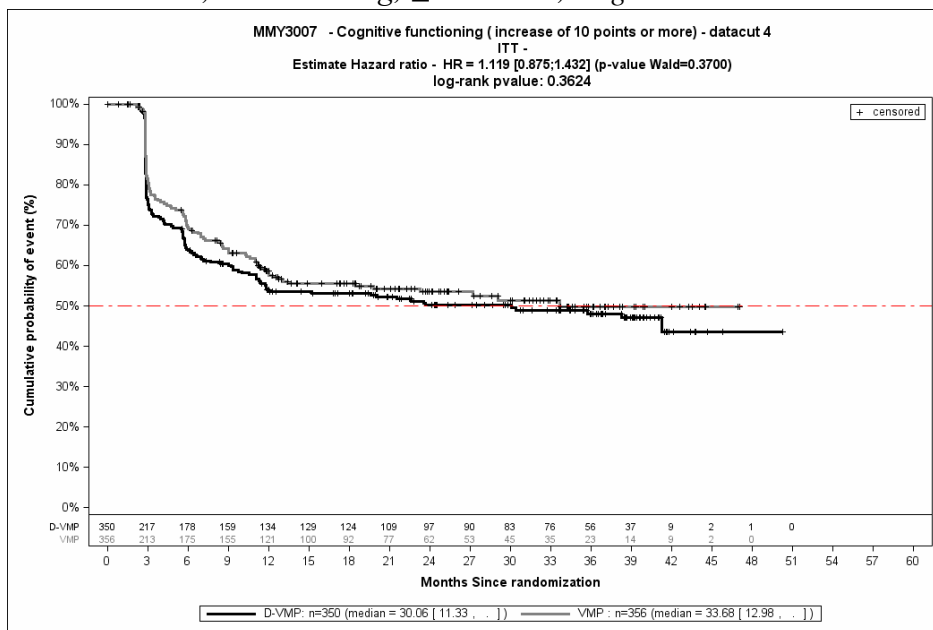
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



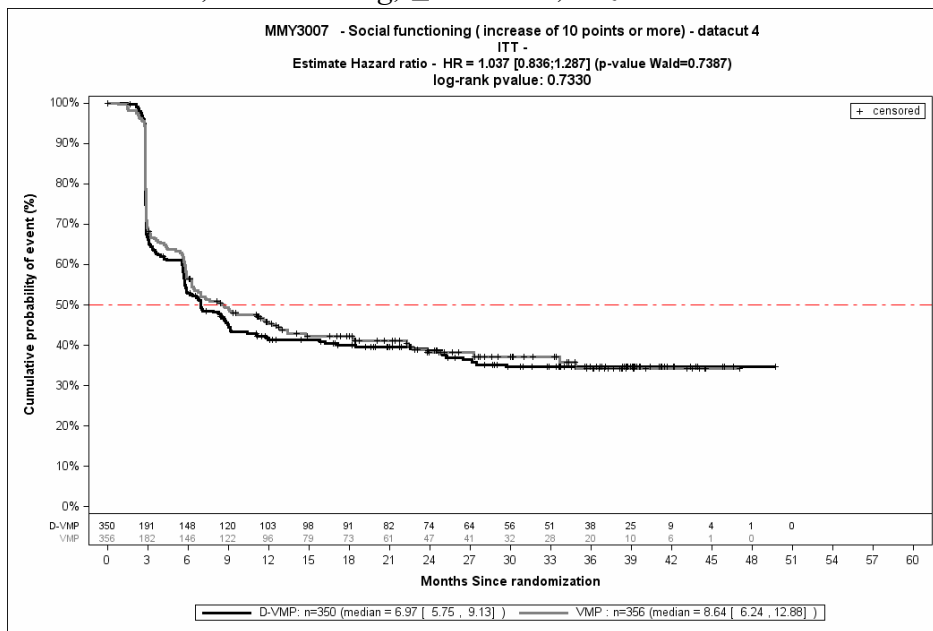
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



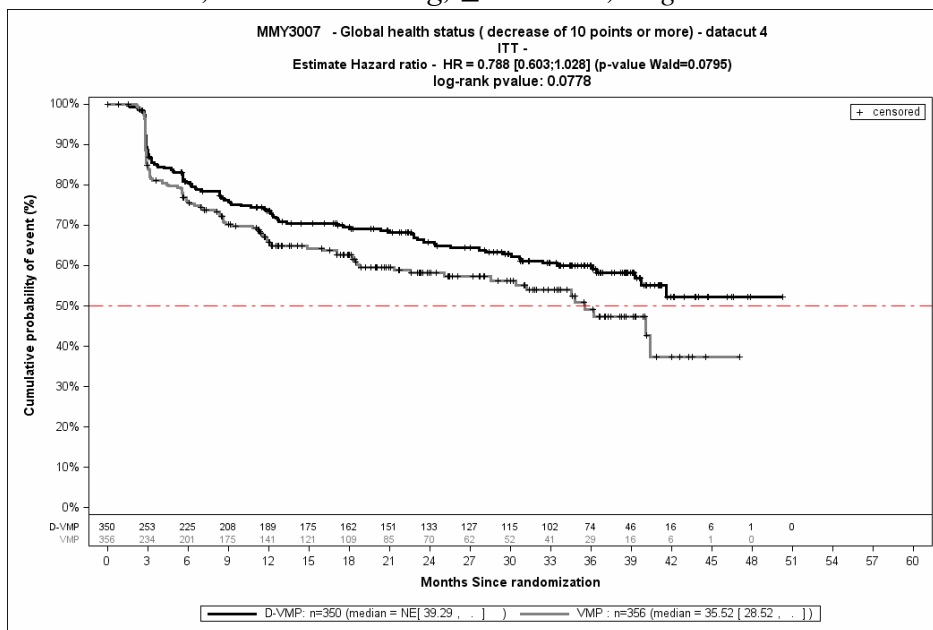
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



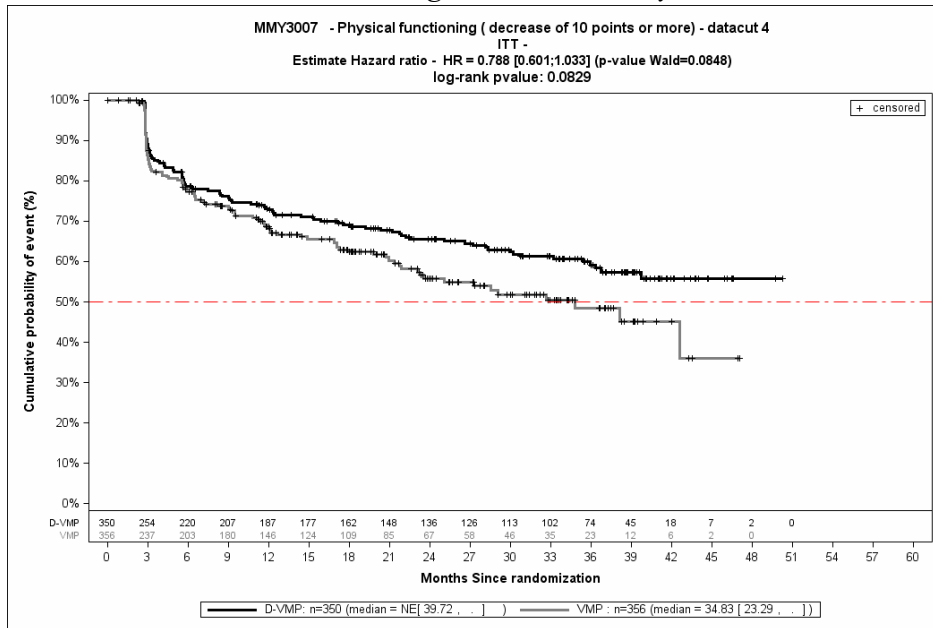
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



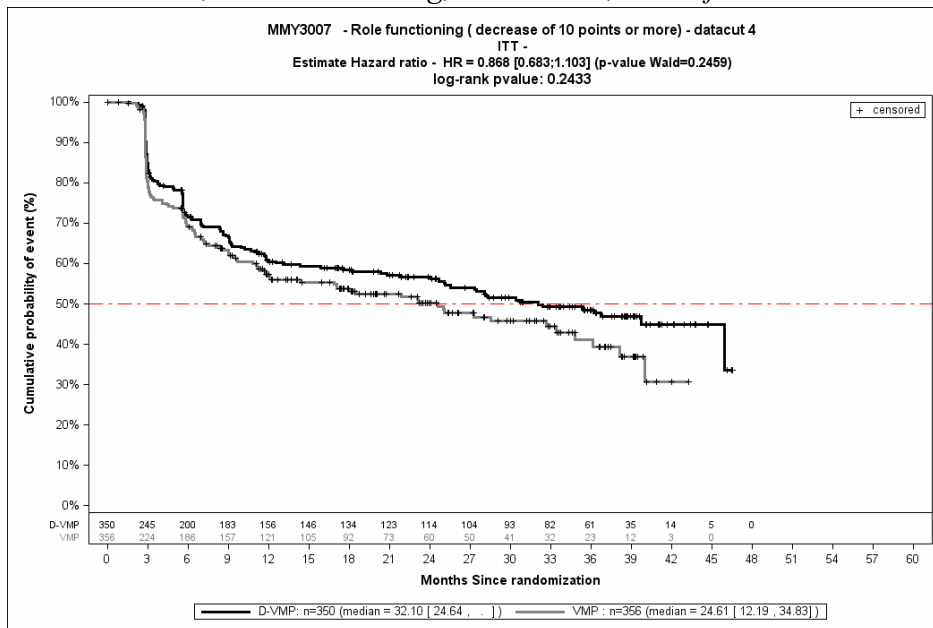
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Physische Funktion



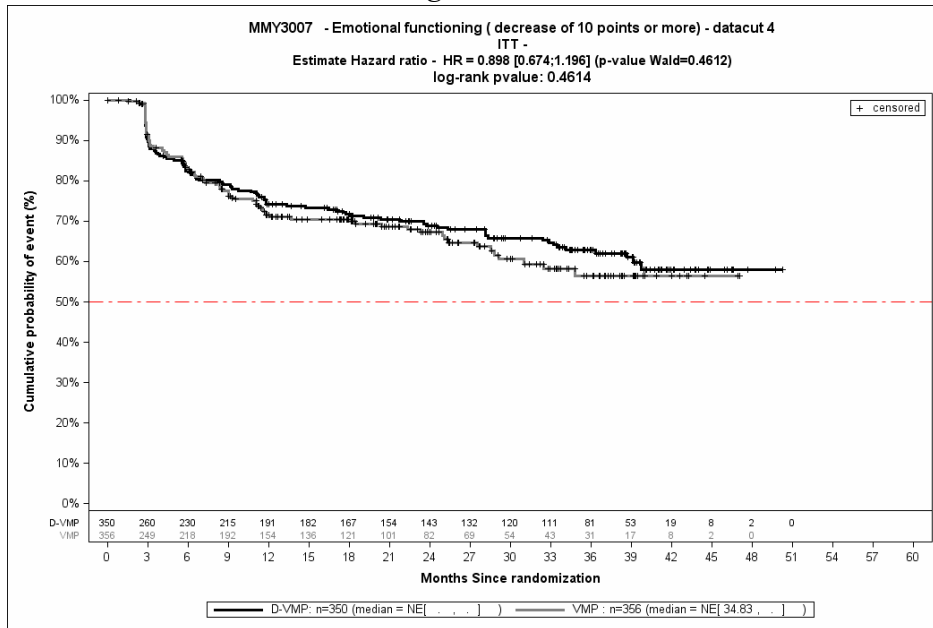
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



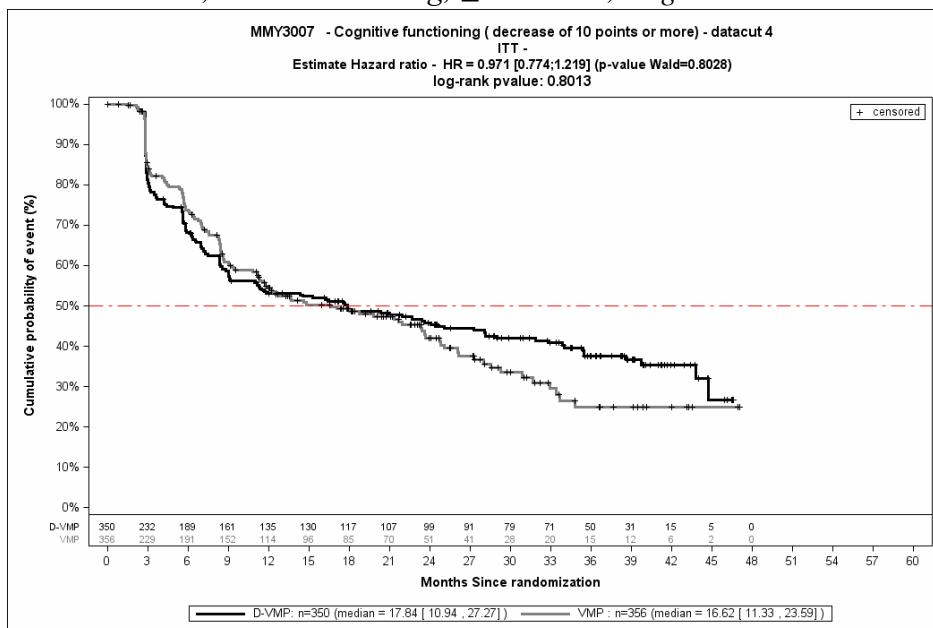
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



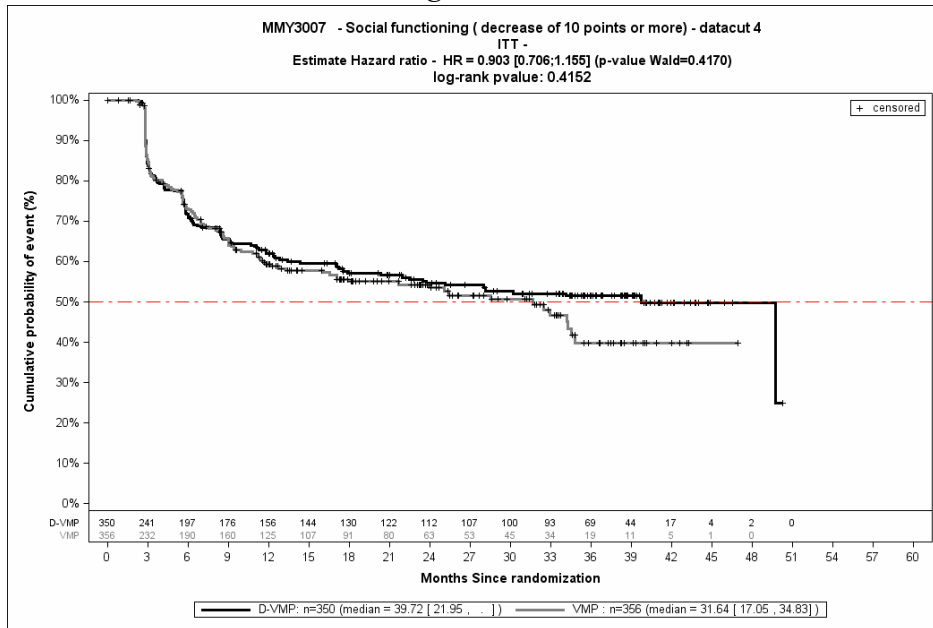
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

4. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (74)

Anhang 4-H: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Studie MAIA

Die für die in der Studie MAIA präspezifizierte Aggregation von PT als *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* ist dem im Statistischen Analyseplan (102) bei der Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erwähnten Dokument „Data Presentation Specification“ zu entnehmen (101).

Infektionen durch opportunistische Erreger

Folgende PT sind aggregiert:

Aspergillom
Aspergillusinfektion
Balanitis durch Candida
Bronchopulmonale Aspergillose
Candida-Infektion
Candidasepsis
Chorioretinitis durch Zytomegalievirus
Kolitis durch Zytomegalievirus
Gastroenteritis durch Zytomegalie-Virus
Zytomegalievirus-Infektion
Ösophagitis durch Zytomegalievirus
Virämie durch Zytomegalie-Virus
Augeninfektion durch Pilz
Pilzinfektion
Ösophagitis durch Pilzbefall
Durch Pilzinfektion verursachte Pharyngitis
Genitaler Herpes
Genitaler Herpes simplex
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane
Hepatosplenocandidose
Herpes simplex
Herpesvirus-Infektion
Herpes zoster
Disseminierte Herpes zoster-Infektion
Humanes Herpesvirus 6-Infektion
Legionelleninfektion
Mastitis durch Pilze
Nasenherpes
Nokardiose
Candidose des Ösophagus
Herpes simplex am Auge

Ophthalmischer Herpes zoster
Orale Candidose
Orale Pilzinfektion
Oraler Herpes
Candidose des Oropharynx
Pilzinfektion des Mund-Rachenraumes
Pneumocystis jirovecii-Infektion
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
Pneumonie durch Zytomegalievirus
Lungenmykose
Sepsis durch Pseudomonas
Pseudomonas-Infektion
Lungenmykose
Lungentuberkulose
Infektion durch Scedosporium
Candida der Haut
Systemmykose
Pilzinfektion der Zunge
Tuberkulose
Tuberkulöse Pleuritis
Harnwegsinfekt durch Pilze
Windpocken
Varizella zoster-Virusinfektion
Vulvovaginale Candidose
Vulvovaginale Pilzinfektion

Virusinfektionen

Folgende PT sind aggregiert:

Virale Infektion der oberen Atemwege
Grippe
Herpes zoster
Oraler Herpes
Virusschnupfen
Parainfluenzavirus-Infektion
Infektion mit Metapneumovirus
Respiratory Syncytial Virus-Infektion
Virusinfektion
Herpes simplex
Herpesvirus-Infektion
Virusinfektion der Atemwege
Gastroenteritis durch Norovirus
Virusinfektion der unteren Luftwege

Varizella zoster-Virusinfektion
Virale Pharyngitis
Influenza-A-Virus-Test positive
Herpes simplex an der Lippe
Herpes simplex an der Nase
Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) Bronchiolitis

Interferenz mit Blutkompatibilitätstest

Folgende PT sind aggregiert:

Coombs-Test indirekt positiv
Kreuztest inkompatibel
Labortestinterferenz

Intravaskuläre Hämolyse

Folgende PT sind aggregiert:

Akute hämolytische Transfusionsreaktion
Autoimmunhämolytische Anämie
Hämolytische Anämie durch Kälteagglutinine
Coombs-positive hämolytische Anämie
Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion
Extravaskuläre Hämolyse
Hämolyse
Widal-Anämie
Hämolytische Anämie
Hämolytisches urämisches Syndrom
Hämolytische Transfusionsreaktion
Intravaskuläre Hämolyse
Hämolytische Anämie durch Wärmeagglutinine

Neutropenie:

Folgende PT sind aggregiert:

Agranulozytose
Febrile Neutropenie
Granulozytenzahl erniedrigt
Granulozytopenie
Neutropenie
Neutropenische Infektion
Neutropenische Sepsis
Neutrophilenzahl anomal
Neutrophilenzahl erniedrigt

Thrombozytopenie:

Folgende PT sind aggregiert:

Megakaryozyten erniedrigt
Thrombozytenzahl vermindert
Thrombozytenstörung
Thrombozytenbildung vermindert
Thrombozytopenie

Anämie

Folgende PT sind aggregiert:

Erste Unterkategorie der SMQ Hämatopoetische Erythropenie
Anämie
Makrozytäre Anämie
Megaloblastäre Anämie
Autoimmunhämolytische Anämie

Lymphopenie

Folgende PT sind aggregiert:

B-Zellen erniedrigt
Lymphozytenzahl erniedrigt
Lymphopenie
T-Zellen erniedrigt

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Metaanalyse (Haupt- und Subgruppenanalysen)

In diesem Anhang 4-I werden die Haupt- und Subgruppenanalysen der Metaanalyse tabellarisch dargestellt.

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

Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit (ohne SOC und PT), Hauptanalysen und Subgruppenanalysen

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
≥CR, Alle, OR	All	All	OR	2,56641938	2,055122296	3,204922871	9,21265E-17	0,823173148	no	0,82317315	no
≥CR, Alle, RR	All	All	RR	1,8154366	1,573602886	2,094435696	2,94249E-16	0,969990655	no	0,96999066	no
≥CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs >=75)	< 75	OR	2,81486689	2,132306105	3,715918449	2,79369E-13	0,543642144	no	0,6723927	no
≥CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	OR	2,18535126	1,507107067	3,168826052	3,7305E-05	0,861896682	no	0,6723927	no
≥CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	< 75	RR	1,90297729	1,592500281	2,273985517	1,43982E-12	0,75070593	no	0,81878562	no
≥CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	RR	1,65945196	1,300917724	2,116798598	4,53921E-05	0,85193899	no	0,81878562	no
≥CR, Ethnie, OR	Race	Other	OR	2,78136156	1,285545535	6,01765703	0,009380355	0,1501963	no	0,4922064	no
≥CR, Ethnie, OR	Race	White	OR	2,55111789	2,018087973	3,224934982	4,8188E-15	0,588091068	no	0,4922064	no
≥CR, Ethnie, RR	Race	Other	RR	2,01258707	1,188464437	3,408185055	0,009257249	0,233525623	no	0,64061385	no
≥CR, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,79956732	1,546895521	2,093510846	2,71234E-14	0,74690812	no	0,64061385	no
≥CR, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	2,89948307	2,10166796	4,000157144	8,95314E-11	0,456508066	no	0,69286236	no
≥CR, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	2,36078296	1,724397213	3,232025748	8,33167E-08	0,755064311	no	0,69286236	no
≥CR, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,96627327	1,591553233	2,429218509	3,66055E-10	0,418361306	no	0,53833857	no
≥CR, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,69536329	1,392293613	2,064404142	1,49191E-07	0,478778428	no	0,53833857	no
≥CR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,54584977	1,603088721	4,043039508	7,50252E-05	0,708511506	no	0,37275426	no
≥CR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	3,50453195	2,469540644	4,973290975	2,1857E-12	0,993654224	no	0,37275426	no
≥CR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,94761024	1,322745738	2,867660449	0,000732955	0,574433604	no	0,37275426	no
≥CR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,79983486	1,338528622	2,420124198	0,00010033	0,815177642	no	0,5167479	no
≥CR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	2,15766459	1,724829195	2,699117398	1,67449E-11	0,693877425	no	0,5167479	no
≥CR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,53914894	1,195496173	1,981586809	0,000822603	0,709070123	no	0,5167479	no
≥CR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	2,94183272	1,439443831	6,012308054	0,003088587	0,430463897	no	0,75969424	no
≥CR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	2,51036542	1,985063275	3,174676907	1,54321E-14	0,537686836	no	0,75969424	no
≥CR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,92569538	1,22467015	3,028001198	0,004545499	0,37147128	no	0,78153955	no
≥CR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,78527761	1,533047918	2,079006215	8,79737E-14	0,666086098	no	0,78153955	no
≥CR, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	2,05177831	1,528362681	2,754447164	1,72701E-06	0,736148813	no	0,05881863	no
≥CR, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	4,50566578	2,724131138	7,452293249	4,53364E-09	0,556812543	no	0,05881863	no
≥CR, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,61706613	1,322490631	1,977256244	2,81E-06	0,559901734	no	0,26335586	no
≥CR, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	2,21621183	1,672685524	2,936352822	2,96669E-08	0,501342055	no	0,26335586	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
≥CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	2,40794662	1,690159073	3,430568756	1,13819E-06	0,890354395	no	0,93361783	no
≥CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	2,69936022	2,022203007	3,603271061	1,59989E-11	0,677915346	no	0,93361783	no
≥CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,78662743	1,405782467	2,270648297	2,09024E-06	0,819569713	no	0,9839164	no
≥CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,85908191	1,548309811	2,232231251	3,04978E-11	0,841024452	no	0,9839164	no
≥CR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	2,54861885	1,289017374	5,039077191	0,007146729	0,973036212	no	0,99716088	no
≥CR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	2,6816292	2,073583749	3,4679743	5,54027E-14	0,864581923	no	0,99716088	no
≥CR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,88015507	1,174115042	3,010763818	0,008585352	0,964679672	no	0,99935641	no
≥CR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,82897686	1,555455046	2,150596621	2,77078E-13	0,947546013	no	0,99935641	no
≥VGPR, Alle, OR	All	All	OR	2,99448438	2,383050245	3,762798	4,86384E-21	0,363796837	no	0,36379684	no
≥VGPR, Alle, RR	All	All	RR	1,46429344	1,351488589	1,586513782	1,11937E-20	0,934149202	no	0,9341492	no
≥VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	3,24126645	2,419436339	4,342254436	3,22908E-15	0,291331892	no	0,57563167	no
≥VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	2,63983846	1,827194003	3,8139065	2,32935E-07	0,709841182	no	0,57563167	no
≥VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,48	1,340814934	1,633633356	7,25213E-15	1	no	0,9762588	no
≥VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,42342314	1,241984867	1,63136725	3,87522E-07	0,961805298	no	0,9762588	no
≥VGPR, Ethnie, OR	Race	Other	OR	2,55698382	1,305800176	5,007018971	0,006178612	0,402994222	no	0,55735085	no
≥VGPR, Ethnie, OR	Race	White	OR	3,05053063	2,387879847	3,897070928	4,43085E-19	0,285662515	no	0,55735085	no
≥VGPR, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,40311728	1,089069779	1,807724479	0,008793297	0,423637517	no	0,86728309	no
≥VGPR, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,46	1,340791062	1,589807734	3,09171E-18	1	no	0,86728309	no
≥VGPR, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	3,29165552	2,36996789	4,571790247	1,17727E-12	0,275107945	no	0,61125418	no
≥VGPR, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	2,73472521	1,980834155	3,775541718	9,72768E-10	0,955700018	no	0,61125418	no
≥VGPR, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,4823876	1,328139584	1,654549731	2,18624E-12	0,434706927	no	0,57446367	no
≥VGPR, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,41841593	1,264366358	1,59123481	2,54012E-09	0,29773656	no	0,57446367	no
≥VGPR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,99856639	1,84279593	4,879216532	9,83029E-06	0,412337716	no	0,38594167	no
≥VGPR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	3,42136619	2,363645842	4,952411391	7,09286E-11	0,097991713	no	0,38594167	no
≥VGPR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	2,56647247	1,757139499	3,748581669	1,08142E-06	0,400111165	no	0,38594167	no
≥VGPR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,44031891	1,227519643	1,690008439	7,70678E-06	0,651142179	no	0,95834221	no
≥VGPR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,49776041	1,33163736	1,684607477	1,64019E-11	0,746366403	no	0,95834221	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
≥VGPR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,45091673	1,24354021	1,692875984	2,24759E-06	0,456442004	no	0,95834221	no
≥VGPR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	3,13262104	1,579596696	6,21254439	0,001080742	0,82472327	no	0,67760068	no
≥VGPR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	2,96769893	2,324820093	3,788352027	2,48801E-18	0,228535586	no	0,67760068	no
≥VGPR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,57896095	1,192165284	2,091251713	0,001442647	0,580036618	no	0,87371622	no
≥VGPR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,44780402	1,330676717	1,575240962	8,15318E-18	0,812889572	no	0,87371622	no
≥VGPR, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	3,20955377	2,403191899	4,286480567	2,80166E-15	0,720531361	no	0,86578299	no
≥VGPR, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	3,07069731	1,729944365	5,450569473	0,000127077	0,444253901	no	0,86578299	no
≥VGPR, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,58532684	1,409445367	1,783156158	1,58998E-14	0,328931174	no	0,13988252	no
≥VGPR, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,31320397	1,14474611	1,506451657	0,000100291	0,550227758	no	0,13988252	no
≥VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	3,21126204	2,267699329	4,547429964	4,94216E-11	0,529754216	no	0,61155206	no
≥VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	2,81010608	2,066283945	3,82168975	4,51062E-11	0,29352211	no	0,61155206	no
≥VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,56618066	1,360185795	1,803372648	4,50412E-10	0,756127543	no	0,64773768	no
≥VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,40372408	1,271256748	1,54999475	2,00547E-11	0,945731274	no	0,64773768	no
≥VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	1,14826809	0,757501979	1,740615386	0,514784446	0,210677204	no	0,15991545	no
≥VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	1,49038323	1,209296809	1,836804803	0,000182442	0,043688172	yes	0,15991545	no
≥VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	1,61077555	1,397509634	1,856586763	4,74293E-11	0,668279771	no	0,15991545	no
≥VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	1,38422395	1,234756188	1,551784857	2,44704E-08	0,393012412	no	0,15991545	no
≥VGPR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	3,94910684	2,058751573	7,57519512	3,58546E-05	0,819005638	no	0,81663448	no
≥VGPR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	3,02811051	2,321023575	3,950607547	3,19466E-16	0,561666916	no	0,81663448	no
≥VGPR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,71023199	1,304260255	2,242568879	0,000103949	0,606564195	no	0,6655318	no
≥VGPR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,46395662	1,333560174	1,60710333	1,17047E-15	0,673848296	no	0,6655318	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,01336268	0,88111952	1,165453611	0,852403251	0,368762206	no	0,36876221	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,31463029	1,067080722	1,619608313	0,010172283	0,41419652	no	0,41419652	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,12328902	1,025712702	1,230147809	0,012157896	0,566320813	no	0,56632081	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,07161242	0,902839796	1,271934611	0,428935408	0,337493231	no	0,57339075	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,91628716	0,719617042	1,166706897	0,47819907	0,965857437	no	0,57339075	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,49720211	1,143382775	1,96051069	0,003345797	0,575898834	no	0,46053737	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,07960672	0,770332302	1,51304919	0,656477956	0,793388302	no	0,46053737	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,17288404	1,056130053	1,302545048	0,002875222	0,878565152	no	0,65301034	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,03819523	0,882417944	1,221472599	0,651340524	0,780652217	no	0,65301034	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,11770339	0,707569607	1,765566051	0,633338966	0,483223804	no	0,78574289	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,99375944	0,854227742	1,1560826	0,935365684	0,557694418	no	0,78574289	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,43768939	0,750648872	2,753552108	0,27355088	0,088420764	no	0,3837148	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,29166966	1,03248799	1,615912762	0,025106941	0,81359883	no	0,3837148	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,19172778	0,889001481	1,597539648	0,240760454	0,112428181	no	0,43918656	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,1153258	1,014565844	1,226092561	0,023864896	0,926210847	no	0,43918656	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,96269611	0,79571897	1,164712452	0,695678338	0,592887359	no	0,68756593	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,06140101	0,857805463	1,313318865	0,583409964	0,388712467	no	0,68756593	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,19753988	0,888376142	1,61429567	0,236752266	0,51038928	no	0,68164811	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,44029362	1,067622352	1,943051958	0,016926658	0,561228577	no	0,68164811	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,07548606	0,957437797	1,208089196	0,219913148	0,533406313	no	0,62908836	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,19191888	1,036036577	1,371255264	0,014087828	0,725162305	no	0,62908836	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,03245472	0,764971571	1,393467136	0,834631011	0,279741987	no	0,40613603	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,8895754	0,717094649	1,103542448	0,287314795	0,759121257	no	0,40613603	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,20857879	0,945091078	1,545525837	0,131076867	0,509050827	no	0,40613603	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,32964754	0,857129576	2,062654964	0,203445046	0,870021974	no	0,49027204	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,12805116	0,814968127	1,561410046	0,467578536	0,688111933	no	0,49027204	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,63861833	1,13886017	2,357681917	0,007803927	0,158815375	no	0,49027204	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,14322992	0,933797851	1,399633392	0,194793939	0,899649117	no	0,50781255	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,04697537	0,916421776	1,196127648	0,499323958	0,675219176	no	0,50781255	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,24143016	1,057419963	1,457461466	0,008240575	0,218603205	no	0,50781255	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,51773887	0,941781463	2,445929719	0,086600985	0,287160411	no	0,22351069	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,98370751	0,846735156	1,142837231	0,829983369	0,550116645	no	0,22351069	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,95357721	0,94928571	4,020353272	0,068969043	0,189897839	no	0,37975517	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,25288325	1,00291718	1,565150603	0,047075587	0,861095797	no	0,37975517	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,33669274	1,021546929	1,749060598	0,034399365	0,37172945	no	0,45723115	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,1	1,002580326	1,206885841	0,043964378	1	no	0,45723115	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,08759204	0,91068392	1,298866064	0,353913654	0,612409144	no	0,81518495	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,18285361	0,849244743	1,647514079	0,320536291	0,482122672	no	0,81518495	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,47286792	1,119388429	1,937968851	0,005684374	0,547382517	no	0,9108812	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,37094383	0,852612017	2,20438715	0,192929001	0,741899591	no	0,9108812	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,17186658	1,049927247	1,307968046	0,004668825	0,648251811	no	0,92837956	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,14060611	0,929428382	1,399766044	0,207892584	0,657816729	no	0,92837956	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,99574199	0,793151324	1,250079374	0,97067141	0,761905347	no	0,66667373	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,07345531	0,895401114	1,286916313	0,443672872	0,269389553	no	0,66667373	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,15174984	0,830227964	1,597787293	0,397585138	0,658892094	no	0,64524299	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,44197289	1,089666486	1,908185528	0,010444557	0,515563974	no	0,64524299	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,06888765	0,917975935	1,244608668	0,390964821	0,674552196	no	0,76779492	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,16187597	1,039986356	1,298051415	0,007970002	0,648273248	no	0,76779492	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	<30 mL/min	RR	2,02312616	0,787544328	5,197217884	0,143245313	0,422411993	no	0,81925611	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	≥ 90 mL/min	RR	1,11284673	0,890384427	1,390891171	0,347401412	0,844201593	no	0,81925611	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$30- <60$ mL/min	RR	1,05565775	0,907520628	1,227975718	0,482617127	0,951454058	no	0,81925611	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$60- <90$ mL/min	RR	1,17227999	1,028376745	1,336319965	0,017373281	0,523154585	no	0,81925611	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,05458672	0,66843658	1,663812521	0,819287288	0,854447395	no	0,81395832	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard- risk	HR	0,92015935	0,781094092	1,083983654	0,319577434	0,434953622	no	0,81395832	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,04754926	0,564841128	1,942775394	0,882812112	0,548455175	no	0,58594399	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard- risk	OR	1,28386889	1,004761757	1,640507634	0,04572239	0,270299631	no	0,58594399	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,01696576	0,767014353	1,348370282	0,906942115	0,526852555	no	0,68080529	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard- risk	RR	1,11823138	1,009596647	1,238555438	0,032102418	0,395708074	no	0,68080529	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,83774121	0,707406741	0,992088849	0,04016758	0,585248963	no	0,58524896	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,02350708	0,823935137	1,271418934	0,833699506	0,535978216	no	0,53597822	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,02041389	0,896600916	1,161324393	0,759453701	0,564202737	no	0,56420274	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,78077432	0,624863338	0,975586986	0,029448121	0,336226239	no	0,58164168	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,91646829	0,708214379	1,185960276	0,507194351	0,67037489	no	0,58164168	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	0,97629897	0,738656128	1,29039704	0,866156854	0,409941119	no	0,80877481	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,09691431	0,772760326	1,557042946	0,604757296	0,862570587	no	0,80877481	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	0,9960042	0,834627624	1,188583187	0,96459045	0,405694599	no	0,82822567	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,04559555	0,871423133	1,254580028	0,631518736	0,812459214	no	0,82822567	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,93452375	0,512575528	1,703816503	0,825098734	0,125239621	no	0,26604395	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,81697205	0,682655751	0,977715833	0,027392341	0,231647314	no	0,26604395	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,39789734	0,691651801	2,825290098	0,350798136	0,10416499	no	0,17348873	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	0,99435981	0,787613455	1,255376521	0,962066865	0,216831485	no	0,17348873	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,17963406	0,764498136	1,820196083	0,455354936	0,091612327	no	0,17294688	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,00548762	0,880774834	1,147859049	0,935444076	0,197336121	no	0,17294688	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,85990372	0,671506692	1,101157167	0,231601387	0,75024458	no	0,59212408	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,83256349	0,650210187	1,06605829	0,146275975	0,183138664	no	0,59212408	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,07922856	0,793953741	1,467005231	0,626390411	0,616366377	no	0,47385674	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,98188772	0,715911239	1,346680201	0,909714876	0,149235125	no	0,47385674	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,04492327	0,868046035	1,257841864	0,642350519	0,586063695	no	0,47034247	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,00180256	0,841193618	1,193076534	0,983883211	0,14482946	no	0,47034247	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,87	0,640006976	1,182643359	0,373980201	1	no	0,96659549	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,81384717	0,620323898	1,067744165	0,137061248	0,965604963	no	0,96659549	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,79098717	0,570061109	1,09753268	0,160595335	0,383705428	no	0,96659549	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,023708	0,656719442	1,595777424	0,917605786	0,770616165	no	0,99269004	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,99889026	0,714599402	1,396281243	0,994815527	0,838176095	no	0,99269004	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,00825744	0,681780629	1,491070622	0,967141603	0,554110596	no	0,99269004	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,01119209	0,821444148	1,244770509	0,916402456	0,765704411	no	0,99227518	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,00304483	0,8159477	1,233043394	0,976973653	0,822000325	no	0,99227518	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,01147517	0,778713721	1,313810195	0,931855501	0,552602842	no	0,99227518	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,62333753	0,350717367	1,107871218	0,107212927	0,278039626	no	0,55311935	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,83602431	0,699534293	0,999145642	0,048911473	0,948644577	no	0,55311935	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,97295787	0,474266375	1,99602388	0,940393468	0,632058328	no	0,94339851	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,02898883	0,814666467	1,299695103	0,810475074	0,714058144	no	0,94339851	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,00602868	0,689178618	1,468550641	0,97515508	0,624421391	no	0,94788106	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,02313486	0,895254113	1,169282468	0,737071054	0,733432956	no	0,94788106	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,80608001	0,647310545	1,003791741	0,054085814	0,956814709	no	0,72388029	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,64737412	0,435022702	0,963382469	0,032041575	0,51526438	no	0,72388029	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,95518203	0,722032198	1,263617758	0,748089119	0,771398434	no	0,49017417	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,82433213	0,505411147	1,344496373	0,438945873	0,150053484	no	0,49017417	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,96754356	0,822346704	1,138376958	0,690836304	0,767089256	no	0,48238828	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,91891349	0,684520526	1,233567099	0,57354468	0,130802813	no	0,48238828	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	0,95316691	0,732639224	1,240074419	0,720891589	0,669261308	no	0,56646583	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,76228242	0,607622431	0,956308478	0,01897116	0,612641888	no	0,56646583	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,11614965	0,795936358	1,565188006	0,524148987	0,774979295	no	0,81330595	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	0,93541307	0,701504239	1,247316202	0,649285087	0,60987815	no	0,81330595	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,06642135	0,884683509	1,285493051	0,499915408	0,851737954	no	0,83241066	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	0,9672403	0,815016523	1,14789549	0,703024699	0,605898838	no	0,83241066	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,58569456	0,336042573	1,020817441	0,059123205	0,907591983	no	0,43761745	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,89499161	0,736652328	1,087365028	0,264077262	0,399773333	no	0,43761745	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,93752524	0,496407727	1,770628326	0,842377116	0,642869313	no	0,77408243	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,11794534	0,868719773	1,438670804	0,386289023	0,422600315	no	0,77408243	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,98741861	0,672124965	1,450616433	0,948560538	0,628618658	no	0,81991067	no
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,0761741	0,929071689	1,246567636	0,327612391	0,470388538	no	0,81991067	no
Ansprechrate (\geq PR), Alle, OR	All	All	OR	3,292158	2,382924006	4,548321411	4,99351E-13	0,611722885	no	0,61172289	no
Ansprechrate (\geq PR), Alle, RR	All	All	RR	1,17559508	1,125159263	1,228291706	4,7996E-13	0,095514602	no	0,0955146	no
Ansprechrate (\geq PR), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	OR	4,16819442	2,671264995	6,503976502	3,21162E-10	0,726400427	no	0,34474063	no
Ansprechrate (\geq PR), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	OR	2,42648951	1,502425616	3,918897074	0,000289652	0,450382402	no	0,34474063	no
Ansprechrate (\geq PR), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), RR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	RR	1,18778857	1,126204207	1,252740562	2,36798E-10	0,3541705	no	0,35431998	no
Ansprechrate (\geq PR), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), RR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	RR	1,14792729	1,063385866	1,239189946	0,000408474	0,170484182	no	0,35431998	no
Ansprechrate (\geq PR), Ethnie, OR	Race	Other	OR	2,74098982	1,032851814	7,274059183	0,04288015	0,323363745	no	0,75367127	no
Ansprechrate (\geq PR), Ethnie, OR	Race	White	OR	3,34902667	2,371194387	4,730097086	6,83652E-12	0,779948588	no	0,75367127	no
Ansprechrate (\geq PR), Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,1514608	1,006100957	1,317822003	0,04053027	0,315045915	no	0,27795432	no
Ansprechrate (\geq PR), Ethnie, RR	Race	White	RR	1,17215866	1,118914977	1,227935941	2,12523E-11	0,095315325	no	0,27795432	no
Ansprechrate (\geq PR), Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	2,82448565	1,756265682	4,542432999	1,84264E-05	0,994205084	no	0,72025517	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Ansprechrate (≥PR), Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	3,73025639	2,381808721	5,84212014	8,84225E-09	0,423202221	no	0,72025517	no
Ansprechrate (≥PR), Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,13963304	1,076122073	1,206892327	7,91232E-06	0,764424526	no	0,10878516	no
Ansprechrate (≥PR), Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,20444411	1,128087807	1,285968696	2,5955E-08	0,035561208	yes	0,10878516	no
Ansprechrate (≥PR), ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	5,08200328	2,152416808	11,99895728	0,000208204	0,964333704	no	0,57417715	no
Ansprechrate (≥PR), ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	3,78163468	2,213528603	6,46061714	1,12828E-06	0,802828735	no	0,57417715	no
Ansprechrate (≥PR), ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	2,47059003	1,525937411	4,000042894	0,000234181	0,278412713	no	0,57417715	no
Ansprechrate (≥PR), ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,16782808	1,080565737	1,262137402	9,02242E-05	0,337176434	no	0,66963715	no
Ansprechrate (≥PR), ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,18298899	1,109787353	1,261019003	2,51926E-07	0,450579632	no	0,66963715	no
Ansprechrate (≥PR), ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,17491733	1,072995619	1,286520389	0,000498231	0,199978002	no	0,66963715	no
Ansprechrate (≥PR), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	4,39611303	1,863652519	10,36985681	0,000720254	0,486008443	no	0,73493374	no
Ansprechrate (≥PR), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	3,11405348	2,188841125	4,430348549	2,7016E-10	0,610327823	no	0,73493374	no
Ansprechrate (≥PR), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,3988989	1,159249104	1,688091127	0,000463071	0,940948225	no	0,14720109	no
Ansprechrate (≥PR), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,15758362	1,106915513	1,210571025	1,47327E-10	0,197022099	no	0,14720109	no
Ansprechrate (≥PR), Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	3,1295188	2,097821537	4,668599181	2,26433E-08	0,650160699	no	0,97202619	no
Ansprechrate (≥PR), Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	2,99647495	1,331547926	6,743176075	0,008004177	0,890845747	no	0,97202619	no
Ansprechrate (≥PR), Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,17689503	1,110344159	1,247434779	4,15142E-08	0,049114092	yes	0,20296089	no
Ansprechrate (≥PR), Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,12487215	1,031914781	1,22620335	0,00749876	0,919577607	no	0,20296089	no
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	2,62398093	1,662550188	4,141394334	3,42312E-05	0,670224361	no	0,59822887	no
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	4,04885108	2,537025247	6,461581372	4,52984E-09	0,959310096	no	0,59822887	no
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,17277772	1,08598869	1,266502678	4,84766E-05	0,393790939	no	0,39915472	no
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,17427421	1,113890018	1,237931843	2,4562E-09	0,135912827	no	0,39915472	no
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	1,08266389	0,738105958	1,588066166	0,684486078	0,179069862	no	0,67779379	no
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	1,22377889	1,09255775	1,370760282	0,000483671	0,448967451	no	0,67779379	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	1,18097802	1,095517692	1,27310503	1,42283E-05	0,586249115	no	0,67779379	no
Ansprechrate (≥PR), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	1,16474409	1,095242456	1,238656151	1,18522E-06	0,232677049	no	0,67779379	no
Ansprechrate (≥PR), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	3,40467606	1,427665712	8,119421067	0,005729273	0,905008145	no	0,93639375	no
Ansprechrate (≥PR), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	3,66370034	2,497923127	5,37354413	3,04114E-11	0,536871945	no	0,93639375	no
Ansprechrate (≥PR), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,22794343	1,06088494	1,421308757	0,005921359	0,828234078	no	0,23671504	no
Ansprechrate (≥PR), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,1818585	1,124019962	1,242673224	6,72464E-11	0,046663343	yes	0,23671504	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,94960494	0,798664549	1,129071702	0,558230036	0,339544307	no	0,33954431	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,19561217	0,963145698	1,484187152	0,105326244	0,28821564	no	0,28821564	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,12334482	0,980152192	1,287456783	0,09456193	0,305196201	no	0,3051962	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,0402724	0,839159196	1,289584474	0,718697463	0,761498953	no	0,1670618	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,80576346	0,599186299	1,083560733	0,153015186	0,078227779	no	0,1670618	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,38019068	1,052919488	1,80918515	0,019627795	0,469368593	no	0,18023775	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	0,94235274	0,660462536	1,344555736	0,743358455	0,211487544	no	0,18023775	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,21912079	1,029564717	1,443576576	0,021568619	0,452464603	no	0,21198674	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	0,97421845	0,768664571	1,234740907	0,828968545	0,197779023	no	0,21198674	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,87219549	0,4839168	1,572016028	0,649148274	0,829289212	no	0,79019893	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,9706982	0,808365428	1,165629998	0,750094302	0,347213383	no	0,79019893	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,29548149	0,653372955	2,568628354	0,458522098	0,303769384	no	0,4132603	no
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,20668806	0,961386799	1,514578802	0,105157479	0,18362589	no	0,4132603	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,2239441	0,767141735	1,952754074	0,396541642	0,357673013	no	0,43407207	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,12554486	0,974463855	1,300049487	0,107789139	0,182458266	no	0,43407207	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,9804583	0,778811902	1,234314055	0,866589713	0,277616132	no	0,66870953	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,8885537	0,679561919	1,16181861	0,387770371	0,77404187	no	0,66870953	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,24823783	0,928724224	1,677675278	0,141612833	0,38484656	no	0,70167809	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,10754672	0,804128142	1,525453061	0,531734898	0,541889586	no	0,70167809	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,14217092	0,959522861	1,359586579	0,13486067	0,402852598	no	0,73475096	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,07235428	0,859567274	1,337816988	0,535904051	0,535565288	no	0,73475096	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,01812355	0,7011118	1,478473984	0,924817811	0,59204597	no	0,21391266	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,13578111	0,862827837	1,495082408	0,363935339	0,185102113	no	0,21391266	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,72820469	0,542400323	0,977658105	0,034832457	0,680817533	no	0,21391266	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,33716	0,847932101	2,108655698	0,211231234	0,263657915	no	0,2513848	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,34594051	0,96409692	1,879018398	0,080953008	0,127934485	no	0,2513848	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,96068976	0,662683675	1,392707936	0,832369828	0,318947904	no	0,2513848	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,2266501	0,910079521	1,653339546	0,179819511	0,301031154	no	0,26710301	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,21510566	0,978975362	1,50819094	0,077190461	0,143296961	no	0,26710301	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,97698947	0,774133596	1,233002201	0,844571711	0,319712736	no	0,26710301	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,18965466	0,633173039	2,235215536	0,589405828	0,631282704	no	0,65701018	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,93149252	0,775503426	1,118858138	0,447896004	0,357340511	no	0,65701018	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,64265446	0,782367296	3,448909093	0,18970768	0,842803216	no	0,45867062	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,15081669	0,917812567	1,442973329	0,223615866	0,186495303	no	0,45867062	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,36201983	0,861415047	2,153547273	0,186243371	0,902285772	no	0,49509537	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,09283705	0,946694053	1,261540418	0,225486891	0,210339786	no	0,49509537	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,06837944	0,851841025	1,339962025	0,56708039	0,061705193	no	0,11331274	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,83404205	0,564204664	1,232932269	0,362837643	0,250558132	no	0,11331274	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,40030671	1,060110688	1,849673731	0,01773815	0,07534764	no	0,06906283	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,84643744	0,527735238	1,357605649	0,489158502	0,406064193	no	0,06906283	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,24465972	1,036698426	1,494337963	0,018958382	0,077376123	no	0,07157774	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,9013776	0,664063385	1,223500027	0,505388093	0,391021927	no	0,07157774	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	1,01391675	0,77091144	1,333521751	0,921248341	0,574252939	no	0,39033099	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	0,91407319	0,725391219	1,151833351	0,446271179	0,12356028	no	0,39033099	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,30052067	0,928232506	1,822123233	0,126726115	0,738213452	no	0,39487229	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,13101416	0,853538825	1,498693421	0,391301702	0,11537119	no	0,39487229	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,17932184	0,951836685	1,461175033	0,131424239	0,756449185	no	0,42397304	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,08048362	0,898517799	1,299300743	0,410684616	0,126678909	no	0,42397304	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,75209616	0,443455573	1,275547467	0,290512865	0,882431728	no	0,6862009	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,86807802	0,707085952	1,065725386	0,176455764	0,270327196	no	0,6862009	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,69906097	0,371237476	1,316370976	0,267553318	0,929513195	no	0,34108818	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,12598207	0,875066484	1,448844915	0,356292027	0,227088697	no	0,34108818	no
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,79	0,520324188	1,199444529	0,26855779	1	no	0,34908051	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,08409368	0,921715028	1,275078589	0,329410372	0,241332167	no	0,34908051	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,87610907	0,737106931	1,04132395	0,133468131	0,231833861	no	0,23183386	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,0670101	0,860574034	1,322966414	0,554365805	0,17881054	no	0,17881054	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,0337258	0,904674945	1,181185603	0,62588583	0,174691436	no	0,17469144	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,79585359	0,63787537	0,992957182	0,043117719	0,505894077	no	0,24239559	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	1,02171514	0,778720319	1,340534977	0,87679366	0,181346453	no	0,24239559	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,01826677	0,774276702	1,339142976	0,896946216	0,323779489	no	0,50114141	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,16398535	0,823731322	1,644786192	0,389365222	0,30942179	no	0,50114141	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,00356132	0,844223257	1,192972737	0,967853653	0,320679433	no	0,48671747	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,0823087	0,881028309	1,329573772	0,451194625	0,284031927	no	0,48671747	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,89859654	0,498678432	1,619231339	0,721938632	0,275050722	no	0,32905085	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,88393519	0,736834557	1,060402787	0,184031631	0,134247385	no	0,32905085	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,18853106	0,591350549	2,388779538	0,627716899	0,643216853	no	0,50708621	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,04082073	0,829625624	1,30577909	0,729515491	0,158514288	no	0,50708621	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,1151642	0,751613004	1,654563175	0,588165748	0,669035227	no	0,48535415	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,01745957	0,881906923	1,173847206	0,81244453	0,149373201	no	0,48535415	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,02354034	0,802450641	1,305544256	0,851349331	0,352118523	no	0,27093935	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,77226855	0,602703594	0,989539004	0,041042067	0,469998226	no	0,27093935	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,21989689	0,898393152	1,656455655	0,202848101	0,259878626	no	0,39429978	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,95739366	0,704934021	1,300267246	0,78041219	0,475555473	no	0,39429978	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,12012334	0,929177544	1,350308457	0,23418982	0,217843147	no	0,37436487	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,96887473	0,798516787	1,175577355	0,748605477	0,48934854	no	0,37436487	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,80131283	0,562889826	1,140724574	0,218969151	0,075034283	no	0,08179396	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,8797276	0,676918282	1,143299962	0,337869525	0,021528039	yes	0,08179396	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,87621697	0,638206231	1,202990723	0,413851522	0,288014835	no	0,08179396	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,9385101	0,600404934	1,467011945	0,780663623	0,155971393	no	0,12714453	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,07458879	0,774301424	1,491332744	0,667037585	0,05025843	no	0,12714453	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,0925947	0,744552037	1,603330769	0,650873329	0,119035167	no	0,12714453	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,96344475	0,739221404	1,255680339	0,782919044	0,161922067	no	0,13736321	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,02171376	0,837724768	1,24611214	0,832064822	0,053907594	no	0,13736321	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,05047882	0,813863851	1,35588495	0,705279775	0,116171619	no	0,13736321	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,66687282	0,350746335	1,267923031	0,216506913	0,145361296	no	0,31532953	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,89537951	0,746901037	1,07337443	0,232260433	0,41176146	no	0,31532953	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,05601452	0,517820231	2,153578771	0,880844925	0,055054368	no	0,25366129	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,08923066	0,866605059	1,369047425	0,463756963	0,534280716	no	0,25366129	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,97350211	0,62404171	1,518658676	0,905777534	0,059625451	no	0,24598294	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,05024805	0,913721176	1,207174578	0,490179905	0,480493928	no	0,24598294	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,89012729	0,712307246	1,112338253	0,30600885	0,288936747	no	0,30066242	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,87549407	0,58877086	1,301847498	0,511270504	0,111715102	no	0,30066242	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,04278844	0,789671846	1,377037487	0,767723151	0,121755128	no	0,37873219	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,25771613	0,787684769	2,008227059	0,336863586	0,627917852	no	0,37873219	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,01664527	0,85844839	1,203995037	0,848292043	0,116224643	no	0,34563319	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,13278406	0,856803629	1,497659074	0,381489463	0,514330835	no	0,34563319	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	0,85660129	0,653891197	1,122152705	0,261244034	0,67310604	no	0,45966774	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,86568232	0,687565474	1,089941107	0,219745927	0,120854038	no	0,45966774	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,03410164	0,737606017	1,449779658	0,845769951	0,888578479	no	0,48245786	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,07492341	0,807650034	1,430644812	0,620358914	0,120442855	no	0,48245786	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,02145204	0,83607037	1,247938329	0,835443761	0,889130982	no	0,4664948	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,0350804	0,864452913	1,239386679	0,707552232	0,112389249	no	0,4664948	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,66665954	0,358125381	1,241003765	0,200924235	0,010131251	yes	0,05619177	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,87686746	0,722956513	1,063544659	0,18208993	0,609720858	no	0,05619177	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,04638744	0,522249409	2,096558951	0,898242418	0,056534748	no	0,19633416	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,07234562	0,837524251	1,373005183	0,579641532	0,306669341	no	0,19633416	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,9349616	0,596417037	1,465674431	0,769378353	0,059841247	no	0,18607337	no
Appetitlosigkeit Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,03645949	0,892785052	1,203255214	0,638096393	0,296777742	no	0,18607337	no
CR, Alle, OR	All	All	OR	1,357291	1,02893846	1,790426676	0,030630247	0,855370602	no	0,8553706	no
CR, Alle, RR	All	All	RR	1,28140267	1,023323424	1,604568766	0,030703865	0,94628278	no	0,94628278	no
CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	1,48205475	1,052831076	2,086266585	0,024130053	0,954682727	no	0,86163825	no
CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	1,14939049	0,716769756	1,84312814	0,56335137	0,900942498	no	0,86163825	no
CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,37461807	1,03900907	1,818631701	0,025885935	0,865289211	no	0,86030596	no
CR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	1,12208517	0,76802076	1,639376437	0,551517283	0,90903332	no	0,86030596	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
CR, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,66082659	0,575082065	4,796437094	0,348478698	0,688709297	no	0,90973327	no
CR, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,32338948	0,993394987	1,763004373	0,055533341	0,641620404	no	0,90973327	no
CR, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,54285537	0,565776029	4,207323348	0,396881127	0,655971501	no	0,92071145	no
CR, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,25296467	0,994089252	1,579255035	0,05616411	0,712023775	no	0,92071145	no
CR, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,59891873	1,087272754	2,351333735	0,017069761	0,396833354	no	0,37428959	no
CR, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,14684107	0,768965689	1,710407197	0,501702864	0,312138254	no	0,37428959	no
CR, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,44526642	1,057248609	1,975689535	0,020944646	0,341332263	no	0,37292719	no
CR, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,12231553	0,805818093	1,5631222	0,494804955	0,309161306	no	0,37292719	no
CR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,5441369	0,889729793	2,679868405	0,122445676	0,634770028	no	0,84992041	no
CR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,51126325	0,963931954	2,369375343	0,071883733	0,752246238	no	0,84992041	no
CR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,0846245	0,673766408	1,74602103	0,738068726	0,533584637	no	0,84992041	no
CR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,42886882	0,911439695	2,240045203	0,119771425	0,665671953	no	0,8482478	no
CR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,40569655	0,967936351	2,041438758	0,073650542	0,712607997	no	0,8482478	no
CR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,07252685	0,739934318	1,554616164	0,711616478	0,559259535	no	0,8482478	no
CR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	2,4366481	1,052993804	5,63845099	0,037471035	0,594978349	no	0,50612516	no
CR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,27571695	0,949857003	1,713367084	0,105637053	0,896396476	no	0,50612516	no
CR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,9803317	0,997440682	3,931776304	0,050862201	0,54821295	no	0,55814043	no
CR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,22115488	0,962837296	1,548775946	0,099423197	0,946492232	no	0,55814043	no
CR, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,46193343	0,999210084	2,138938948	0,050477638	0,71451944	no	0,84128361	no
CR, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,49066727	0,847308696	2,622525801	0,166020848	0,40372473	no	0,84128361	no
CR, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,35722617	0,99408332	1,85302663	0,054528942	0,666884024	no	0,87574107	no
CR, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,38757368	0,893482828	2,154893919	0,144709224	0,480613721	no	0,87574107	no
CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,31420031	0,836447126	2,064831599	0,235920634	0,542118262	no	0,90989912	no
CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,45263037	1,020846983	2,067043378	0,038023049	0,820215381	no	0,90989912	no
CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,25268794	0,873023536	1,797462523	0,221374423	0,557030583	no	0,90653484	no
CR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,35306848	1,01566969	1,802548925	0,038808758	0,74788983	no	0,90653484	no
CR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,12965873	0,494141651	2,582516256	0,772589812	0,651991209	no	0,88962755	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
CR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,51073094	1,0931324	2,087860519	0,012440699	0,904247247	no	0,88962755	no
CR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,1008189	0,56399176	2,148616922	0,778321974	0,661977404	no	0,89593899	no
CR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,39093132	1,072092933	1,804591639	0,012991573	0,957011226	no	0,89593899	no
Dauer des Ansprechens, Alle, HR	All	All	HR	0,44290465	0,369110151	0,531452548	1,99052E-18	0,169107981	no	0,16910798	no
Dauer des Ansprechens, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,43107953	0,347319218	0,535039666	2,28203E-14	0,505424317	no	0,46955609	no
Dauer des Ansprechens, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,4715532	0,338252431	0,65738601	9,22413E-06	0,169045297	no	0,46955609	no
Dauer des Ansprechens, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,31281788	0,176432973	0,55463002	6,96917E-05	0,960878976	no	0,3633423	no
Dauer des Ansprechens, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,46331554	0,382289648	0,561514774	4,35657E-15	0,211252833	no	0,3633423	no
Dauer des Ansprechens, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,42290344	0,326911044	0,547082535	5,68943E-11	0,117338592	no	0,40768408	no
Dauer des Ansprechens, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,46887273	0,359885038	0,610866287	2,00494E-08	0,703409647	no	0,40768408	no
Dauer des Ansprechens, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,48984824	0,318588418	0,753170198	0,001148295	0,275373438	no	0,74233094	no
Dauer des Ansprechens, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,40885261	0,309765204	0,539636014	2,68111E-10	0,677589452	no	0,74233094	no
Dauer des Ansprechens, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,4565122	0,3348098	0,622453075	7,16446E-07	0,371096581	no	0,74233094	no
Dauer des Ansprechens, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,63318969	0,317056305	1,264536213	0,195352549	0,008933263	yes	0,03932124	yes
Dauer des Ansprechens, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,43168827	0,353770086	0,526768007	1,32424E-16	0,514490794	no	0,03932124	yes
Dauer des Ansprechens, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,47151495	0,370288974	0,600413083	1,07895E-09	0,000500536	yes	0,00213358	yes
Dauer des Ansprechens, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,45119793	0,307800919	0,661400131	4,53264E-05	0,113279903	no	0,00213358	yes
Dauer des Ansprechens, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,42264976	0,317074692	0,563377717	4,27932E-09	0,193766816	no	0,44126967	no
Dauer des Ansprechens, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,47232623	0,373441577	0,597394838	3,89054E-10	0,416264732	no	0,44126967	no
Dauer des Ansprechens, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,80790431	0,493485421	1,322651777	0,396368704	0,693186594	no	0,02285021	yes
Dauer des Ansprechens, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,36368743	0,290330334	0,455579493	1,36804E-18	0,303393288	no	0,02285021	yes
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,03506641	0,771716623	1,388284826	0,818032162	0,298722574	no	0,29872257	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,19993943	0,877429403	1,640992013	0,253766663	0,247635853	no	0,24763585	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,17395623	0,892641279	1,543927295	0,251204602	0,255766879	no	0,25576688	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,26817981	0,861074365	1,86775975	0,229072788	0,38331452	no	0,23080964	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,76397572	0,477223206	1,223031259	0,262132632	0,34738641	no	0,23080964	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,53258603	1,018002595	2,307282851	0,040811221	0,310206464	no	0,13619717	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	0,82742804	0,501068518	1,366354388	0,459162776	0,310702552	no	0,13619717	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,46393809	1,016997235	2,107296508	0,040301231	0,324205354	no	0,14039794	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	0,85359247	0,554497206	1,314019431	0,472006502	0,319132384	no	0,14039794	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,80914831	0,525295802	6,230808632	0,347414269	0,292084503	no	0,45690975	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,95798471	0,703802306	1,303966613	0,784969981	0,463513892	no	0,45690975	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	2,20805972	0,648555982	7,517512511	0,205071601	0,320188799	no	0,41321065	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,12310974	0,809358731	1,558487538	0,487318317	0,376103979	no	0,41321065	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,93415877	0,67257283	5,562178535	0,220951562	0,333605665	no	0,43029709	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,10576106	0,831295812	1,470845272	0,489790149	0,364894588	no	0,43029709	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,01611812	0,66918647	1,542912307	0,940190156	0,504983702	no	0,25187686	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,02893387	0,668692542	1,583246164	0,896786029	0,056265549	no	0,25187686	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,17968262	0,755427969	1,84220222	0,467446758	0,587522412	no	0,25002191	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,22244053	0,775440135	1,927113118	0,387120719	0,05119431	no	0,25002191	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,15049595	0,784365009	1,687531831	0,473197816	0,566336051	no	0,23577798	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,1867024	0,795219382	1,770910785	0,401976065	0,048046022	yes	0,23577798	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,13278547	0,613028177	2,09322015	0,690646974	0,201629782	no	0,79963487	no
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,05584829	0,650107162	1,714818224	0,826157797	0,474441813	no	0,79963487	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,97220351	0,596814938	1,583706456	0,909848003	0,820607475	no	0,79963487	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,4219032	0,732871794	2,758748164	0,297913909	0,143863298	no	0,6953817	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,12961902	0,684345753	1,864611735	0,633615064	0,441043584	no	0,6953817	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,20452238	0,713557526	2,033296715	0,486060761	0,962843402	no	0,6953817	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,34140528	0,766323335	2,348053424	0,303839714	0,14531029	no	0,71011386	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,11363911	0,706360696	1,755748959	0,64309585	0,458222134	no	0,71011386	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,1748867	0,742741755	1,858463927	0,490919171	0,956485338	no	0,71011386	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,49970297	0,636717376	3,532350585	0,353834888	0,945473332	no	0,51253553	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,96625857	0,701595881	1,330759834	0,833526444	0,235438902	no	0,51253553	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,63370879	0,678829417	3,931774809	0,273325658	0,983718915	no	0,45899085	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,12354934	0,800428105	1,577109952	0,500747717	0,159011839	no	0,45899085	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,6341849	0,656638497	4,067017565	0,291068359	0,984284651	no	0,4687563	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,11084156	0,825224652	1,495312796	0,488192275	0,166572905	no	0,4687563	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,00107597	0,677857811	1,478411962	0,995686729	0,187616607	no	0,41205794	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,23971485	0,667668979	2,301878554	0,496150755	0,369358662	no	0,41205794	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,18986589	0,788131333	1,796376795	0,408162393	0,219746886	no	0,64060694	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,21767727	0,618808864	2,396116166	0,568507226	0,676390999	no	0,64060694	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,16155039	0,802133982	1,682012396	0,427905125	0,218052906	no	0,6396363	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,1827647	0,676028561	2,069339097	0,556440118	0,681963923	no	0,6396363	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	1,32939245	0,794578776	2,224177547	0,278237426	0,34919717	no	0,41371632	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,92226044	0,637094025	1,33506874	0,66807341	0,401071663	no	0,41371632	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,60489606	0,940634511	2,738248862	0,082661878	0,427501019	no	0,38495828	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,06152865	0,714913137	1,576195784	0,767192637	0,335381906	no	0,38495828	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,51583021	0,935297738	2,456694935	0,091325351	0,420666852	no	0,38442636	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,05242578	0,744330893	1,488047893	0,772471774	0,329626987	no	0,38442636	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,37750683	0,552088706	3,436993107	0,492366146	0,103120639	no	0,06612102	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,95904232	0,680973033	1,350658739	0,810812905	0,045400597	yes	0,06612102	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,62541436	0,623661707	4,236225826	0,320266054	0,11428271	no	0,08633359	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,14443892	0,794241341	1,649045926	0,469127774	0,056336763	no	0,08633359	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,46730149	0,616123856	3,494384493	0,386462967	0,128433605	no	0,10046577	no
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,13570502	0,825522352	1,562436059	0,434287661	0,056593616	no	0,10046577	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,96382868	0,822249646	1,129785485	0,649458748	0,763565007	no	0,76356501	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,33069331	1,068284613	1,657558923	0,010791318	0,480499281	no	0,48049928	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,15780888	1,041050861	1,287661782	0,00689761	0,94741462	no	0,94741462	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	HR	1,04841995	0,859472959	1,27890515	0,64095694	0,613343963	no	0,51644392	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	HR	0,82195165	0,62657142	1,078256195	0,156809628	0,906638482	no	0,51644392	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	OR	1,58758714	1,198672886	2,102686184	0,001264442	0,328682654	no	0,17271006	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	OR	1,01139253	0,711258266	1,438176401	0,949712882	0,667583194	no	0,17271006	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), RR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	RR	1,25227624	1,100281524	1,425267757	0,000655618	0,959595326	no	0,32758815	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), RR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	RR	1,00951685	0,831388671	1,225809673	0,923814997	0,681910682	no	0,32758815	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,96106611	0,537254516	1,719200208	0,893533529	0,138141009	no	0,47082948	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,96745949	0,817914954	1,144346202	0,699392052	0,568158714	no	0,47082948	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,3978481	0,692169076	2,822979802	0,350312529	0,111293797	no	0,30293617	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,33932833	1,06186187	1,689297295	0,013635036	0,295945672	no	0,30293617	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,08366033	0,745944187	1,574272883	0,673265724	0,079458496	no	0,3355334	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,16572719	1,040735874	1,305729841	0,00805009	0,673079775	no	0,3355334	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,99818941	0,798713444	1,247483819	0,987288586	0,27205778	no	0,51589123	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,93300678	0,735665511	1,183284577	0,567375882	0,339819981	no	0,51589123	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,27167113	0,929409161	1,739973665	0,13300848	0,136636497	no	0,41175312	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,42346547	1,036864446	1,954212955	0,028972087	0,52147983	no	0,41175312	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,14521264	0,988746008	1,326439733	0,070455908	0,288240468	no	0,49169666	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,1805752	1,00270812	1,389993525	0,046324549	0,271536425	no	0,49169666	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,87641922	0,637424652	1,205021864	0,41680489	0,4771538	no	0,91621314	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,00675113	0,789111119	1,284417129	0,956822738	0,850969967	no	0,91621314	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,92028688	0,685925972	1,234722086	0,57961482	0,513852162	no	0,91621314	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,3566769	0,850546651	2,163987385	0,200384197	0,274750074	no	0,8994063	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,28411158	0,919259433	1,793772769	0,142561791	0,701227396	no	0,8994063	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,33970872	0,915346724	1,960808286	0,132368337	0,63151842	no	0,8994063	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,16729848	0,952536296	1,430481699	0,13590719	0,490523471	no	0,93336921	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,11569568	0,948711669	1,312070781	0,185677043	0,462368899	no	0,93336921	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,19080333	0,958719508	1,479069287	0,114376736	0,830945494	no	0,93336921	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,74441251	0,426512659	1,299258005	0,298948048	0,192388777	no	0,43298603	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,95750066	0,808067604	1,134567845	0,615919159	0,568278929	no	0,43298603	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,23529338	0,608396423	2,508150406	0,558701204	0,28651029	no	0,49522058	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,35638835	1,074874516	1,711631746	0,010219235	0,274305438	no	0,49522058	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,02806027	0,754100409	1,401547989	0,861063119	0,21964547	no	0,51052104	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,17504679	1,047324305	1,318345181	0,006004386	0,674816395	no	0,51052104	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,06976995	0,871112828	1,313730788	0,519916945	0,386950301	no	0,39699758	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,83295111	0,574318831	1,208052948	0,335265709	0,347164733	no	0,39699758	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,4161577	1,069759463	1,874722956	0,015051899	0,586620381	no	0,94753313	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,36767071	0,816144552	2,291901793	0,234566162	0,814501091	no	0,94753313	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,19231747	1,037885764	1,369727761	0,01294117	0,960164465	no	0,99151799	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,15108212	0,921063991	1,438542871	0,216071185	0,859967449	no	0,99151799	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	1,01572759	0,790733502	1,304741143	0,902782383	0,101167278	no	0,25180796	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,92603536	0,749802321	1,143690103	0,475573432	0,294741592	no	0,25180796	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,30529618	0,92841568	1,835167334	0,12535446	0,101211628	no	0,37887124	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,33325491	0,999272715	1,778862382	0,05058086	0,532888201	no	0,37887124	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,17383762	0,991361611	1,389901262	0,062982002	0,177532722	no	0,37240449	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,13535725	0,984648235	1,309133598	0,080627975	0,269010182	no	0,37240449	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,99167406	0,583873527	1,684298725	0,975320958	0,75292553	no	0,96857519	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,90306444	0,749530266	1,088048638	0,283535956	0,827687149	no	0,96857519	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,62817179	0,855352316	3,099241496	0,137747326	0,911241971	no	0,89910252	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,26286231	0,978083419	1,63055747	0,07345431	0,808285198	no	0,89910252	no
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,29891956	0,917767467	1,838365478	0,140009525	0,883511291	no	0,87331415	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,11889292	0,985844695	1,269897144	0,081991598	0,818853772	no	0,87331415	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,05516221	0,879183955	1,266364437	0,564078655	0,151818691	no	0,15181869	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,29460015	1,037076318	1,616071558	0,022508754	0,124127229	no	0,12412723	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,19304174	1,030014577	1,381872289	0,018550532	0,144888779	no	0,14488878	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,04530608	0,836119714	1,306828165	0,697327732	0,558074183	no	0,34236403	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	1,05854335	0,77416803	1,447378311	0,72152575	0,083727813	no	0,34236403	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,33837122	1,013440457	1,767481771	0,039970226	0,406234394	no	0,2966208	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,2087628	0,831643259	1,756892154	0,320354864	0,093133551	no	0,2966208	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,21259494	1,014476472	1,449404224	0,034185554	0,441373713	no	0,35540521	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,15607286	0,896527734	1,490756389	0,263576575	0,109507134	no	0,35540521	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,91542214	0,495238199	1,692110361	0,777998107	0,896744803	no	0,54112539	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,06653177	0,87892412	1,29418455	0,514055574	0,165778097	no	0,54112539	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,32370981	0,662408612	2,64520663	0,427234112	0,422750368	no	0,25609259	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,29639671	1,024871576	1,639858558	0,030399676	0,0650214	no	0,25609259	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,23236393	0,771128587	1,969478075	0,38241765	0,462063923	no	0,32699747	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,19055734	1,019065842	1,390907946	0,027952028	0,088982376	no	0,32699747	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,16203314	0,908267184	1,486700228	0,232251031	0,095193147	no	0,20524328	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,93036418	0,705396609	1,227079207	0,609311434	0,520425068	no	0,20524328	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,38204676	1,016268196	1,879477527	0,039127367	0,05717319	no	0,2200676	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,17004308	0,844976473	1,620164405	0,344331811	0,606513358	no	0,2200676	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,24021772	1,018847496	1,509686182	0,031865203	0,076530083	no	0,28373032	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,12125441	0,89196723	1,409481651	0,326836722	0,627861312	no	0,28373032	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,13140025	0,763504268	1,6765676	0,538396193	0,689031242	no	0,38522694	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,24442857	0,938300201	1,650433904	0,129038712	0,325824314	no	0,38522694	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,84582169	0,617388537	1,158774881	0,297179813	0,366517891	no	0,38522694	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,49152976	0,929572036	2,393209919	0,097471011	0,936426527	no	0,56988412	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,44551482	1,025831281	2,036897435	0,035229513	0,1898185	no	0,56988412	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,05645177	0,720032864	1,550054717	0,778900451	0,572327748	no	0,56988412	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,30804942	0,947182591	1,806402802	0,102997947	0,836118442	no	0,5864452	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,28436467	1,022124817	1,61388569	0,031732083	0,239712769	no	0,5864452	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,03580547	0,810876926	1,32312677	0,77822073	0,566384077	no	0,5864452	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,83500168	0,467985456	1,489849311	0,54159201	0,690323504	no	0,32739291	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,102609	0,909490749	1,33673334	0,320087998	0,114339658	no	0,32739291	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,84282281	0,423956595	1,675525987	0,625721347	0,77303271	no	0,14161153	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,36507467	1,077764367	1,728976109	0,009849516	0,055206113	no	0,14161153	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,8873189	0,568551176	1,384809086	0,598598175	0,804477932	no	0,1613299	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,23390285	1,055463277	1,442509919	0,008357371	0,073233485	no	0,1613299	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,18381917	0,932479285	1,50290504	0,165796752	0,053752414	no	0,15783017	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,17751378	0,791586396	1,751594897	0,419969253	0,224157613	no	0,15783017	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,44706453	1,081424715	1,936330576	0,012892313	0,059978261	no	0,28975237	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,42387017	0,865383331	2,342784034	0,164258824	0,647529213	no	0,28975237	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,28292638	1,054717263	1,560513095	0,012665727	0,083173133	no	0,35753054	no
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,23678602	0,922244858	1,658604715	0,155796433	0,665727657	no	0,35753054	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	1,06836915	0,790394775	1,444104497	0,667109144	0,02161198	yes	0,14795002	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,04316865	0,825071003	1,318917799	0,723967	0,810813697	no	0,14795002	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,24633363	0,868552026	1,788433481	0,23204261	0,020977004	yes	0,13681702	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,29391172	0,969552849	1,726783154	0,080123755	0,674211024	no	0,13681702	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,16358154	0,91013622	1,4876037	0,226768441	0,022751602	yes	0,15175558	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,18164977	0,979691489	1,425240683	0,080913544	0,760359685	no	0,15175558	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,40498875	0,813627593	2,426163279	0,222477811	0,578197798	no	0,47748713	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,99287087	0,799682253	1,232730321	0,948329322	0,360102103	no	0,47748713	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,6473801	0,870104958	3,119004389	0,125341212	0,234494899	no	0,473876	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,23470131	0,954425827	1,597282137	0,108518638	0,516822694	no	0,473876	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,37543704	0,921227349	2,053594089	0,119054019	0,262361236	no	0,53067778	no
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,15556134	0,970746194	1,375562458	0,103937106	0,559785846	no	0,53067778	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,85941301	0,729710957	1,012168873	0,069514832	0,226437595	no	0,22643759	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,09652218	0,886771041	1,355886513	0,394977427	0,262746156	no	0,26274616	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,04850148	0,926083563	1,187101691	0,45464723	0,229175813	no	0,22917581	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,86172093	0,696835449	1,065621683	0,169622734	0,458181497	no	0,7094073	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,86367691	0,664909763	1,121863225	0,27209358	0,361409047	no	0,7094073	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,16930553	0,892673514	1,531663485	0,256109821	0,493927813	no	0,64955483	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	OR	0,99054999	0,704057881	1,393620194	0,956528724	0,432011936	no	0,64955483	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	< 75	RR	1,0857351	0,923592578	1,276342763	0,318869555	0,42216615	no	0,62929562	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	RR	0,98999594	0,812927651	1,205632454	0,920342457	0,443763565	no	0,62929562	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,92357977	0,535727174	1,592227615	0,774809753	0,428480418	no	0,45380508	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,85996208	0,720788999	1,026007316	0,09394953	0,164271977	no	0,45380508	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,14212765	0,605241325	2,155265206	0,681682699	0,895112103	no	0,69696127	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,09783347	0,87412743	1,378790187	0,422069623	0,235706899	no	0,69696127	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,0888536	0,716213595	1,655375123	0,690419688	0,901559253	no	0,62299492	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,03950354	0,913001686	1,183532973	0,558416744	0,191656145	no	0,62299492	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,78274528	0,615167332	0,995973194	0,046284396	0,191628507	no	0,23864767	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,00737593	0,793830462	1,278366484	0,951789763	0,534911774	no	0,23864767	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	0,96054275	0,710960543	1,297740618	0,793139801	0,101544432	no	0,19109169	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,30990616	0,966445595	1,775427564	0,08186259	0,826161174	no	0,19109169	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	0,96376793	0,807641162	1,150075872	0,682338995	0,115654831	no	0,1788635	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,16229829	0,979089418	1,379789517	0,085705289	0,648097121	no	0,1788635	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,81826173	0,596585343	1,122307588	0,213427646	0,324859354	no	0,66351464	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,84302595	0,653008887	1,088335497	0,190069434	0,405044091	no	0,66351464	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,8101862	0,590291968	1,111994926	0,192613215	0,215789513	no	0,66351464	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,04327991	0,675273339	1,611840591	0,848604232	0,38176955	no	0,47574502	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,02426765	0,73762463	1,422300947	0,886172002	0,360957198	no	0,47574502	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,11723868	0,762668632	1,636650849	0,56928076	0,093571609	no	0,47574502	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,02913011	0,823296399	1,28642464	0,800889845	0,387684604	no	0,45342411	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,00560881	0,832381798	1,214886109	0,953761104	0,357780192	no	0,45342411	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,04381022	0,809646009	1,345698942	0,740784631	0,08068876	no	0,45342411	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,02368192	0,588787057	1,779802509	0,933898086	0,689364899	no	0,46114927	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,83890486	0,705489219	0,997550853	0,046843545	0,160845506	no	0,46114927	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,44	0,74265013	2,792162709	0,280451538	1	no	0,5310737	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,06826112	0,851764836	1,339785072	0,567693292	0,219895463	no	0,5310737	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,22403893	0,840695897	1,782179883	0,291577865	0,794732249	no	0,50617785	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,0315711	0,902721201	1,178812398	0,647959116	0,211923815	no	0,50617785	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,83646412	0,674998541	1,036553694	0,10270513	0,133151211	no	0,45311446	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,76029618	0,517134568	1,117794698	0,16342091	0,663188198	no	0,45311446	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,0849164	0,82515743	1,426447317	0,559438257	0,056744485	no	0,23262184	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,90285815	0,560194663	1,455124261	0,674745216	0,63655766	no	0,23262184	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,04194819	0,886312092	1,22491393	0,618598867	0,052513494	no	0,22726976	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,95856791	0,733594805	1,252534006	0,756516295	0,581079723	no	0,22726976	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,72112521	0,557640122	0,932539719	0,012688019	0,505394188	no	0,19278887	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,98189083	0,787730599	1,223907777	0,870855015	0,295931254	no	0,19278887	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	0,95462058	0,685035569	1,330296537	0,783857037	0,463673381	no	0,46272212	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,22456564	0,926103198	1,619215884	0,15521578	0,381088942	no	0,46272212	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	0,96842774	0,800491966	1,171594888	0,74127791	0,483525148	no	0,4375154	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,11444295	0,948394074	1,309564382	0,188074148	0,315137465	no	0,4375154	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,54789695	0,314422977	0,954736407	0,033717085	0,659023751	no	0,43907547	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,85002187	0,704261434	1,025950239	0,090448943	0,550193752	no	0,43907547	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,60486252	0,311506718	1,174480817	0,137558519	0,483662648	no	0,31726223	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,10323942	0,865183775	1,406796173	0,428213852	0,611379177	no	0,31726223	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,70139116	0,460023332	1,06940131	0,099318005	0,694298836	no	0,29276095	no
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,0533831	0,917993999	1,208739872	0,458731352	0,558554718	no	0,29276095	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,89504207	0,768691885	1,042160495	0,153261674	0,94264401	no	0,94264401	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,09859299	0,892517544	1,352249686	0,374998281	0,43927801	no	0,43927801	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,04405976	0,938636241	1,161323988	0,427246262	0,382396162	no	0,38239616	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,90248568	0,750410562	1,085379725	0,275816178	0,444929239	no	0,69893797	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,89142043	0,685252693	1,159616565	0,391736851	0,359682939	no	0,69893797	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,11	0,854905497	1,441211929	0,433443861	1	no	0,60821561	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,08166339	0,768200168	1,523034918	0,652994941	0,17765642	no	0,60821561	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,05390691	0,926061941	1,199401161	0,426172104	0,944090905	no	0,6266149	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,05271234	0,865465551	1,2804707	0,607207319	0,186932138	no	0,6266149	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,60186519	0,368044551	0,984233296	0,043042676	0,634086781	no	0,39031122	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,93480012	0,795097125	1,099049719	0,414284299	0,948407916	no	0,39031122	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,71469314	0,375281898	1,36107362	0,306774922	0,547017524	no	0,37696747	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,14917113	0,921764815	1,432680288	0,216509692	0,352411023	no	0,37696747	no
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,85908496	0,618004122	1,194210444	0,366090374	0,465905661	no	0,37886084	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,07646563	0,961975045	1,204582443	0,199046769	0,332623761	no	0,37886084	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,92202019	0,74989302	1,133656683	0,441254811	0,720136793	no	0,88188526	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,8417851	0,667951944	1,060857991	0,144462237	0,651832995	no	0,88188526	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,15453011	0,862615832	1,545229901	0,333932653	0,505826174	no	0,82164051	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,03166786	0,763582339	1,393875325	0,83908202	0,65805275	no	0,82164051	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,06851726	0,932124886	1,224867126	0,341523839	0,464293436	no	0,82545017	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,02073772	0,858973541	1,212965771	0,815639817	0,656053517	no	0,82545017	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,83422706	0,610591584	1,13977133	0,254988277	0,766392549	no	0,92205712	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,99462441	0,7863576	1,258050675	0,964136208	0,833949039	no	0,92205712	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,82864953	0,632469637	1,085680645	0,172700779	0,930927185	no	0,92205712	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,02391807	0,663147755	1,580957196	0,915069208	0,47712771	no	0,94902826	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,15275195	0,837830214	1,586045766	0,382584941	0,504818589	no	0,94902826	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,07618871	0,749259788	1,545768448	0,69104138	0,940014281	no	0,94902826	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,00563542	0,806723077	1,253593232	0,960142327	0,451444624	no	0,9417163	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,07499971	0,910373969	1,269395235	0,393794325	0,512638378	no	0,9417163	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,04172375	0,856361347	1,267208492	0,682623089	0,924580615	no	0,9417163	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,04867836	0,619455443	1,775311387	0,859541813	0,889256504	no	0,91103871	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,8649142	0,737004347	1,015023293	0,075511921	0,831798318	no	0,91103871	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,4033861	0,700468794	2,811677774	0,339152157	0,345202716	no	0,35201417	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,05642667	0,845974351	1,319233029	0,628187915	0,18024315	no	0,35201417	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,19728431	0,848755433	1,688931434	0,305004002	0,414218994	no	0,36040282	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,02532277	0,916239694	1,147392741	0,663027848	0,175159072	no	0,36040282	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,92075509	0,758300105	1,118013737	0,404498221	0,190184332	no	0,00869443	yes

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,0434242	0,745434589	1,460535999	0,804335894	0,002018573	yes	0,00869443	yes
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,18982475	0,907835535	1,559404631	0,207901531	0,128890676	no	0,15143113	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,96403445	0,602502849	1,542502962	0,878608437	0,120506933	no	0,15143113	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,09136713	0,949231966	1,254785191	0,219406326	0,111025397	no	0,14162884	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,99907482	0,80121612	1,245794333	0,993441435	0,115959348	no	0,14162884	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	0,91454156	0,71582537	1,168422211	0,474803893	0,895671525	no	0,99713383	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	0,90538141	0,745911673	1,098944449	0,314646975	0,86690709	no	0,99713383	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,11114512	0,800424458	1,542485953	0,5288539	0,609804218	no	0,85245209	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,07357278	0,81879997	1,407619158	0,607521639	0,478651931	no	0,85245209	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,05632992	0,884404451	1,261677155	0,545425522	0,602941497	no	0,85669396	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,03411206	0,901073858	1,186792573	0,633077115	0,495397127	no	0,85669396	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	<30 mL/min	RR	2,02312616	0,787544328	5,197217884	0,143245313	0,422411993	no	0,78527855	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	≥ 90 mL/min	RR	1,02004041	0,791821756	1,314036171	0,877958909	0,329023773	no	0,78527855	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$30- <60$ mL/min	RR	1,04421706	0,87225952	1,250074378	0,637431145	0,534157827	no	0,78527855	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$60- <90$ mL/min	RR	1,04058386	0,879406361	1,231301962	0,643139175	0,822891915	no	0,78527855	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,93908626	0,595500082	1,480911657	0,786834104	0,168131786	no	0,41135415	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,8319087	0,696392335	0,993796241	0,042503129	0,389914464	no	0,41135415	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,00226502	0,547630812	1,834329181	0,994146312	0,627638668	no	0,60450378	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,02165105	0,802169232	1,301185365	0,862191952	0,20454921	no	0,60450378	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,99536182	0,723097918	1,370139688	0,977252629	0,629997165	no	0,62951877	no
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,00974524	0,890658905	1,144754112	0,879607479	0,221489353	no	0,62951877	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,86337994	0,718409449	1,03760457	0,117265899	0,718790357	no	0,71879036	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,08227903	0,865062213	1,354038914	0,489081377	0,631517354	no	0,63151735	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,05143984	0,909829621	1,215090957	0,496745022	0,582601574	no	0,58260157	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	0,95155705	0,747431431	1,21142996	0,686899337	0,368458196	no	0,18477335	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,74728377	0,561482814	0,994568356	0,045791909	0,119964445	no	0,18477335	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	1,25932673	0,943943071	1,680084177	0,116945135	0,389153051	no	0,11205697	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	0,85770349	0,601098903	1,223850639	0,397401939	0,11070624	no	0,11205697	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,17905988	0,968916819	1,434779706	0,100036344	0,474631283	no	0,09280605	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	0,8917147	0,715931673	1,110657816	0,306268722	0,117154684	no	0,09280605	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnic, HR	Race	Other	HR	1,08067409	0,559677774	2,086658678	0,817231392	0,325232868	no	0,71212857	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,87161699	0,715811415	1,061335653	0,171464093	0,86772451	no	0,71212857	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,24603427	0,60498602	2,566342594	0,550707623	0,198436181	no	0,60310669	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,09427585	0,863052811	1,387446529	0,456943378	0,765688252	no	0,60310669	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,11992201	0,66349885	1,89032025	0,67153087	0,183135209	no	0,58696838	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,06043104	0,911704081	1,233419935	0,446644923	0,729149335	no	0,58696838	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,94	0,722923419	1,222259478	0,644181875	1	no	0,80104909	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,79404812	0,612403567	1,029570129	0,081845373	0,655458404	no	0,80104909	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,23487388	0,900543083	1,693326527	0,190313595	0,979954336	no	0,75764736	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,9841342	0,718536832	1,347906024	0,920618964	0,668162208	no	0,75764736	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,14877797	0,93309195	1,414320232	0,191125296	0,935133268	no	0,76190298	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,98866161	0,802819766	1,217523306	0,914522114	0,692028717	no	0,76190298	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,9	0,632146137	1,281349283	0,558857185	1	no	0,99004165	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,81244631	0,610443244	1,081294645	0,154422044	0,653534889	no	0,99004165	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,80568654	0,571779435	1,135281812	0,216897609	0,749335523	no	0,99004165	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,18460683	0,756350391	1,855348194	0,459259643	0,859111796	no	0,87154797	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,92827705	0,659504431	1,306584513	0,66958372	0,52464026	no	0,87154797	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,07890467	0,718625087	1,619808857	0,714138044	0,430732917	no	0,87154797	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,1099698	0,846859614	1,454825503	0,449759194	0,90949467	no	0,8664713	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	0,94737645	0,756685664	1,186122833	0,637333843	0,546330436	no	0,8664713	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,04965035	0,788909501	1,396568116	0,73944504	0,413961364	no	0,8664713	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,43126475	0,226532019	0,821028688	0,010459044	0,527665982	no	0,11461967	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,91928862	0,754889987	1,119489701	0,402511165	0,407588509	no	0,11461967	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,64361914	0,325595442	1,27227088	0,205021324	0,524805081	no	0,36388799	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,15717896	0,913411079	1,466002749	0,226449606	0,62386301	no	0,36388799	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,7312042	0,454255739	1,177001283	0,197408717	0,632474879	no	0,37525113	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,098463	0,938448811	1,285761077	0,24235776	0,554955783	no	0,37525113	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,79226196	0,624914001	1,004424636	0,05441776	0,918988973	no	0,64178752	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,03954353	0,682250639	1,58394979	0,85676938	0,500102136	no	0,64178752	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,96481126	0,720835032	1,2913645	0,809676056	0,606057307	no	0,55134079	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,28427567	0,775777518	2,126078635	0,33065304	0,340087201	no	0,55134079	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,97399752	0,804417438	1,179326947	0,787201163	0,620934796	no	0,57789303	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,18567276	0,85807365	1,638344104	0,301958509	0,410734728	no	0,57789303	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	0,83370084	0,629095297	1,104851818	0,205533157	0,595092257	no	0,95123847	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,87208565	0,680463521	1,117669588	0,279616405	0,929322041	no	0,95123847	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,01115186	0,71677093	1,42643632	0,94963076	0,40411129	no	0,83205784	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,11431976	0,828128022	1,499416155	0,474775638	0,976590709	no	0,83205784	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,00013616	0,805246866	1,242193407	0,999017624	0,412015216	no	0,81890073	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,07704083	0,884848011	1,310978771	0,459265112	0,929625347	no	0,81890073	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,62350425	0,34213236	1,136278203	0,122894349	0,317535671	no	0,38234068	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard- risk	HR	0,90001853	0,726936461	1,114311071	0,333698031	0,375208061	no	0,38234068	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,61658561	0,308615543	1,231881628	0,170877201	0,891362572	no	0,29983131	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard- risk	OR	1,18108918	0,912031245	1,529521768	0,207003351	0,411595657	no	0,29983131	no
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,73109718	0,466727248	1,145215097	0,171369365	0,934475795	no	0,29150813	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard- risk	RR	1,10640274	0,933054598	1,311956479	0,244833992	0,35175956	no	0,29150813	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,04936662	0,912428056	1,206857136	0,49941599	0,205710805	no	0,20571081	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,31079102	1,061070531	1,619282652	0,012084131	0,308699843	no	0,30869984	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,12772268	1,029461046	1,235363352	0,009760529	0,391092401	no	0,3910924	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,1312558	0,953048835	1,342785003	0,158504427	0,265391235	no	0,35413986	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,91442138	0,718304813	1,164083059	0,46760715	0,864984444	no	0,35413986	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,57825261	1,204624451	2,067765849	0,000930871	0,446734642	no	0,14563218	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	0,97187924	0,690365587	1,368187046	0,870155177	0,81803745	no	0,14563218	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,2066064	1,082773462	1,344601681	0,000675411	0,659766433	no	0,22504591	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	0,98395537	0,83453885	1,160123557	0,847365282	0,818180568	no	0,22504591	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,24807275	0,780713619	1,995207394	0,354558329	0,59022473	no	0,76761137	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,02899186	0,885990865	1,19507354	0,708136161	0,610792565	no	0,76761137	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,78124097	0,852791088	3,720511901	0,124483416	0,063896398	no	0,23698363	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,28603702	1,028803555	1,607586998	0,027150002	0,73388516	no	0,23698363	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,27023774	0,96623332	1,669890585	0,086555725	0,090172647	no	0,29285918	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,1153039	1,014392401	1,226254053	0,024115361	0,781056867	no	0,29285918	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,03854835	0,857995345	1,257096178	0,697887879	0,32252175	no	0,60475698	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,05630951	0,856575325	1,302617236	0,608460707	0,355257788	no	0,60475698	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,27551469	0,946927188	1,718123351	0,10934246	0,438760771	no	0,7547707	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,31042366	0,971478558	1,767625388	0,076649252	0,447329426	no	0,7547707	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,10229485	0,977882239	1,242536046	0,11095224	0,457688442	no	0,78894226	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,14244074	0,989897462	1,318490949	0,068590807	0,549385776	no	0,78894226	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,37985814	1,018634066	1,869178106	0,037600274	0,819373701	no	0,24809538	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,91248963	0,734712205	1,133283632	0,407500999	0,235426432	no	0,24809538	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,0217528	0,797796682	1,308577496	0,86464136	0,509214493	no	0,24809538	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,06429491	1,314595223	3,24154035	0,001643997	0,892066652	no	0,10467695	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,98081883	0,708327715	1,358136281	0,907156175	0,736720728	no	0,10467695	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,39537233	0,966734779	2,014062153	0,075193011	0,164877342	no	0,10467695	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,38182737	1,12621871	1,695449432	0,001941976	0,945608106	no	0,11806623	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	0,99595517	0,867390908	1,143575159	0,954166589	0,721902404	no	0,11806623	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,15612927	0,98781088	1,353128322	0,070731993	0,195935347	no	0,11806623	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,38801145	0,830949462	2,318523426	0,210379304	0,289380244	no	0,4108588	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,02268887	0,881188679	1,186910986	0,76778183	0,47968263	no	0,4108588	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,38188023	0,701000593	2,724096099	0,350271433	0,06935262	no	0,33552414	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,2919359	1,033517606	1,614968502	0,024480832	0,812840927	no	0,33552414	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,20741313	0,879014263	1,658501504	0,244525155	0,093191219	no	0,38417964	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,11503377	1,01413902	1,225966343	0,024442581	0,926169738	no	0,38417964	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,02441536	0,854381654	1,228288107	0,79448746	0,712216581	no	0,45731882	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,34595345	0,968278597	1,870939506	0,077040208	0,506873593	no	0,45731882	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,26237775	0,962334305	1,655970883	0,092435214	0,364694038	no	0,70765302	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,55512366	0,97295179	2,485641748	0,064984313	0,989281967	no	0,70765302	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,10733689	0,986073664	1,243512566	0,084893775	0,400961373	no	0,74663042	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,20230596	0,98947957	1,460909022	0,063801793	0,90183779	no	0,74663042	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	1,03092749	0,82252053	1,292139762	0,791519459	0,167023791	no	0,54462083	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	1,06982344	0,892644616	1,282170054	0,46501551	0,685611838	no	0,54462083	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,22086251	0,879424102	1,694865155	0,233147327	0,464008188	no	0,70874728	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,38097549	1,044666804	1,825551744	0,023400046	0,464252428	no	0,70874728	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,09476319	0,944759603	1,268583504	0,228520082	0,503835409	no	0,8004104	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,14301769	1,018474664	1,282790314	0,023148895	0,552660687	no	0,8004104	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	<30 mL/min	RR	2,02312616	0,787544328	5,197217884	0,143245313	0,422411993	no	0,71217387	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	\geq 90 mL/min	RR	1,215349	0,955992857	1,545067175	0,111275428	0,548623565	no	0,71217387	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	30-<60 mL/min	RR	1,07612095	0,924285767	1,252898542	0,344467431	0,675060834	no	0,71217387	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	60-<90 mL/min	RR	1,10923953	0,972337965	1,265416325	0,122932807	0,282891513	no	0,71217387	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,99268795	0,630045793	1,564059904	0,974759648	0,514813857	no	0,73120374	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,97347064	0,827215277	1,145584596	0,746167348	0,353537712	no	0,73120374	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,88522749	0,490893221	1,596330291	0,685296627	0,925187409	no	0,49996037	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,26269899	0,985746156	1,617463812	0,064845105	0,27888807	no	0,49996037	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,94506729	0,719323217	1,241656271	0,684956662	0,909252363	no	0,56755118	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,10910974	0,998750989	1,231662766	0,052795223	0,353950188	no	0,56755118	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alle, HR	All	All	HR	1,04523936	0,913177306	1,19639999	0,520850446	0,212484162	no	0,21248416	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alle, OR	All	All	OR	1,30776557	1,05753718	1,617201567	0,013277326	0,504555887	no	0,50455589	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alle, RR	All	All	RR	1,11584662	1,024276928	1,215602591	0,012106754	0,608100692	no	0,60810069	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,09224832	0,924742391	1,290095924	0,2988807	0,359104138	no	0,60221224	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,96126941	0,762533902	1,211800378	0,738175255	0,618928182	no	0,60221224	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,49789146	1,139844177	1,968408385	0,003742271	0,829490403	no	0,45669876	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,06824533	0,758609393	1,504263066	0,705413695	0,603864713	no	0,45669876	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,16	1,049529207	1,28209867	0,003652607	1	no	0,547495	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,02182653	0,874255307	1,194307259	0,78614485	0,569992799	no	0,547495	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,27298982	0,804135062	2,015212567	0,30307524	0,594753279	no	0,72463836	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,02770448	0,889372705	1,187552183	0,711013513	0,598617182	no	0,72463836	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,86716719	0,920934819	3,785624384	0,083352219	0,107209689	no	0,30496283	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,27384653	1,015347042	1,598157976	0,036476396	0,919223854	no	0,30496283	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,28378475	0,988880148	1,666636034	0,060656562	0,177913075	no	0,38869793	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,1	1,005664045	1,203185105	0,037212271	1	no	0,38869793	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,0182151	0,844080287	1,228274138	0,850380901	0,304281889	no	0,6285938	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,06722898	0,869416799	1,310047941	0,53388651	0,449329171	no	0,6285938	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,26619142	0,934076136	1,716391907	0,12836439	0,779451627	no	0,88894694	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,34165092	0,995078468	1,808929896	0,053904217	0,48692149	no	0,88894694	no
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,09105055	0,975984158	1,219683026	0,125407435	0,7473757	no	0,86773812	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,14340349	1,001472244	1,305449598	0,047510655	0,560963266	no	0,86773812	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,34881	1,009881352	1,801487278	0,042707494	0,598870369	no	0,17265998	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,8942317	0,723894835	1,104649877	0,299807553	0,408632341	no	0,17265998	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,04255346	0,820066047	1,325402662	0,733659665	0,192735576	no	0,17265998	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,05714099	1,300710023	3,25347615	0,002041944	0,342990677	no	0,04208316	yes
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,97953229	0,707064457	1,356995822	0,901038412	0,951115389	no	0,04208316	yes
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,41165691	0,97379135	2,046408852	0,068792393	0,055152904	no	0,04208316	yes
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,33070346	1,109811853	1,595560269	0,002035664	0,329345619	no	0,04973976	yes
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	0,99492348	0,874073312	1,132482508	0,938601982	0,939380872	no	0,04973976	yes
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,14983818	0,98957863	1,336051326	0,068277931	0,06741164	no	0,04973976	yes
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,66597235	0,988120907	2,808830218	0,055476548	0,056168277	no	0,06436913	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,99834655	0,865160792	1,152035361	0,98192806	0,681481787	no	0,06436913	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,63901763	0,828795702	3,241303947	0,155545889	0,047579962	yes	0,21468958	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,26738004	1,009956487	1,590417203	0,040806734	0,811799419	no	0,21468958	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,28709113	0,952841488	1,738593045	0,099950918	0,066395223	no	0,2123116	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,09418659	1,003294724	1,193312661	0,041920935	0,757117608	no	0,2123116	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,04239106	0,87513015	1,241620022	0,641752403	0,485233749	no	0,58250994	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,29126694	0,934875402	1,783521417	0,120832335	0,689983959	no	0,58250994	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,26631569	0,964000594	1,663438221	0,089786018	0,384651328	no	0,6888395	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,54230094	0,955235623	2,490162762	0,076295007	0,635658585	no	0,6888395	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,10168526	0,989613385	1,226449057	0,076857879	0,406724364	no	0,70757956	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,18168498	0,983330441	1,420051022	0,074967788	0,592812354	no	0,70757956	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	1,04218836	0,836887356	1,297852768	0,712003264	0,138950983	no	0,48826325	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	1,06398563	0,891229493	1,270228863	0,492647357	0,639999978	no	0,48826325	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,21112906	0,868785205	1,688373122	0,258429249	0,643910059	no	0,82788719	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,39588818	1,052279919	1,85169722	0,020699278	0,603975043	no	0,82788719	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,08369385	0,942794631	1,245650252	0,258040732	0,649837918	no	0,88498591	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,13645449	1,021141694	1,264789018	0,019118258	0,687244797	no	0,88498591	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	<30 mL/min	RR	1,35054408	0,579923702	3,145188434	0,485977772	0,069743618	no	0,48110294	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	\geq 90 mL/min	RR	1,1977087	0,965603965	1,485605058	0,100694416	0,344946533	no	0,48110294	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	30-<60 mL/min	RR	1,06994664	0,930806764	1,229885575	0,341514321	0,895389016	no	0,48110294	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	60-<90 mL/min	RR	1,09781084	0,970688707	1,241580983	0,137232466	0,245946936	no	0,48110294	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,88343789	0,568308455	1,373307926	0,581898762	0,341069079	no	0,7095969	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,98946718	0,844870929	1,158810494	0,895486387	0,616004223	no	0,7095969	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,83163848	0,461481703	1,498699866	0,539534777	0,575682535	no	0,52401856	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,2909463	1,006041353	1,656534634	0,044716934	0,738703003	no	0,52401856	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,9152192	0,703118776	1,191301121	0,510141296	0,571061032	no	0,54133371	no
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,10618076	1,005444373	1,217010007	0,038319956	0,781288352	no	0,54133371	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,81744529	0,690373828	0,967905756	0,019367101	0,575083062	no	0,57508306	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,02537542	0,823770139	1,276320534	0,822488238	0,965270255	no	0,96527026	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,01342121	0,895685891	1,146632489	0,832431327	0,940820898	no	0,9408209	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	0,77278492	0,622797324	0,95889386	0,019220363	0,861756623	no	0,69157429	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,88189902	0,67973644	1,144187409	0,344126058	0,358397878	no	0,69157429	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	0,9956433	0,755016048	1,312959617	0,975322933	0,803244901	no	0,96817607	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	1,07904711	0,762929803	1,526146524	0,667103837	0,795745317	no	0,96817607	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	0,99539436	0,84268521	1,175777052	0,956675493	0,818410972	no	0,96757905	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	1,04553494	0,870726276	1,25543853	0,633344885	0,815367672	no	0,96757905	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,69922555	0,408398994	1,197153709	0,192207345	0,715185747	no	0,93130975	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,80506873	0,674477405	0,960944957	0,016344631	0,789470005	no	0,93130975	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,13238298	0,565959653	2,265693693	0,725336728	0,550833709	no	0,92610346	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1	0,793335724	1,260500403	1	1	no	0,92610346	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,02735044	0,743470781	1,419623954	0,870103962	0,50133705	no	0,92434834	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1	0,875869847	1,141722144	1	1	no	0,92434834	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,87485833	0,68547909	1,116557908	0,282752401	0,406829192	no	0,77784874	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,78345936	0,618840826	0,991868243	0,04257956	0,959802595	no	0,77784874	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,06262053	0,780794038	1,446171904	0,699289577	0,697549565	no	0,9531471	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,97582222	0,71766139	1,326849989	0,875946413	0,846328541	no	0,9531471	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,04014861	0,867982015	1,246464928	0,669836281	0,717732611	no	0,94222746	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,98068345	0,827768706	1,161846316	0,821570406	0,835475711	no	0,94222746	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,71128305	0,525986747	0,961856137	0,026929897	0,5218777	no	0,13443414	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,98932549	0,763569831	1,281827665	0,935277421	0,59423044	no	0,13443414	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,70817881	0,504832124	0,993433665	0,045704443	0,041951791	yes	0,13443414	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,8279235	0,532144531	1,288103678	0,40240167	0,754405218	no	0,55036437	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,23532344	0,887221221	1,720003951	0,21078951	0,3918105	no	0,55036437	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,87828635	0,591555608	1,30399729	0,519822422	0,486583261	no	0,55036437	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,91280536	0,744396552	1,119314191	0,380621011	0,844833548	no	0,56163738	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,11190597	0,91737663	1,347685182	0,279664085	0,285971993	no	0,56163738	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,92381425	0,702399524	1,215024704	0,570830798	0,484510946	no	0,56163738	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,58684441	0,318634985	1,08081778	0,087165398	0,073505623	no	0,21729717	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,83400496	0,700300996	0,993236158	0,041741036	0,798153051	no	0,21729717	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,74228573	0,378784647	1,454621021	0,385272924	0,672331324	no	0,73616239	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,06544568	0,845725934	1,342248647	0,590590233	0,752039785	no	0,73616239	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,84884677	0,566769424	1,271312115	0,426511326	0,587028297	no	0,7391747	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,02914831	0,904935377	1,170410921	0,661522428	0,680326052	no	0,7391747	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,8838045	0,713719444	1,094422185	0,257372597	0,645224075	no	0,60858104	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,66854799	0,458549587	0,97471774	0,036342144	0,876852661	no	0,60858104	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,05752917	0,798518017	1,400554427	0,696359806	0,843793549	no	0,88543159	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,03884005	0,648490653	1,664154509	0,874068223	0,436747584	no	0,88543159	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,03299628	0,886588495	1,203581273	0,677185542	0,816696888	no	0,89611621	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,03441603	0,791765762	1,35143066	0,804069681	0,45931017	no	0,89611621	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,82110486	0,631255015	1,068052025	0,141773548	0,41311801	no	0,87229063	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,80851305	0,649648591	1,006226077	0,056863813	0,871339421	no	0,87229063	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,06211906	0,757252222	1,48972413	0,726992009	0,764682958	no	0,95329735	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	0,98964939	0,745109691	1,314445278	0,942720921	0,701303772	no	0,95329735	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,02766441	0,849243118	1,243571028	0,779118525	0,705134484	no	0,9493326	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	0,99778937	0,84873391	1,17302209	0,978612312	0,690484587	no	0,9493326	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,97000178	0,548093773	1,716683332	0,916715047	0,463921649	no	0,86244221	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,86942051	0,716312497	1,055254555	0,156834989	0,774007181	no	0,86244221	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,15375563	0,602447663	2,209572926	0,666171977	0,664275921	no	0,9750285	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,11823686	0,871009924	1,435636544	0,380683773	0,888934599	no	0,9750285	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,12253679	0,72135825	1,746828063	0,608425278	0,739607766	no	0,97371158	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,06403619	0,924179262	1,225057801	0,387977425	0,803471545	no	0,97371158	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7, Alle, HR	All	All	HR	0,81336383	0,692117807	0,955849873	0,012134055	0,768029674	no	0,76802967	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7, Alle, OR	All	All	OR	1,00395085	0,810811056	1,243097641	0,971146554	0,89130353	no	0,89130353	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7, Alle, RR	All	All	RR	1,00683171	0,895040946	1,132585164	0,909727952	0,875531701	no	0,8755317	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75), HR	< 75	HR	0,75455856	0,611373637	0,931277674	0,008712764	0,625762538	no	0,49526331	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75), HR	≥ 75	HR	0,9137151	0,711174427	1,173938844	0,480347351	0,359578174	no	0,49526331	no
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75), OR	< 75	OR	0,95386914	0,726197121	1,252919232	0,734279027	0,571779967	no	0,84655871	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,09630348	0,775019728	1,550775145	0,603334127	0,739944151	no	0,84655871	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	0,96986702	0,831342948	1,13147293	0,69719784	0,613603623	no	0,84448368	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,05265627	0,885196219	1,251796158	0,561577517	0,768669484	no	0,84448368	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,83663748	0,498602431	1,403848485	0,499405595	0,666514515	no	0,96441239	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,78839973	0,66418295	0,935847766	0,006569291	0,831861128	no	0,96441239	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,35912008	0,679601726	2,718073415	0,385558708	0,344467721	no	0,62721191	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Ethnie, OR	Race	White	OR	0,96452951	0,767378356	1,212331779	0,756896621	0,964724333	no	0,62721191	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,07134049	0,792472713	1,448340645	0,654184595	0,232363638	no	0,63410634	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Ethnie, RR	Race	White	RR	0,98	0,864907879	1,110407273	0,751280618	1	no	0,63410634	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,85276408	0,674771267	1,077708277	0,182390909	0,768891874	no	0,9465288	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,78578018	0,624658926	0,988460216	0,039484575	0,834514344	no	0,9465288	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,04510968	0,773393917	1,412287078	0,773947596	0,827379958	no	0,97783961	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,96099745	0,707314893	1,30566472	0,799182166	0,947181278	no	0,97783961	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,02629613	0,869031995	1,212019526	0,759714587	0,82176899	no	0,96782277	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,97456156	0,831211467	1,142633705	0,750920509	0,910226351	no	0,96782277	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,71641167	0,536761153	0,956190075	0,023568185	0,31497585	no	0,25205708	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,9436113	0,737303334	1,207647171	0,644732888	0,967766863	no	0,25205708	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,73623544	0,530768445	1,021241233	0,066643835	0,078361771	no	0,25205708	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,84992176	0,54490847	1,325666674	0,473393266	0,517153185	no	0,84527236	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,1248109	0,811162395	1,559736446	0,480705231	0,563293153	no	0,84527236	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,93709574	0,635176913	1,382525736	0,743329231	0,689177217	no	0,84527236	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,932352	0,77565473	1,120705147	0,455604376	0,571285247	no	0,85788899	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,05336481	0,880516385	1,260143989	0,569688246	0,486280917	no	0,85788899	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,96154344	0,739886998	1,249604051	0,769281086	0,640268141	no	0,85788899	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,59465017	0,330940603	1,068496354	0,082142813	0,128046476	no	0,31264123	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,82853173	0,699059203	0,98198383	0,030031935	0,737662131	no	0,31264123	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,76189396	0,390293622	1,487296675	0,42554797	0,924134173	no	0,81642105	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,04387161	0,830814308	1,311566165	0,712399857	0,683907976	no	0,81642105	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,85444283	0,580396042	1,257886849	0,425327033	0,859916307	no	0,81150296	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,01975972	0,902694025	1,152007062	0,753135263	0,658258697	no	0,81150296	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,86994217	0,709071318	1,067310653	0,181699293	0,786509452	no	0,32220148	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,58378268	0,402580613	0,846544028	0,004531731	0,89265811	no	0,32220148	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,03691023	0,783392041	1,372470951	0,799974285	0,788274794	no	0,82928847	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,88101411	0,551879229	1,406441527	0,59553855	0,493454682	no	0,82928847	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,01613171	0,880944442	1,172064436	0,82610441	0,753162143	no	0,83210773	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,94806354	0,739199194	1,21594353	0,674445783	0,458714401	no	0,83210773	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,85479743	0,66229832	1,103247022	0,228133133	0,391814856	no	0,74554356	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,76161521	0,616547797	0,940815511	0,011542028	0,859045818	no	0,74554356	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,10487014	0,790386149	1,544483057	0,559530858	0,978883051	no	0,87743273	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	0,91911223	0,692141195	1,220512941	0,559969905	0,94032907	no	0,87743273	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,05698359	0,881089851	1,267991357	0,550666083	0,922730758	no	0,88545816	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	0,96	0,825936145	1,115824759	0,594779305	1	no	0,88545816	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,90347955	0,518214795	1,575167889	0,720423179	0,295750533	no	0,76863816	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,85	0,707172913	1,021673747	0,083360171	1	no	0,76863816	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,05509633	0,561899906	1,981186069	0,867499549	0,400846619	no	0,81720071	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,0777391	0,841633587	1,380079857	0,552913554	0,635633984	no	0,81720071	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,07442396	0,705101164	1,637193212	0,738352677	0,439123536	no	0,82154379	no
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,03697417	0,909336241	1,182527843	0,587974949	0,588509733	no	0,82154379	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,03936311	0,908118438	1,18957575	0,575090781	0,780101996	no	0,780102	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,42807947	1,155107115	1,765560047	0,000994134	0,364475966	no	0,36447597	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,14908612	1,056890905	1,249323754	0,001127411	0,265776916	no	0,26577692	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,0624806	0,897009079	1,258476703	0,482897493	0,872141191	no	0,94570642	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,99484655	0,790642059	1,251792325	0,964841984	0,705001625	no	0,94570642	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,49626637	1,14120957	1,961789577	0,00354911	0,471219775	no	0,73957434	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,32500691	0,937998259	1,871691452	0,110314111	0,505935126	no	0,73957434	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,15490726	1,044298265	1,277231631	0,005050141	0,301257277	no	0,69974518	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,13319104	0,975465103	1,316420164	0,102024082	0,575442216	no	0,69974518	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,9772308	0,631154465	1,513068642	0,91775604	0,879629967	no	0,9580776	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,04510579	0,904253424	1,207898231	0,550295415	0,650158412	no	0,9580776	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,60425465	0,810518391	3,175292522	0,174820187	0,370494507	no	0,51459273	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,41375642	1,12746395	1,772745999	0,002707653	0,242062283	no	0,51459273	no
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,18227108	0,93118543	1,501059687	0,169246292	0,390273527	no	0,47550675	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,14285172	1,042857949	1,252433331	0,004259661	0,1931863	no	0,47550675	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,94682154	0,785296487	1,141570161	0,566926018	0,188442212	no	0,30023446	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,10635231	0,905283558	1,352079607	0,323343464	0,404502128	no	0,30023446	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,22211726	0,902696849	1,654564989	0,194394416	0,165524949	no	0,3472518	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,58	1,16685792	2,13942071	0,003098539	1	no	0,3472518	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,07109233	0,957390878	1,198297174	0,230342446	0,173748355	no	0,27246868	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,20917175	1,066008243	1,37156193	0,003135231	0,797206393	no	0,27246868	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,05955654	0,800427771	1,402575089	0,686005069	0,226377103	no	0,34055561	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,12728547	0,91367177	1,390841404	0,263688113	0,245765982	no	0,34055561	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,87034993	0,685550227	1,104964992	0,254159638	0,645048072	no	0,34055561	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,50786863	0,959692925	2,369161798	0,074830686	0,316167735	no	0,40472228	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,55326041	1,124360301	2,145769367	0,007564647	0,079822628	no	0,40472228	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,23914624	0,854580241	1,796769133	0,258034953	0,70463241	no	0,40472228	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,17749783	0,992231602	1,397356369	0,061389987	0,388100965	no	0,39886078	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,19297402	1,046329491	1,360170991	0,008371295	0,070850462	no	0,39886078	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,08873301	0,940961969	1,259710381	0,253324965	0,63737733	no	0,39886078	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,9978779	0,605992969	1,643187893	0,993339364	0,124358319	no	0,48977862	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,0342879	0,898771429	1,190237503	0,637999243	0,839830795	no	0,48977862	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,70367287	0,862396363	3,36562324	0,125082411	0,307117043	no	0,55075726	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,40991069	1,123844876	1,768792304	0,002986965	0,372449795	no	0,55075726	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,26393836	0,926607955	1,724073448	0,139208297	0,254779148	no	0,37591506	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,13385774	1,038438727	1,238044524	0,005095646	0,241546374	no	0,37591506	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,0862293	0,912509376	1,293021345	0,352243935	0,408298122	no	0,20142488	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,03614423	0,756781005	1,418633462	0,824706638	0,049018094	yes	0,20142488	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,52966804	1,16439565	2,009526854	0,002263515	0,18724899	no	0,12464412	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,0599971	0,653512868	1,719314036	0,813342798	0,126822168	no	0,12464412	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,17599897	1,055012284	1,310860165	0,003425127	0,130208043	no	0,10487708	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,03024787	0,863117568	1,229740556	0,741423224	0,129987859	no	0,10487708	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	1,05812649	0,848192626	1,320020522	0,616552879	0,802119525	no	0,95203074	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	1,068451	0,896897098	1,272818866	0,458429321	0,60052263	no	0,95203074	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,37192783	0,990866048	1,899536253	0,056819868	0,31147127	no	0,70364276	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,48005798	1,114853352	1,964896652	0,006688058	0,606778231	no	0,70364276	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,13826897	0,985968544	1,314094906	0,077203358	0,245689058	no	0,61607066	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,15637096	1,041690748	1,283676362	0,006401594	0,518532075	no	0,61607066	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	<30 mL/min	RR	1,23691652	0,807620867	1,894406808	0,328277663	0,827841564	no	0,81314052	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	\geq 90 mL/min	RR	1,04700323	0,847577593	1,293351522	0,670076072	0,895120177	no	0,81314052	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	30-<60 mL/min	RR	1,1420353	0,987383462	1,32090993	0,073624233	0,138021937	no	0,81314052	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq 90	60-<90 mL/min	RR	1,17479036	1,039123415	1,328169857	0,010084144	0,499777095	no	0,81314052	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,9506526	0,624354406	1,447479761	0,813496394	0,921879629	no	0,97155786	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,99365046	0,848001114	1,164315976	0,937219511	0,663527198	no	0,97155786	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,05166744	0,578175413	1,91292189	0,868911181	0,569344955	no	0,72704444	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,42336414	1,108144435	1,828250364	0,005710919	0,700055267	no	0,72704444	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,02729525	0,786339153	1,342086976	0,843466835	0,591767876	no	0,71526052	no
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,14427639	1,041318706	1,257413752	0,005084732	0,473016568	no	0,71526052	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,81518468	0,702383217	0,946101841	0,007164832	0,379466868	no	0,37946687	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	0,99533815	0,805578279	1,229797339	0,965464189	0,352525661	no	0,35252566	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,00672012	0,911839321	1,111473666	0,894500383	0,349764436	no	0,34976444	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	0,73011569	0,604146828	0,882349937	0,001132647	0,524476146	no	0,2597579	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,97180557	0,770459578	1,225769779	0,809216582	0,738265271	no	0,2597579	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	0,94939587	0,726259583	1,241088651	0,704026281	0,542859729	no	0,77292247	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	1,0897833	0,772695157	1,536993779	0,624073772	0,547153376	no	0,77292247	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	0,98074618	0,86452691	1,112588941	0,762572507	0,500542365	no	0,77367887	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	1,04390995	0,89909931	1,212044055	0,572749433	0,60424784	no	0,77367887	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,85228348	0,526345328	1,380058105	0,51569508	0,890445793	no	0,87645794	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,82895447	0,708641926	0,969693559	0,019046985	0,418098757	no	0,87645794	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,99994275	0,523914763	1,908488876	0,999861479	0,49841615	no	0,67727005	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,0071569	0,802793554	1,263544043	0,950856472	0,302537793	no	0,67727005	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,9805552	0,72040134	1,334656742	0,900657849	0,496375352	no	0,65556093	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,01515205	0,91749789	1,123200061	0,770733743	0,292002112	no	0,65556093	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,87330045	0,704843689	1,082018158	0,215336506	0,575802539	no	0,60530757	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,79679731	0,643841022	0,986091185	0,036729561	0,277769096	no	0,60530757	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,10094697	0,812979915	1,490915341	0,534183648	0,724390991	no	0,44567693	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,95577636	0,705379474	1,295059584	0,770423371	0,144737754	no	0,44567693	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,0419608	0,908317961	1,195266798	0,557260619	0,658170352	no	0,4794004	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,00623827	0,878373741	1,152715992	0,928534983	0,14198749	no	0,4794004	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,61643959	0,463701102	0,819488607	0,000867337	0,079533745	no	0,13504676	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,90853326	0,726188699	1,136664186	0,401336479	0,525494916	no	0,13504676	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,86655103	0,649321015	1,156455229	0,330669914	0,666009958	no	0,13504676	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,68987338	0,438250828	1,085965492	0,108777397	0,067416402	no	0,28920357	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,08892291	0,784820543	1,510858896	0,610162805	0,826091572	no	0,28920357	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,04063139	0,717951735	1,508337724	0,833430481	0,959598913	no	0,28920357	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,90524377	0,763998371	1,072602141	0,250066216	0,040451342	yes	0,31792486	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,0361109	0,89903134	1,194091618	0,624176538	0,724717311	no	0,31792486	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,02399795	0,824015085	1,272515298	0,830613499	0,965597423	no	0,31792486	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,64562249	0,389199421	1,07098926	0,090193682	0,976248994	no	0,68393506	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,84102215	0,719165852	0,983525922	0,030161372	0,464492278	no	0,68393506	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,78037968	0,406011572	1,49993864	0,456975821	0,509861752	no	0,48353711	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,03640317	0,826510713	1,299597829	0,756801762	0,241202195	no	0,48353711	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,86423159	0,645553359	1,156986075	0,326935705	0,635726427	no	0,48245223	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,02335627	0,923495396	1,134015448	0,659421691	0,296658417	no	0,48245223	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,81171354	0,670894913	0,982089528	0,031883164	0,377580915	no	0,77044833	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,78667621	0,554059306	1,116955275	0,179744517	0,568491099	no	0,77044833	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,96271531	0,73132297	1,267320749	0,786460397	0,578744767	no	0,79613681	no
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,94832617	0,595787887	1,509467611	0,822973119	0,399482098	no	0,79613681	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,99182691	0,877533257	1,121006649	0,895478323	0,496692071	no	0,7396859	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,98805854	0,783885159	1,245411607	0,91898025	0,373236777	no	0,7396859	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	<60 mL/min	HR	0,88448487	0,701431019	1,115310652	0,299489097	0,508759901	no	0,67773079	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,77349094	0,636140348	0,940497229	0,010023894	0,564361196	no	0,67773079	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	<60 mL/min	OR	0,96009472	0,688774591	1,338292514	0,810078253	0,950986001	no	0,76472911	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,00602624	0,76303636	1,326396547	0,966024244	0,293717598	no	0,76472911	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	<60 mL/min	RR	0,98449042	0,854830393	1,133817187	0,828255614	0,899532409	no	0,77570634	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,01465998	0,892179378	1,153955014	0,824519601	0,318811618	no	0,77570634	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,86441354	0,526990889	1,417881774	0,563890714	0,842037681	no	0,5755303	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,88117949	0,745112551	1,042093962	0,13936875	0,163660841	no	0,5755303	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,97343693	0,522254308	1,814402385	0,932467003	0,334202826	no	0,44998515	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,11316652	0,870089084	1,424152675	0,393720228	0,21218931	no	0,44998515	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,95097816	0,684264414	1,321652033	0,764705608	0,354044914	no	0,51192558	no
Fatigue Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,05892307	0,949360022	1,181130491	0,304230159	0,299826065	no	0,51192558	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,99139222	0,783211453	1,254908277	0,942692981	0,810293305	no	0,81029331	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,14395497	0,878173919	1,490175186	0,318783575	0,974735193	no	0,97473519	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,11034997	0,900021974	1,369829949	0,328619522	0,904783878	no	0,90478388	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	1,06806836	0,799261441	1,427280184	0,656187332	0,317148057	no	0,07573108	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,8529983	0,551814332	1,318570505	0,474304816	0,022945744	yes	0,07573108	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	1,24361798	0,89712374	1,723937976	0,190721782	0,159837339	no	0,04711318	yes
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	0,97288557	0,610722539	1,54981399	0,907882803	0,021874974	yes	0,04711318	yes
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,18883966	0,925044163	1,5278619	0,176598825	0,190379429	no	0,06426046	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	0,99761895	0,670618542	1,48406807	0,990613857	0,025304883	yes	0,06426046	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,63780622	0,348873021	1,166031045	0,144026121	0,442529163	no	0,42392796	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,04814271	0,808269049	1,35920476	0,722879037	0,915821521	no	0,42392796	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,91802419	0,447611802	1,882810985	0,81546366	0,688795989	no	0,88230329	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,19175279	0,89250046	1,59134339	0,234407569	0,799617342	no	0,88230329	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,93458623	0,578348813	1,510250218	0,782332828	0,723723575	no	0,86338682	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,15120892	0,910886595	1,454936304	0,238525039	0,85984107	no	0,86338682	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,79132538	0,572447313	1,093892569	0,156561095	0,23387426	no	0,05613278	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,38257716	0,96076902	1,989572468	0,081080403	0,294491685	no	0,05613278	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	0,83463708	0,583416308	1,194034249	0,322495389	0,181255181	no	0,01661571	yes
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,75404802	1,170888333	2,627649756	0,006429687	0,275723841	no	0,01661571	yes
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	0,87732425	0,660912484	1,16459874	0,36514488	0,170415885	no	0,01885852	yes

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,54270429	1,114461473	2,135503644	0,008970366	0,219740204	no	0,01885852	yes
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,33707937	0,787822208	2,269269931	0,281780933	0,82751421	no	0,23888664	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,67132145	0,455989481	0,988339659	0,043445776	0,296654495	no	0,23888664	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,08207019	0,73286517	1,597668896	0,691565451	0,474533141	no	0,23888664	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,55682066	0,86807763	2,792020527	0,13747505	0,767329022	no	0,13283744	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,72565911	0,473167788	1,112884614	0,14162844	0,29037994	no	0,13283744	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,37506889	0,886003377	2,134093962	0,155533786	0,259863818	no	0,13283744	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,42335641	0,883277959	2,293664687	0,147023983	0,745987905	no	0,14283025	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	II	RR	0,76826674	0,54317451	1,0866375	0,136156086	0,31257527	no	0,14283025	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,29060841	0,922674909	1,805262135	0,136238669	0,304762644	no	0,14283025	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,03279012	0,510062772	2,091223854	0,928577181	0,356532541	no	0,83004811	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,98143704	0,760799326	1,266061416	0,885328986	0,909184833	no	0,83004811	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,43224126	0,670078466	3,061305702	0,353961816	0,840869552	no	0,92494855	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,10372118	0,833571651	1,461422595	0,49081084	0,853173045	no	0,92494855	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,32789902	0,757065572	2,329145425	0,322559182	0,820574807	no	0,9081385	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,08061147	0,862343543	1,354125222	0,500659208	0,819573685	no	0,9081385	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,07942977	0,789893528	1,475095807	0,631440207	0,732391305	no	0,61612059	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,18652584	0,670171303	2,100721942	0,557336362	0,20639631	no	0,61612059	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,25866423	0,890291213	1,779457793	0,192853002	0,841553534	no	0,64327287	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,28223294	0,673921322	2,439633909	0,44875506	0,201823481	no	0,64327287	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,20190152	0,909731607	1,587904884	0,195598065	0,81915009	no	0,69498537	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,2412583	0,75457421	2,04184314	0,394733048	0,239995789	no	0,69498537	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,87066394	0,591868825	1,28078328	0,481868759	0,728706536	no	0,75282797	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,08533371	0,801970304	1,468819058	0,595805306	0,580949014	no	0,75282797	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	0,98920872	0,644382693	1,51856018	0,960429473	0,909098052	no	0,83898983	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,26941882	0,904372346	1,781814912	0,167908103	0,861110216	no	0,83898983	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	0,99199592	0,703932795	1,397940121	0,963377222	0,889649646	no	0,83508514	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,2063125	0,92759225	1,568781801	0,161737759	0,817179437	no	0,83508514	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,90456289	0,47065921	1,738485096	0,763481538	0,115401183	no	0,44856766	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,864808	0,660056455	1,133074092	0,292038139	0,691822547	no	0,44856766	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,89370219	0,414384952	1,927443574	0,774426822	0,148246001	no	0,52974419	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,0254956	0,755291517	1,392364664	0,871820843	0,903279548	no	0,52974419	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,95777773	0,549286533	1,670054023	0,879129303	0,149493421	no	0,54470499	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,01396026	0,80055853	1,284247655	0,908455827	0,876419948	no	0,54470499	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,78768708	0,646957299	0,959029182	0,017475397	0,310645651	no	0,31064565	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	0,95024875	0,755804969	1,194716532	0,662197186	0,174249926	no	0,17424993	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	0,97473475	0,830243457	1,144372573	0,754585906	0,150219523	no	0,15021952	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,78261092	0,608141421	1,00713391	0,056815693	0,733098822	no	0,71586548	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,79722509	0,580414457	1,095024146	0,161691653	0,267061804	no	0,71586548	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	0,93194053	0,693943323	1,251562088	0,639427363	0,56954842	no	0,4098307	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	0,98709509	0,677950154	1,437209972	0,945974898	0,113481472	no	0,4098307	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	0,95608437	0,776694257	1,176907537	0,671870084	0,56489356	no	0,41512566	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,0121428	0,782173449	1,309726191	0,926872936	0,120854307	no	0,41512566	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,65924873	0,319275317	1,361235463	0,26003445	0,364175261	no	0,35551014	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,81122086	0,658537235	0,999304582	0,04924056	0,144426375	no	0,35551014	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,81872754	0,380751713	1,760503667	0,608640674	0,442429685	no	0,30071379	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	0,96392971	0,754570122	1,231377251	0,768723013	0,088000246	no	0,30071379	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,86056861	0,487065559	1,520490032	0,605109094	0,440643795	no	0,27981323	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	0,98505137	0,834115126	1,163300083	0,859126243	0,081173496	no	0,27981323	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,80620171	0,613440029	1,059535036	0,122306899	0,965531384	no	0,60397061	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,75635289	0,564672053	1,013100772	0,061112789	0,185744886	no	0,60397061	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	0,98428664	0,714755399	1,355456963	0,922715442	0,687223211	no	0,60553548	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,91173523	0,648439396	1,281941137	0,595099607	0,20901522	no	0,60553548	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	0,99725857	0,801557959	1,240739534	0,980350099	0,670024893	no	0,60534176	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,93701851	0,733086782	1,197680421	0,603427676	0,216925189	no	0,60534176	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,62003457	0,415332486	0,925626779	0,019387672	0,086287017	no	0,30371857	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,92002661	0,67367314	1,256468328	0,600145309	0,514589961	no	0,30371857	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,80667833	0,570230324	1,141170334	0,224811927	0,565151537	no	0,30371857	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,65304221	0,399808201	1,066671776	0,088728923	0,106736527	no	0,258219	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,08279037	0,754547686	1,553824912	0,666004485	0,480885587	no	0,258219	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,11018533	0,74009874	1,665333839	0,613399003	0,699558623	no	0,258219	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,77227585	0,553983395	1,076584596	0,127360274	0,090248837	no	0,27570434	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,0617979	0,818872755	1,376788735	0,650987972	0,477169289	no	0,27570434	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,08273901	0,818593611	1,432119366	0,577444753	0,716256751	no	0,27570434	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,93272572	0,520201692	1,672384528	0,815159688	0,987230017	no	0,56651291	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,78398935	0,635164166	0,967685725	0,023464043	0,188751743	no	0,56651291	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,12298005	0,554214692	2,275443463	0,747522062	0,593464238	no	0,52890217	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	0,94100923	0,7348841	1,204949683	0,629804115	0,190199509	no	0,52890217	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,08628034	0,709092195	1,664106569	0,703729164	0,634185863	no	0,53846824	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	0,96448604	0,811644131	1,146109832	0,681238595	0,194393806	no	0,53846824	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,72456976	0,565278084	0,928748797	0,01097407	0,55198084	no	0,75122351	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,92049014	0,584325797	1,450050804	0,72085583	0,855608479	no	0,75122351	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,85839873	0,639000643	1,153126207	0,310639952	0,197483335	no	0,60954454	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,96679558	0,573525277	1,6297341	0,89914207	0,909344607	no	0,60954454	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,91859965	0,750401041	1,124499121	0,410606784	0,157912413	no	0,55018112	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,97855139	0,690054735	1,387662116	0,903168814	0,886941359	no	0,55018112	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	0,82153337	0,591484696	1,141055856	0,240891694	0,942739101	no	0,66704031	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,70880334	0,549485608	0,914313618	0,008058849	0,299413571	no	0,66704031	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,05733719	0,729706768	1,532070111	0,768262396	0,530525353	no	0,525793	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	0,88444364	0,65344663	1,197099373	0,426552316	0,25355598	no	0,525793	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,04679731	0,802248642	1,365891505	0,736192512	0,558492369	no	0,54353075	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	0,93147976	0,761504575	1,13939504	0,489882603	0,248888722	no	0,54353075	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,18125266	0,588312135	2,3717985	0,639526415	0,866746974	no	0,67197865	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard- risk	HR	0,7720415	0,62017353	0,961098857	0,020612748	0,642738949	no	0,67197865	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,28316111	0,607952753	2,708273649	0,51298829	0,992419611	no	0,70437004	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard- risk	OR	0,92880461	0,712078715	1,211492464	0,585896068	0,381278773	no	0,70437004	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,21	0,677151424	2,162145641	0,519821836	1	no	0,70431974	no
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	0,95814911	0,801236262	1,145791534	0,639418961	0,359935255	no	0,70431974	no
Gesamtüberleben, Alle, HR	All	All	HR	0,68524407	0,560561394	0,837659241	0,000225391	0,23098631	no	0,23098631	no
Gesamtüberleben, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,59776408	0,456739543	0,782331852	0,000178264	0,558148135	no	0,35709243	no
Gesamtüberleben, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,8182978	0,605268912	1,106303799	0,192455564	0,449969074	no	0,35709243	no
Gesamtüberleben, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,31356651	0,153951576	0,638668061	0,001396823	0,966502668	no	0,11370668	no
Gesamtüberleben, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,72529559	0,58752208	0,895376898	0,002807006	0,305984052	no	0,11370668	no
Gesamtüberleben, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,62134488	0,464231648	0,831631051	0,001376277	0,914511053	no	0,28862569	no
Gesamtüberleben, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,72376389	0,546420472	0,958664965	0,0241759	0,073519065	no	0,28862569	no
Gesamtüberleben, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,57235022	0,304547249	1,075645144	0,083018105	0,158609795	no	0,66609431	no
Gesamtüberleben, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,63623414	0,466641926	0,867461458	0,004251052	0,727732733	no	0,66609431	no
Gesamtüberleben, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,72249206	0,53884598	0,968727245	0,029833262	0,474484978	no	0,66609431	no
Gesamtüberleben, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,71807298	0,406532282	1,268358803	0,2538809	0,148009457	no	0,50614642	no
Gesamtüberleben, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,68361601	0,55092639	0,848263676	0,000551074	0,642340113	no	0,50614642	no
Gesamtüberleben, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,75649636	0,58567592	0,97713892	0,032592279	0,339278016	no	0,56394365	no
Gesamtüberleben, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,60356068	0,386287948	0,943041305	0,026586871	0,533653712	no	0,56394365	no
Gesamtüberleben, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,68891273	0,513700948	0,92388528	0,012821689	0,469524385	no	0,6337932	no
Gesamtüberleben, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,69622239	0,525938914	0,921638628	0,01140033	0,27564139	no	0,6337932	no
Gesamtüberleben, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,84698774	0,529187179	1,355641733	0,488922202	0,82464876	no	0,22603474	no
Gesamtüberleben, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,61555507	0,483756191	0,783262432	7,90934E-05	0,088574033	no	0,22603474	no
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,01944544	0,866131722	1,199897169	0,816843716	0,906261786	no	0,90626179	no
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,27505467	1,033803389	1,57260503	0,02317003	0,686767925	no	0,68676792	no
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,15531214	1,01805239	1,311078039	0,0252723	0,73733857	no	0,73733857	no
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,08535092	0,88750874	1,327295801	0,425049566	0,472222192	no	0,37484412	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,90391688	0,681803133	1,198389506	0,482613074	0,217143747	no	0,37484412	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	1,43234865	1,101254033	1,862987635	0,007381926	0,876168063	no	0,28558797	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	1,03413416	0,72994016	1,46509744	0,850214932	0,202982986	no	0,28558797	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,23088554	1,0557485	1,435075875	0,007984428	0,917664427	no	0,36576325	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	1,03354727	0,829813777	1,287300818	0,768324027	0,216492264	no	0,36576325	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,81254622	0,469985444	1,404791076	0,457389698	0,984708963	no	0,84674638	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,05346018	0,885777522	1,252886101	0,55601404	0,872872686	no	0,84674638	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,93483523	0,46960406	1,860965401	0,847874277	0,479679822	no	0,66053507	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,32156582	1,057059159	1,652259671	0,014406582	0,641726407	no	0,66053507	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,95841442	0,636889126	1,44225763	0,838587159	0,463482837	no	0,65711061	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,17657627	1,03147155	1,342093939	0,015461789	0,657844382	no	0,65711061	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,05852532	0,848248048	1,320929486	0,614702324	0,337358411	no	0,42418028	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,00461393	0,782623459	1,289571816	0,971177315	0,182002374	no	0,42418028	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,27468281	0,95118109	1,708209175	0,104189997	0,223221574	no	0,5293995	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,30030523	0,957724177	1,765428651	0,092354507	0,395837712	no	0,5293995	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,14912407	0,974409588	1,355165366	0,098557675	0,254572512	no	0,56855517	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,18692736	0,979272887	1,438614885	0,080723611	0,417316199	no	0,56855517	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,98485457	0,69324329	1,399131487	0,932109708	0,345329597	no	0,49026975	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,21257343	0,943785026	1,557912316	0,131691844	0,563664285	no	0,49026975	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,87219395	0,654659211	1,162012655	0,350213193	0,637852437	no	0,49026975	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,31806815	0,844951297	2,056099168	0,223478801	0,166309384	no	0,63856272	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,40049211	1,014158247	1,933996144	0,040821753	0,896490925	no	0,63856272	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,10615789	0,768202945	1,592789095	0,587561521	0,463406135	no	0,63856272	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,18558352	0,904232219	1,554477115	0,218086027	0,184527556	no	0,65931477	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,21546274	1,009742974	1,463094776	0,039165134	0,896242347	no	0,65931477	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,06031827	0,84661473	1,327965122	0,610041378	0,436083702	no	0,65931477	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,29845326	0,739406915	2,280180026	0,363302449	0,79047358	no	0,82973774	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,99574159	0,839368461	1,181246802	0,960951513	0,862897615	no	0,82973774	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,83114707	0,904073712	3,708878542	0,092972872	0,822165648	no	0,61735494	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,23098343	0,986922369	1,535399588	0,065298874	0,427086256	no	0,61735494	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,44923322	0,939370004	2,235835632	0,093497363	0,792650276	no	0,60618424	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,13192165	0,992734868	1,290623158	0,064163395	0,428044319	no	0,60618424	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,07038344	0,860594278	1,331313428	0,541133762	0,86667282	no	0,81399387	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,12568004	0,787445477	1,609197838	0,516129033	0,352749953	no	0,81399387	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,33581438	1,018340354	1,752262936	0,03650761	0,725063839	no	0,96685643	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,31747326	0,828438777	2,095188984	0,244091698	0,711665987	no	0,96685643	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,19483578	1,006939103	1,417794309	0,041432027	0,737175326	no	0,97036583	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,16537904	0,900203086	1,508668798	0,245300345	0,745414751	no	0,97036583	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	0,95539211	0,732132694	1,246733124	0,736842216	0,467648567	no	0,76899808	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	1,06867063	0,865173931	1,320031577	0,537744634	0,664373908	no	0,76899808	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,12497477	0,81003535	1,562361744	0,482217725	0,978840644	no	0,70166637	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,40714074	1,068403028	1,853275404	0,015063216	0,543813016	no	0,70166637	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,07436955	0,872823673	1,322454876	0,498572531	0,965269691	no	0,74361517	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,21922752	1,036552937	1,434095341	0,016690171	0,552319657	no	0,74361517	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,3440317	0,803640854	2,247796644	0,259808022	0,694365015	no	0,59545803	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,94464205	0,781358723	1,142047274	0,55641689	0,701956506	no	0,59545803	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,37578641	0,729488204	2,594679722	0,324347379	0,973159241	no	0,94815659	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,19482638	0,937969493	1,522021864	0,149470911	0,659383434	no	0,94815659	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,18586821	0,835012135	1,684147281	0,34083876	0,888836001	no	0,95869576	no
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,11445054	0,965613072	1,286229481	0,138461652	0,667694423	no	0,95869576	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,91891979	0,781708275	1,080215726	0,305458185	0,744124825	no	0,74412483	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,20572252	0,975765724	1,48987279	0,08314194	0,908341353	no	0,90834135	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,11	0,984897761	1,250992792	0,08716629	1	no	1	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	0,90937189	0,74196872	1,114544605	0,36007608	0,915823704	no	0,93503955	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,9324846	0,717981742	1,211071931	0,600202444	0,531389413	no	0,93503955	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	1,21	0,927982873	1,577723083	0,159154689	1	no	0,99616453	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	1,19012861	0,841030686	1,684131319	0,325794978	0,815502476	no	0,99616453	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,11257145	0,953694035	1,297916496	0,17481842	0,865755168	no	0,9960463	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	1,10693875	0,915981151	1,337705901	0,292982202	0,860324398	no	0,9960463	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,75866624	0,417468876	1,378724241	0,364822329	0,164565273	no	0,48747227	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,94259521	0,794737347	1,117961455	0,497081064	0,856985376	no	0,48747227	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,02399364	0,531749715	1,971910755	0,943463838	0,522860507	no	0,86308363	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,23179025	0,984610749	1,541022409	0,068114283	0,804665302	no	0,86308363	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,03560709	0,709227245	1,512183922	0,856255187	0,54778333	no	0,87879482	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,12186207	0,98948603	1,271947717	0,072657892	0,68887372	no	0,87879482	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,8977283	0,716944881	1,124097717	0,347035464	0,261948826	no	0,6569546	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,92857947	0,733257328	1,175930745	0,538571419	0,577018368	no	0,6569546	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,19460336	0,887524073	1,607930691	0,240834333	0,581686821	no	0,93078606	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,2096385	0,895509338	1,633958728	0,214760199	0,710102159	no	0,93078606	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,10537149	0,937507253	1,303292448	0,233225392	0,668754755	no	0,93786176	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,11377376	0,935507159	1,326010153	0,225959612	0,635567421	no	0,93786176	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,89065863	0,645249033	1,229405623	0,481364243	0,309846777	no	0,95366768	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,88662086	0,693855549	1,132939763	0,336008603	0,859168986	no	0,95366768	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,91960854	0,681670826	1,240598605	0,583262603	0,943304196	no	0,95366768	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,16665182	0,750013476	1,814736024	0,49410062	0,212185506	no	0,72956901	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,13533895	0,821207609	1,569632959	0,442455376	0,978785992	no	0,72956901	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,26797697	0,874865852	1,83772815	0,209870176	0,305253805	no	0,72956901	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,09549303	0,870757178	1,37823152	0,436231735	0,250443663	no	0,73723934	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,07	0,895842547	1,278014763	0,455388061	1	no	0,73723934	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,15423926	0,914745147	1,456436552	0,226686538	0,277658723	no	0,73723934	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,71401986	0,413374442	1,233323359	0,227073791	0,40258714	no	0,63936937	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,94665238	0,797889525	1,12315138	0,529667764	0,81157723	no	0,63936937	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,20482712	0,63637525	2,281057249	0,567212954	0,855019414	no	0,9982985	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,22	0,976161772	1,524747273	0,08048321	1	no	0,9982985	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,12445903	0,768144594	1,646054819	0,546304528	0,908995525	no	0,99847222	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,1172816	0,986136868	1,265867051	0,081714155	0,892577002	no	0,99847222	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,9611505	0,783482712	1,179107428	0,703956363	0,655307153	no	0,93355327	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,89752274	0,613283861	1,313497896	0,577897786	0,71203039	no	0,93355327	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,26622163	0,965880709	1,659953649	0,087513196	0,841401905	no	0,9256235	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,21932054	0,762597606	1,949576778	0,407606673	0,521752199	no	0,9256235	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,13616626	0,986763107	1,308190133	0,07594467	0,95253601	no	0,9770082	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,14266692	0,861140907	1,516230001	0,35543862	0,655697619	no	0,9770082	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	0,87882012	0,677971189	1,13917054	0,329197409	0,388210351	no	0,79290634	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	0,96150598	0,780730869	1,184138846	0,711821193	0,922856541	no	0,79290634	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	OR	1,12527292	0,806537279	1,569969754	0,487300824	0,979165977	no	0,94159808	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	OR	1,28108072	0,970863803	1,690420218	0,079954762	0,82527278	no	0,94159808	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	RR	1,07	0,887336019	1,290266568	0,478686998	1	no	0,9565816	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	RR	1,14627416	0,985761993	1,33292261	0,076120789	0,956273041	no	0,9565816	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,87766999	0,522725992	1,473629812	0,621649891	0,766608871	no	0,98827971	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,90345745	0,747902756	1,091365635	0,292299523	0,864093527	no	0,98827971	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,12042239	0,593801093	2,114085577	0,725584292	0,486792043	no	0,88906509	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,19680345	0,93802948	1,526965338	0,148373555	0,737560107	no	0,88906509	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,0295053	0,708554942	1,495834837	0,878755259	0,451662448	no	0,84217854	no
Insomnie Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,10453763	0,962532841	1,267492717	0,156750657	0,704324283	no	0,84217854	no
Jegliche UE, Alle, HR	All	All	HR	1,40520487	1,256743198	1,571204637	2,35444E-09	0,045530175	yes	0,04553017	yes

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Jegliche UE, Alle, RR	All	All	RR	1,01	1,000750987	1,019334493	0,034014444	1	no	1	no
Jegliche UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,28234978	1,120189159	1,467985057	0,000311728	0,011951575	yes	0,01447314	yes
Jegliche UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	1,62233695	1,350885661	1,948334532	2,22747E-07	0,72495522	no	0,01447314	yes
Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,90900288	1,31426705	2,772870239	0,000686853	0,836238132	no	0,03905463	yes
Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,36358589	1,213264626	1,532531677	1,95257E-07	0,019245429	yes	0,03905463	yes
Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,34007915	1,146609888	1,566192776	0,000233494	0,195945032	no	0,2453908	no
Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,45980375	1,243292409	1,714019149	3,86419E-06	0,165947377	no	0,2453908	no
Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,48152903	1,171682464	1,873313233	0,001025397	0,006540999	yes	0,01794051	yes
Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,44798877	1,224927385	1,711670007	1,44532E-05	0,37772993	no	0,01794051	yes
Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,28520268	1,061371516	1,556237276	0,010168906	0,037286007	yes	0,01794051	yes
Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	1,42952147	1,199115622	1,704198987	6,75002E-05	0,213444265	no	0,40878177	no
Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,44266716	1,245482461	1,671070122	1,02141E-06	0,247619681	no	0,40878177	no
Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,00697673	0,993213182	1,020931	0,322109414	0,309269975	no	0,67701935	no
Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,01077152	1,001204768	1,02042969	0,027236308	0,587168603	no	0,67701935	no
Jegliche UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	HR	3,36647778	0,582276314	19,46356455	0,17513664	0,874878598	no	0,64661825	no
Jegliche UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	HR	1,33453697	0,999284963	1,782263306	0,050569147	0,154481593	no	0,64661825	no
Jegliche UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	HR	1,43004487	1,196393195	1,709327947	8,49453E-05	0,192535291	no	0,64661825	no
Jegliche UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	HR	1,48008483	1,243537325	1,761628752	1,01884E-05	0,760952691	no	0,64661825	no
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,00448744	0,845723919	1,193054853	0,959318437	0,212875782	no	0,21287578	no
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,21327512	0,979510488	1,502828756	0,076663839	0,311149904	no	0,3111499	no
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,13756837	0,990007401	1,307123348	0,069019877	0,321401605	no	0,32140161	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	1,23726875	0,994830966	1,538788002	0,055698222	0,718469899	no	0,01502061	yes
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,68919506	0,517684161	0,917528223	0,010788091	0,678622384	no	0,01502061	yes
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	1,57331004	1,199246547	2,064049705	0,001069144	0,945502431	no	0,01612521	yes
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	0,78036349	0,546235267	1,114844117	0,173000604	0,341678839	no	0,01612521	yes
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,33975392	1,124529429	1,596170369	0,001062193	0,838501177	no	0,01339775	yes
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	0,85019524	0,680045017	1,06291778	0,15432734	0,369966205	no	0,01339775	yes
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,77804663	0,445871508	1,357692846	0,376969829	0,295740609	no	0,17848552	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,02503918	0,851580389	1,23382987	0,793742365	0,084872731	no	0,17848552	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,90279772	0,464242866	1,755640817	0,763153939	0,451041638	no	0,30194145	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,26782779	1,011151387	1,589660387	0,03977803	0,139496249	no	0,30194145	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,92432729	0,613617279	1,392367801	0,706585811	0,465568025	no	0,29052173	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,16414801	1,003914237	1,349956529	0,044254727	0,144069292	no	0,29052173	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,09677607	0,870113496	1,382483734	0,434180214	0,56607121	no	0,08365496	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,84520117	0,645661482	1,106407976	0,220944422	0,039012938	yes	0,08365496	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,34779373	1,003119559	1,810898736	0,047632436	0,557825336	no	0,1344054	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,03755318	0,754479215	1,42683401	0,820584922	0,050180867	no	0,1344054	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,18844201	0,998118367	1,415057039	0,05252411	0,515888953	no	0,15449708	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,02544405	0,820761676	1,281161451	0,824972613	0,051821301	no	0,15449708	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,26113603	0,872334868	1,823226557	0,217313159	0,612161224	no	0,26061337	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,96250267	0,735907084	1,258870061	0,780204923	0,180275614	no	0,26061337	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,89422146	0,656373909	1,218256863	0,478548205	0,1256929	no	0,26061337	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,68406607	1,07537826	2,637284615	0,022755289	0,401202857	no	0,21639719	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,07085723	0,768737511	1,491712318	0,685622293	0,324516404	no	0,21639719	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,09839359	0,751096475	1,606276319	0,628411427	0,1118374	no	0,21639719	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,39970558	1,040193531	1,883472308	0,02640897	0,368328403	no	0,19967997	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,04042465	0,845796851	1,279838597	0,707635593	0,301618485	no	0,19967997	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,06077812	0,827103279	1,360471238	0,642109959	0,108091368	no	0,19967997	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,05198542	0,603727226	1,833068426	0,858038591	0,71528122	no	0,58834599	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,00025472	0,833428972	1,200473626	0,99781717	0,184340908	no	0,58834599	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,42057809	0,700727045	2,879926085	0,330234983	0,901975896	no	0,79844222	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,20184555	0,958992621	1,506197957	0,110399546	0,370702778	no	0,79844222	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,21429322	0,814011691	1,811408908	0,341343782	0,81060923	no	0,80896739	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,12935558	0,976950386	1,305536124	0,100035192	0,371373705	no	0,80896739	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,08600982	0,867765772	1,359142476	0,471004618	0,520674711	no	0,23600489	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,97706424	0,651923661	1,464365523	0,91051222	0,056616746	no	0,23600489	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,32310213	1,005838064	1,74043845	0,045330016	0,502498808	no	0,5296073	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,07591425	0,655142511	1,766930784	0,772509043	0,263396208	no	0,5296073	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,20595785	1,007370565	1,443693498	0,04135468	0,556772297	no	0,50790177	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,03585137	0,761905266	1,408295901	0,822164521	0,258267559	no	0,50790177	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	0,85308177	0,648880171	1,121545308	0,255009295	0,259679858	no	0,19876897	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	1,17097502	0,935369383	1,465926223	0,168497675	0,577179458	no	0,19876897	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	0,95593114	0,683525067	1,336899523	0,792278808	0,289102156	no	0,22189687	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,42224755	1,074088349	1,883260448	0,013936523	0,750043986	no	0,22189687	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	0,97412837	0,784829725	1,209085308	0,81206498	0,283068826	no	0,22717925	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,25423061	1,047013598	1,502458437	0,01394786	0,762071761	no	0,22717925	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), HR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	<30 mL/min	HR	2,20624179	0,307351894	15,83690523	0,431376131	0,655371178	no	0,08591702	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), HR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	≥ 90 mL/min	HR	1,85123253	1,159403298	2,955884186	0,009895577	0,294323855	no	0,08591702	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), HR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$30- <60$ mL/min	HR	0,80316221	0,607830247	1,061265925	0,123138143	0,239641711	no	0,08591702	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), HR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$60- <90$ mL/min	HR	0,98545954	0,752691848	1,290209954	0,915152277	0,713703385	no	0,08591702	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	<30 mL/min	RR	2,45075283	0,663471952	9,052665171	0,178763825	0,230450089	no	0,08085404	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	≥ 90 mL/min	RR	1,73266497	1,219960602	2,460840039	0,002135897	0,477821368	no	0,08085404	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$30- <60$ mL/min	RR	0,939741	0,753106354	1,172627394	0,5821804	0,345100618	no	0,08085404	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$60- <90$ mL/min	RR	1,11813017	0,898945633	1,390757164	0,315860479	0,748349037	no	0,08085404	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,79503565	0,477768027	1,322988666	0,377368243	0,328614724	no	0,5948678	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,9561983	0,781395012	1,170106261	0,663681315	0,47829605	no	0,5948678	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,79605684	0,423021688	1,498047277	0,47952809	0,230748134	no	0,32932529	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,18463925	0,923724945	1,51925111	0,181912278	0,4083888	no	0,32932529	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,85582391	0,594928989	1,231129404	0,401363338	0,25318205	no	0,30645562	no
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,11890535	0,950852808	1,316659295	0,17604165	0,451102033	no	0,30645562	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,96420104	0,83041907	1,119535514	0,632398414	0,946468567	no	0,94646857	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,29340522	1,049982989	1,593261114	0,01558703	0,536692512	no	0,53669251	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,13473954	1,027178031	1,2535644	0,012856905	0,735571159	no	0,73557116	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	HR	0,88385132	0,730183036	1,069859358	0,205153749	0,862224333	no	0,52888569	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	HR	1,11133703	0,876744871	1,408699429	0,382869276	0,913979303	no	0,52888569	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	OR	1,25	0,959220246	1,628927252	0,098580853	1	no	0,78587068	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	OR	1,36052931	0,96672997	1,914743584	0,077414538	0,338525396	no	0,78587068	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), RR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	RR	1,11506937	0,977411606	1,272114736	0,105207975	0,796400376	no	0,79471283	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), RR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	RR	1,14811149	0,984404555	1,339042953	0,078458033	0,348033524	no	0,79471283	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,66248404	0,410761586	1,068466761	0,091332423	0,51938208	no	0,39495594	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,99782564	0,853479522	1,166584526	0,978217932	0,90245006	no	0,39495594	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,23489946	0,655543201	2,32627945	0,5137566	0,662809428	no	0,90959607	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,30702345	1,044596577	1,635378029	0,01920545	0,569013418	no	0,90959607	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,09870588	0,807278988	1,495337587	0,549445192	0,622056071	no	0,95157315	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,13914117	1,023380565	1,267996147	0,017188014	0,816613087	no	0,95157315	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,90931683	0,736187304	1,123161314	0,37769704	0,397119471	no	0,59636876	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,05120571	0,849793944	1,300354575	0,645399234	0,603181089	no	0,59636876	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,14265218	0,850225584	1,535655988	0,37660522	0,467678334	no	0,21289359	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,50547651	1,111525661	2,039052806	0,008216124	0,126276634	no	0,21289359	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,05756592	0,919236913	1,216711016	0,4338906	0,440117172	no	0,24276422	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,22578591	1,063359053	1,413023284	0,005000474	0,223299485	no	0,24276422	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,71637012	0,536692293	0,956201812	0,023577861	0,963626495	no	0,35128084	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,11	0,884719047	1,3926455	0,367226582	1	no	0,35128084	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,91531239	0,69314099	1,208696032	0,532757528	0,787409996	no	0,35128084	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,78145278	0,496997309	1,228715795	0,285537127	0,485213045	no	0,16310001	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,66538016	1,202629214	2,306189675	0,002134683	0,677262645	no	0,16310001	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,23234985	0,8546538	1,776960637	0,263201056	0,744741872	no	0,16310001	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,91262548	0,762786938	1,091897641	0,31770982	0,421245541	no	0,13439516	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,27331957	1,091849112	1,484951271	0,002069256	0,962423183	no	0,13439516	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,11218625	0,918687878	1,346440165	0,275575799	0,712345777	no	0,13439516	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,09561079	0,647102515	1,854981194	0,733946671	0,642112069	no	0,93485122	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,96838932	0,827381659	1,133428399	0,689114727	0,899074888	no	0,93485122	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,33627641	0,700531037	2,548972938	0,378976044	0,639766682	no	0,81239793	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,29512024	1,036938298	1,617585576	0,02262405	0,393915267	no	0,81239793	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,13918525	0,814600716	1,593103224	0,44631442	0,533979132	no	0,8708195	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,1327922	1,020526184	1,257408374	0,019204744	0,570212563	no	0,8708195	no
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1	0,82868706	1,206728146	1	1	no	0,73329077	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,80693174	0,56517547	1,152100315	0,237729284	0,661152727	no	0,73329077	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,4034839	1,067147998	1,845823691	0,015312631	0,611450527	no	0,34297509	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,91276911	0,572768849	1,454596301	0,701064045	0,422853777	no	0,34297509	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,16038961	1,026130693	1,312214966	0,017733697	0,501900959	no	0,38230114	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,9660853	0,765165011	1,21976409	0,771788846	0,385383405	no	0,38230114	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	1,05342044	0,832192174	1,333459572	0,665235657	0,813697558	no	0,81538689	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	0,91945664	0,754044804	1,121154217	0,406629859	0,711065163	no	0,81538689	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,31695528	0,949353234	1,826897675	0,099204171	0,602457316	no	0,9488631	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,25522908	0,949648923	1,659139496	0,11026363	0,844658496	no	0,9488631	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,13591781	0,978182943	1,319087882	0,094766631	0,733571739	no	0,98409658	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,11367269	0,976058461	1,270689115	0,109628134	0,948744022	no	0,98409658	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,28686624	0,780312842	2,122257408	0,323098426	0,891017291	no	0,78043814	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,97422849	0,820689335	1,15649261	0,765408818	0,953806048	no	0,78043814	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,45962137	0,792376188	2,68874124	0,225006877	0,982478064	no	0,97317196	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,34874109	1,054570492	1,724970059	0,017161406	0,679302767	no	0,97317196	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,24390897	0,864691013	1,789436355	0,23944481	0,898951273	no	0,9710915	no
Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,14799312	1,027674482	1,282398484	0,014557068	0,82045629	no	0,9710915	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Alle, OR	All	All	OR	3,50823853	2,717094889	4,529741537	6,19907E-22	0,456999948	no	0,456999995	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Alle, RR	All	All	RR	2,4997942	2,058230909	3,036088432	2,48467E-20	0,327019459	no	0,32701946	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	3,95520242	2,864129358	5,461913293	6,84328E-17	0,993880011	no	0,51016716	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	2,85637719	1,876851307	4,347116165	9,66633E-07	0,3532683	no	0,51016716	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	2,75107142	2,142749274	3,532094974	2,07112E-15	0,786794237	no	0,43941307	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	2,124464	1,553323423	2,905606911	2,39832E-06	0,309545301	no	0,43941307	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Ethnie, OR	Race	Other	OR	10,1626197	3,475667356	29,71482287	2,27849E-05	0,984874447	no	0,2284591	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Ethnie, OR	Race	White	OR	3,17008743	2,429545975	4,136350761	1,90447E-17	0,809541272	no	0,2284591	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Ethnie, RR	Race	Other	RR	5,36496337	2,28729656	12,58377795	0,000112411	0,683685263	no	0,25944656	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Ethnie, RR	Race	White	RR	2,3169607	1,894724204	2,833291969	2,70185E-16	0,569751963	no	0,25944656	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	3,69840297	2,5620191	5,338830028	2,89269E-12	0,563470617	no	0,86013958	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	3,51505683	2,4409481	5,061813704	1,41642E-11	0,535246501	no	0,86013958	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	2,63346065	1,982370821	3,498394403	2,35096E-11	0,582253015	no	0,69872614	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	2,45237315	1,869704569	3,216622642	9,09839E-11	0,317286371	no	0,69872614	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,9244847	1,71326584	4,991992824	8,37411E-05	0,643533791	no	0,68937853	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	4,3136624	2,892932324	6,432118423	7,42935E-13	0,336520466	no	0,68937853	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	3,03582773	1,951939774	4,721585221	8,30698E-07	0,82686358	no	0,68937853	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	2,18750129	1,465808826	3,264519773	0,000127068	0,579114218	no	0,6305786	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	2,85481985	2,107475383	3,867184623	1,25303E-11	0,191060774	no	0,6305786	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	2,28598801	1,629017122	3,207910517	1,72922E-06	0,920172524	no	0,6305786	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	3,32820095	1,545067299	7,16921625	0,002132063	0,168529772	no	0,55538946	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	3,46475245	2,641618265	4,544377094	2,73395E-19	0,673526735	no	0,55538946	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	2,36727062	1,30673499	4,28852844	0,004477442	0,155541219	no	0,48639051	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	2,48415811	2,021402204	3,052851879	5,08341E-18	0,527330589	no	0,48639051	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	2,7738238	1,981552213	3,882864351	2,76312E-09	0,198376983	no	0,12094951	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	5,4926686	3,107528967	9,70848822	4,58704E-09	0,801313435	no	0,12094951	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	2,12226635	1,643338456	2,740771039	8,08729E-09	0,122864827	no	0,19300641	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	3,06357527	2,064959472	4,545122356	2,65586E-08	0,954780114	no	0,19300641	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	3,76514674	2,492204694	5,688268704	3,02363E-10	0,700530136	no	0,9023899	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	3,40168182	2,443392512	4,735808564	4,10982E-13	0,593821065	no	0,9023899	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	2,66132904	1,934021985	3,662146721	1,85783E-09	0,661653897	no	0,78133797	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	2,42903639	1,89358308	3,115901198	2,84641E-12	0,404354	no	0,78133797	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	3,90832623	0,859562789	17,77067841	0,077712891	0,582668469	no	0,95687929	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	2,11770656	1,288530713	3,480461126	0,003076251	0,624813646	no	0,95687929	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	2,62410817	1,904301649	3,615994171	3,69277E-09	0,798192758	no	0,95687929	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	2,61321813	1,954540452	3,493869355	9,0191E-11	0,46012228	no	0,95687929	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	3,18579624	1,526493424	6,648766063	0,002023548	0,543581278	no	0,83536176	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	3,56780128	2,656770559	4,79123269	2,7813E-17	0,521251179	no	0,83536176	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	2,43232133	1,35872946	4,354205339	0,002773488	0,471559434	no	0,67605225	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-4), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	2,46200296	1,978329794	3,063927265	6,82481E-16	0,315569098	no	0,67605225	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Alle, OR	All	All	OR	4,48009741	3,26737132	6,142942081	1,26074E-20	0,530919633	no	0,53091963	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Alle, RR	All	All	RR	3,43781795	2,622902892	4,505920637	3,70471E-19	0,413689556	no	0,41368956	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	5,25467022	3,513352706	7,859034226	6,57845E-16	0,50585391	no	0,53512825	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	3,39100379	2,033765227	5,653999077	2,84766E-06	0,977754109	no	0,53512825	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	3,89028346	2,750032789	5,503318165	1,64104E-14	0,381082569	no	0,51781327	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	2,75060449	1,783506225	4,242107466	4,70678E-06	0,9357291	no	0,51781327	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Ethnie, OR	Race	Other	OR	8,96246511	2,217652939	36,22107836	0,002086115	0,522429762	no	0,67204041	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Ethnie, OR	Race	White	OR	4,1965546	3,025815187	5,820273017	8,3655E-18	0,805825485	no	0,67204041	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Ethnie, RR	Race	Other	RR	4,22829146	1,448227716	12,3450535	0,00835419	0,174587845	no	0,51806042	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Ethnie, RR	Race	White	RR	3,25041942	2,458408067	4,297588559	1,30734E-16	0,645711524	no	0,51806042	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	5,82649071	3,628184402	9,356744364	3,04542E-13	0,875278253	no	0,55553265	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	3,87877757	2,492741757	6,035488992	1,86749E-09	0,46131146	no	0,55553265	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	4,25493994	2,819414114	6,421374505	5,33717E-12	0,933777613	no	0,4428299	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	2,96920677	2,057523188	4,284855171	6,05118E-09	0,307446881	no	0,4428299	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	3,07377723	1,616141469	5,846088748	0,000618178	0,525383217	no	0,74330232	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	5,4594945	3,355853073	8,881819168	8,14159E-12	0,566243096	no	0,74330232	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	4,70820675	2,650808129	8,362435035	1,24922E-07	0,937210264	no	0,74330232	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	2,46824793	1,448550231	4,205755333	0,000891347	0,452377175	no	0,68274662	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	3,98987798	2,62889542	6,055442978	7,98844E-11	0,490437213	no	0,68274662	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	3,72421226	2,252904531	6,156389138	2,94212E-07	0,995875556	no	0,68274662	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	2,30366653	0,996851864	5,323639007	0,050868637	0,102760962	no	0,14174135	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	4,89034461	3,469842243	6,892379756	1,23642E-19	0,718386049	no	0,14174135	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,91059143	0,941775411	3,876040464	0,072852	0,105426677	no	0,12158434	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	3,69442689	2,752002842	4,959584283	3,39808E-18	0,561623888	no	0,12158434	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	4,0122306	2,619674602	6,145035854	1,68368E-10	0,054227427	no	0,22618323	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	5,26851221	2,689180732	10,32181311	1,279E-06	0,660031366	no	0,22618323	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	3,15582587	2,178668929	4,571248441	1,20934E-09	0,036350631	yes	0,17380535	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	4,10677895	2,274680269	7,414507262	2,78055E-06	0,833513208	no	0,17380535	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	5,76877191	3,378823163	9,849207168	1,35448E-10	0,43090123	no	0,39826515	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	3,79817397	2,544873448	5,66870055	6,49609E-11	0,361100454	no	0,39826515	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	4,35439591	2,714828391	6,984148166	1,04006E-09	0,548545555	no	0,31900653	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	2,93874406	2,099770893	4,11293282	3,27363E-10	0,238888734	no	0,31900653	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	3,90832623	0,859562789	17,77067841	0,077712891	0,582668469	no	0,79718604	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	3,10695317	1,543657714	6,253431666	0,001490818	0,79497193	no	0,79718604	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	4,38571542	2,700243511	7,123246349	2,3132E-09	0,505263664	no	0,79718604	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	3,01411586	2,038825011	4,455946127	3,17523E-08	0,217173276	no	0,79718604	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	6,63985993	2,223692674	19,82636381	0,00069429	0,359972453	no	0,76109214	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	4,74	3,293771071	6,821239095	5,3645E-17	1	no	0,76109214	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	4,59350447	1,797824155	11,73656684	0,001444848	0,414089539	no	0,79265092	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-5), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	3,53018376	2,596384273	4,7998278	8,50295E-16	0,757655392	no	0,79265092	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Alle, OR	All	All	OR	3,99818816	2,170321919	7,365501147	8,75872E-06	0,040854351	yes	0,04085435	yes
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Alle, RR	All	All	RR	3,69294104	2,058173588	6,626172635	1,18702E-05	0,047294402	yes	0,0472944	yes
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	4,57125843	2,04759265	10,20535197	0,000208136	0,156794378	no	0,2006193	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	3,26830052	1,259462931	8,481224835	0,014928603	0,125185897	no	0,2006193	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	4,11887792	1,920864478	8,832041792	0,000275602	0,151315784	no	0,23117103	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	3,10279468	1,230371347	7,824739156	0,01642879	0,154915388	no	0,23117103	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Ethnie, OR	Race	Other	OR	2,95012083	0,298730998	29,13394648	0,354494586	0,988425819	no	0,2471963	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Ethnie, OR	Race	White	OR	3,84678715	2,08208864	7,107176446	1,69657E-05	0,043209502	yes	0,2471963	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Ethnie, RR	Race	Other	RR	2,8788173	0,305080627	27,16524187	0,355845142	0,985484364	no	0,27364828	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Ethnie, RR	Race	White	RR	3,52441015	1,964297883	6,32361669	2,4049E-05	0,049452799	yes	0,27364828	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	4,96904416	2,05390424	12,02168993	0,00037558	0,102021516	no	0,28283717	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	3,44830114	1,451970454	8,189409579	0,005031831	0,371104062	no	0,28283717	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	4,20799246	1,850711165	9,567781776	0,000606338	0,097491643	no	0,30960138	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	3,33400635	1,43451263	7,748693272	0,005133579	0,405799418	no	0,30960138	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,30573028	0,900128841	5,906256827	0,081732319	0,523251522	no	0,34694443	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	3,86222217	1,52951384	9,752615302	0,00424811	0,170537275	no	0,34694443	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	12,28621	2,309279166	65,36713232	0,003268259	0,548216111	no	0,34694443	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	2,13566722	0,896663508	5,086718055	0,086596797	0,514871163	no	0,34535581	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	3,63024893	1,486042221	8,868326286	0,004666692	0,198164553	no	0,34535581	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	11,5625969	2,194984214	60,90870597	0,003885544	0,560193334	no	0,34535581	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	3,78722442	0,810043175	17,7065486	0,090599007	0,235039342	no	0,25908724	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	4,0932298	2,122812162	7,892610809	2,58854E-05	0,106611423	no	0,25908724	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	3,08424687	0,807360401	11,78232023	0,099548815	0,224179807	no	0,26579999	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	3,79344453	2,014819496	7,142188886	3,62929E-05	0,120729866	no	0,26579999	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	3,63801278	1,553584659	8,519096105	0,00293185	0,098477754	no	0,28097924	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	3,45386899	1,095120281	10,89306009	0,0344291	0,296469013	no	0,28097924	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	3,45269179	1,500901872	7,942611604	0,003553521	0,100700675	no	0,26668139	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	2,95208449	1,050629569	8,294838753	0,040008388	0,27248565	no	0,26668139	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	<=60 mL/min	OR	16,331979	3,783330384	70,50231154	0,000181732	0,859605189	no	0,02789726	yes
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	2,29779412	1,125832082	4,689738279	0,022279145	0,061508554	no	0,02789726	yes
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	<=60 mL/min	RR	13,9245652	3,282116618	59,07575488	0,000354514	0,999612917	no	0,03330434	yes
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	2,1828522	1,117945791	4,262142016	0,022222937	0,060779799	no	0,03330434	yes
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	7,55121086	0,925555537	61,60709232	0,059062266	0,868339699	no	0,2133099	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	3,46458851	1,708689438	7,024900658	0,000570218	0,045885627	yes	0,2133099	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	7,03640662	0,898355477	55,11294732	0,063183938	0,87607748	no	0,21749864	no
MRD-Negativität (Schwellenwert 10-6), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	3,1479897	1,616330576	6,131072014	0,000746967	0,048660941	yes	0,21749864	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,17851667	0,981648453	1,414866531	0,078179288	0,750954641	no	0,75095464	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,44433627	1,159442341	1,799233287	0,001039255	0,226775087	no	0,22677509	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,28341256	1,107694419	1,4870056	0,000895534	0,300881739	no	0,30088174	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,19494409	0,946044077	1,509328584	0,135039681	0,971992335	no	0,92377132	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,15287585	0,862805906	1,5404655	0,336028996	0,506730124	no	0,92377132	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs >=75)	< 75	OR	1,53034536	1,154536587	2,028482198	0,003082051	0,428988735	no	0,54501417	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	OR	1,32517993	0,930584723	1,887095061	0,118506462	0,290088157	no	0,54501417	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	< 75	RR	1,33505632	1,101846663	1,617625611	0,003176714	0,515342974	no	0,61575222	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	RR	1,20549909	0,955720174	1,520558096	0,114645927	0,334334065	no	0,61575222	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,39032066	0,723476408	2,671810048	0,322783548	0,926824924	no	0,93930215	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,17202178	0,969150945	1,417359242	0,10166464	0,694776099	no	0,93930215	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,66644906	0,80173962	3,463783495	0,171301715	0,422647643	no	0,42659364	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,44604285	1,147353067	1,822490383	0,001781871	0,156571152	no	0,42659364	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,49214588	0,857392163	2,59682723	0,156861589	0,487160918	no	0,54222201	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,28067547	1,09706915	1,495010292	0,00172826	0,23767912	no	0,54222201	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,20016085	0,938085748	1,535452451	0,146639504	0,506776143	no	0,86832253	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,16326389	0,88502047	1,528984833	0,278255866	0,615436425	no	0,86832253	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,43907948	1,057562945	1,958228352	0,020554456	0,149056264	no	0,54877602	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,48487643	1,075334627	2,050392466	0,016345668	0,903463063	no	0,54877602	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,26098992	1,03621026	1,53452985	0,020609331	0,17652341	no	0,58977486	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,32	1,054985927	1,651586013	0,015178058	1	no	0,58977486	no
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,1067973	0,745738893	1,642666458	0,61448556	0,966159505	no	0,84944487	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,30444709	0,997797081	1,705338924	0,05191539	0,823298316	no	0,84944487	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,97218653	0,697872734	1,354325231	0,867551549	0,784966557	no	0,84944487	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,48835895	0,9274955	2,38838072	0,099344237	0,530623489	no	0,63764258	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,62304648	1,164141241	2,262852462	0,004285651	0,400891004	no	0,63764258	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,11117677	0,749769178	1,646791902	0,599444224	0,68876711	no	0,63764258	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,32017069	0,953899478	1,827079988	0,093875711	0,59917111	no	0,73565054	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,36307233	1,101864621	1,686201853	0,004321778	0,500242007	no	0,73565054	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,07693192	0,819984	1,414396335	0,594093573	0,68933293	no	0,73565054	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,06784958	0,538945439	2,115803653	0,850746618	0,799017166	no	0,91614628	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,16811047	0,96739278	1,410473703	0,10623637	0,534337869	no	0,91614628	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,30804426	0,622819459	2,747152119	0,478144921	0,396184477	no	0,34095685	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,45426683	1,151469255	1,836689955	0,001666503	0,109787315	no	0,34095685	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,22933753	0,698264581	2,164323952	0,474328246	0,397571326	no	0,41397259	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,28476652	1,103537406	1,495758086	0,001238457	0,145293144	no	0,41397259	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,35540736	1,06690511	1,721923626	0,012763436	0,235533928	no	0,27782847	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,0023012	0,68171861	1,473639818	0,990674343	0,387861721	no	0,27782847	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,72782224	1,298244404	2,299543658	0,000177091	0,109825278	no	0,13145966	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,06098811	0,666010403	1,690207481	0,80322102	0,936803008	no	0,13145966	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,45772051	1,197874421	1,773933092	0,000168273	0,157553563	no	0,1305982	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,03446419	0,77165826	1,386774722	0,820748471	0,922820355	no	0,1305982	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	\leq 60 mL/min	HR	1,08322412	0,81179817	1,445401735	0,586992898	0,80522745	no	0,81192191	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60	>60 mL/min	HR	1,24467099	0,982912042	1,57613886	0,069234274	0,547691797	no	0,81192191	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,26631481	0,895724743	1,790229879	0,181359047	0,654266231	no	0,44686883	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,57469438	1,178319726	2,104405405	0,002147262	0,21080048	no	0,44686883	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,17440569	0,929240938	1,484253079	0,178408574	0,698036534	no	0,49192356	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,35462368	1,119734853	1,638785556	0,00178453	0,236860797	no	0,49192356	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,04469226	0,612360659	1,782253494	0,872543003	0,609161616	no	0,93716965	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,13125194	0,914120618	1,399958535	0,256721777	0,777569143	no	0,93716965	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,86816944	0,462131557	1,630960182	0,660350069	0,408912466	no	0,43239959	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,42669854	1,104379834	1,843087553	0,006530999	0,893485808	no	0,43239959	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,92852244	0,627139591	1,37474005	0,711088262	0,384902607	no	0,43001169	no
Obstipation Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,26564821	1,064558636	1,504722557	0,007616183	0,964597988	no	0,43001169	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,86773076	0,735150013	1,024221804	0,093531453	0,894586593	no	0,89458659	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,1084748	0,893858129	1,374621248	0,348254737	0,869925992	no	0,86992599	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,06279856	0,937864367	1,204375407	0,339801277	0,783898058	no	0,78389806	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	HR	0,83542099	0,679126008	1,027685922	0,088840456	0,246605828	no	0,32867153	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), HR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	HR	0,9293166	0,708884341	1,21829372	0,595662664	0,189407916	no	0,32867153	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	OR	1,11805227	0,852343078	1,466593575	0,420248892	0,257670534	no	0,40259243	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), OR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	OR	1,09491428	0,772707116	1,551476946	0,61010997	0,200345437	no	0,40259243	no
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75), RR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	RR	1,05202348	0,895494186	1,235913552	0,537215002	0,208566017	no	0,38842746	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,07556017	0,872875344	1,325309145	0,494141789	0,234655085	no	0,38842746	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,60004039	0,327100372	1,100727788	0,098955219	0,185947196	no	0,30660239	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,88078272	0,738547	1,050411406	0,157756011	0,505128784	no	0,30660239	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,93629374	0,461176869	1,900888856	0,855434481	0,289530359	no	0,6126583	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,11756787	0,890778941	1,402096402	0,336793106	0,492501952	no	0,6126583	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,00963146	0,667234122	1,527733139	0,96382251	0,294588696	no	0,6068762	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,06026138	0,928846521	1,210269052	0,386105594	0,406159942	no	0,6068762	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,90879001	0,716188645	1,15318679	0,431249412	0,928423206	no	0,97809453	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,84338464	0,662805288	1,073162302	0,165874359	0,963631929	no	0,97809453	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,18943738	0,87955882	1,608489667	0,259925248	0,869932784	no	0,91635083	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,02261177	0,753604424	1,387644236	0,885839437	0,926000372	no	0,91635083	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,10199704	0,91912004	1,321261003	0,294164547	0,777636454	no	0,92064607	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,01561408	0,852452126	1,210005729	0,862342679	0,921282891	no	0,92064607	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,79187627	0,576127754	1,088418355	0,150465312	0,218651373	no	0,57869022	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,87579946	0,675089926	1,136181519	0,317988594	0,206304277	no	0,57869022	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,91252015	0,669706634	1,24336982	0,561935775	0,602756594	no	0,57869022	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,93428563	0,603291238	1,446879356	0,760673997	0,167919458	no	0,60147574	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,12922561	0,810806735	1,572693486	0,472095768	0,346551531	no	0,60147574	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,22123127	0,836899073	1,782061725	0,299953591	0,93240283	no	0,60147574	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,99409433	0,795772766	1,241841364	0,958391706	0,168287849	no	0,60639464	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,05957275	0,871450127	1,288305979	0,561753818	0,312875065	no	0,60639464	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,14212867	0,891187277	1,463730399	0,293777728	0,863766598	no	0,60639464	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,52275739	0,2879328	0,949093984	0,03303408	0,925859177	no	0,40888973	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,88843622	0,744268796	1,060529373	0,190387963	0,764556016	no	0,40888973	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,7915411	0,398753377	1,571240149	0,503965147	0,868140071	no	0,78253159	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,13566056	0,904523183	1,425861639	0,273217196	0,763358489	no	0,78253159	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,90458779	0,635180552	1,288262172	0,578303234	0,683475912	no	0,77023612	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,07119573	0,937668618	1,223737553	0,311301994	0,660449655	no	0,77023612	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,78127702	0,63112704	0,96714883	0,023407397	0,365275211	no	0,14725026	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,23832906	0,818943736	1,872483766	0,310957035	0,378097767	no	0,14725026	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,99173923	0,754371235	1,30379667	0,952611204	0,13977324	no	0,10616099	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,47834653	0,901874946	2,423294362	0,121053257	0,15569989	no	0,10616099	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,98228303	0,836672225	1,153235316	0,827145342	0,140641107	no	0,10526315	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,33045988	0,956952749	1,849750163	0,089460214	0,248662558	no	0,10526315	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60 mL/min	=<60	HR	0,92120027	0,705030517	1,203649944	0,547490627	0,662424929	no	0,87618645	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60 mL/min	>60	HR	0,84587121	0,681425618	1,050001768	0,129115281	0,609917439	no	0,87618645	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60 mL/min	=<60	OR	1,18634747	0,849962342	1,655861963	0,315174973	0,785081784	no	0,93459828	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60 mL/min	>60	OR	1,07932099	0,813834681	1,431413326	0,596177631	0,677632983	no	0,93459828	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60 mL/min	=<60	RR	1,11436102	0,907459538	1,368436191	0,301462815	0,866986979	no	0,90727536	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60 mL/min	>60	RR	1,03606462	0,881723683	1,217422095	0,666839591	0,635067661	no	0,90727536	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,74049381	0,427528975	1,282558877	0,283717412	0,272831871	no	0,54637024	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,91120199	0,751212081	1,105265853	0,345185261	0,508383217	no	0,54637024	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,90008299	0,466468493	1,736771948	0,753600782	0,22627456	no	0,5088981	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,18911895	0,928727525	1,522517461	0,169563586	0,61658105	no	0,5088981	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,89049663	0,583900294	1,358081601	0,590174213	0,246135834	no	0,49522834	no
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,10944998	0,957361853	1,285699088	0,16736604	0,731842525	no	0,49522834	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,12626796	0,9716041	1,305551838	0,114624861	0,768498882	no	0,76849888	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,4148212	1,149232317	1,741787981	0,001070889	0,973441782	no	0,97344178	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,18320926	1,065743705	1,313621784	0,001613078	0,813610028	no	0,81361003	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75), HR	< 75	HR	1,18389995	0,986635106	1,420605329	0,069480824	0,858350861	no	0,83163465	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75), HR	≥ 75	HR	1,02209859	0,790707432	1,321203636	0,867448585	0,941711584	no	0,83163465	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75), OR	< 75	OR	1,55901846	1,196202084	2,031879559	0,001018154	0,96234258	no	0,7090772	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75), OR	≥ 75	OR	1,20514309	0,856437954	1,695826144	0,284297587	0,887834832	no	0,7090772	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75), RR	< 75	RR	1,23108302	1,085434646	1,396275128	0,001211894	0,718160846	no	0,80199852	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75), RR	≥ 75	RR	1,10797898	0,920190326	1,334090764	0,279182553	0,888481035	no	0,80199852	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,17862515	0,728339903	1,907292503	0,503358237	0,559054379	no	0,92589828	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,1137813	0,952170921	1,302821547	0,177906182	0,779351667	no	0,92589828	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,49199738	0,773449956	2,878086909	0,232631346	0,025208198	yes	0,13447147	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,39667144	1,117650958	1,745349126	0,003301588	0,468137765	no	0,13447147	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,20759045	0,87046134	1,675289438	0,258751088	0,025109157	yes	0,1049689	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,16946545	1,047000455	1,306254854	0,005541268	0,296228558	no	0,1049689	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,13541313	0,929048435	1,387616534	0,214651229	0,965790009	no	0,98134514	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,11003488	0,885542247	1,391438341	0,365179803	0,695870795	no	0,98134514	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,38986794	1,034407641	1,867477392	0,028930475	0,961927176	no	0,99989301	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,39952726	1,034671151	1,893042573	0,029173965	0,963066797	no	0,99989301	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,15264298	1,010003435	1,315427051	0,035061884	0,8489253	no	0,98080646	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,1991198	1,016052146	1,415171751	0,031684443	0,921736444	no	0,98080646	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,49902465	1,089209404	2,063032972	0,012977241	0,307713192	no	0,23911803	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,94010797	0,747591523	1,182200404	0,597306755	0,784830903	no	0,23911803	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,13387501	0,873427609	1,471985215	0,345374977	0,653901729	no	0,23911803	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,30309204	1,470445891	3,607227565	0,000268224	0,456396892	no	0,14863062	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,08146637	0,788490386	1,483302178	0,627085932	0,645771651	no	0,14863062	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,46390072	1,01584924	2,109570246	0,040922386	0,85484075	no	0,14863062	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,5135179	1,205843364	1,899696519	0,000351198	0,44584288	no	0,15322234	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,03410175	0,881256133	1,213457013	0,681125615	0,640041635	no	0,15322234	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,19669243	1,000520514	1,431327755	0,049337833	0,931298945	no	0,15322234	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,09628358	0,660404613	1,819850527	0,722224033	0,973919063	no	0,9965074	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,12004264	0,956168915	1,312001997	0,16013147	0,82488812	no	0,9965074	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,7087585	0,86785846	3,364437558	0,12115253	0,583455006	no	0,86864155	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,39155784	1,113858718	1,738490883	0,003620963	0,751634117	no	0,86864155	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,33292432	0,934794783	1,900617408	0,112402905	0,795340744	no	0,84252937	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,16991168	1,049980714	1,303541419	0,004458111	0,592431975	no	0,84252937	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,15470496	0,951238834	1,401691666	0,145810896	0,965141751	no	0,92293162	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,08919804	0,772119113	1,536488802	0,626451317	0,529374793	no	0,92293162	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,48439104	1,134899699	1,941507913	0,003928669	0,941248372	no	0,83726016	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,22002165	0,778057141	1,913037933	0,386212518	0,57956943	no	0,83726016	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,22249953	1,065192541	1,403037515	0,004254883	0,86345431	no	0,8823849	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,11999775	0,87878802	1,427414724	0,359772502	0,615281101	no	0,8823849	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	1,03084386	0,808257599	1,314728215	0,806639441	0,93789398	no	0,74618364	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	1,22545491	1,01352559	1,481698895	0,03584838	0,899480593	no	0,74618364	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,19979192	0,862570899	1,668849071	0,279307923	0,921137306	no	0,65036509	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,58547368	1,204285422	2,08731812	0,001020483	0,910517646	no	0,65036509	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,1	0,925529805	1,307359302	0,279396462	1	no	0,73523663	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,23590217	1,08884381	1,402822119	0,001049849	0,710299466	no	0,73523663	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	<30 mL/min	RR	2,02312616	0,787544328	5,197217884	0,143245313	0,422411993	no	0,63027524	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	≥ 90 mL/min	RR	1,05848758	0,822552424	1,36209673	0,658658275	0,942180115	no	0,63027524	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$30- <60$ mL/min	RR	1,08548933	0,913080465	1,290452636	0,352602305	0,839135381	no	0,63027524	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90), RR	<30 vs $30- <60$ vs $60- <90$ vs ≥ 90	$60- <90$ mL/min	RR	1,30553173	1,121357713	1,519954853	0,000589891	0,960846363	no	0,63027524	no
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,31371932	0,824773439	2,092524274	0,250617458	0,462095123	no	0,70360662	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,03928182	0,874374872	1,235290183	0,662052017	0,913333717	no	0,70360662	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,26767033	0,69564269	2,310076821	0,438548032	0,836784352	no	0,9913618	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,354018	1,059876683	1,729790628	0,015294878	0,882662693	no	0,9913618	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,12262982	0,834421021	1,510385861	0,444777275	0,771681047	no	0,98687003	no
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,16406387	1,033075311	1,311661095	0,012623588	0,944793279	no	0,98687003	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,77191864	0,650396212	0,91614677	0,003056194	0,828066762	no	0,82806676	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	0,92009213	0,740551369	1,143161118	0,452091446	0,661387616	no	0,66138762	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	0,948936	0,829261013	1,085881917	0,446029392	0,711033233	no	0,71103323	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,69619647	0,553049263	0,876394845	0,002046592	0,854761856	no	0,45650137	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,89043652	0,682341102	1,161995361	0,392852185	0,404906253	no	0,45650137	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	0,86515333	0,653099148	1,146059208	0,312651557	0,967877905	no	0,77635068	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,01289003	0,717980511	1,428933237	0,941848301	0,431837497	no	0,77635068	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	0,90571051	0,752209496	1,090535984	0,295912132	0,953990442	no	0,75948458	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,0038269	0,825939363	1,22002714	0,969384254	0,435019347	no	0,75948458	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,5360102	0,281317367	1,021291137	0,05797157	0,607805347	no	0,62595561	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,80586406	0,669923512	0,969389603	0,022034487	0,797202719	no	0,62595561	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,80014997	0,393382448	1,627525526	0,538251959	0,347455014	no	0,78497174	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	0,93901699	0,745407703	1,182913591	0,593274172	0,9283566	no	0,78497174	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,85971061	0,534539451	1,382689955	0,532975457	0,341273479	no	0,77386895	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	0,96333891	0,838040099	1,107371668	0,599326322	0,94514753	no	0,77386895	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,78547281	0,609444982	1,012343293	0,06215292	0,771132762	no	0,94316045	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,78087104	0,613268244	0,994278753	0,044801965	0,583820759	no	0,94316045	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	0,86503934	0,633241439	1,181686807	0,362305315	0,612558431	no	0,84811776	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,99336568	0,730199117	1,351378482	0,966189119	0,683323383	no	0,84811776	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	0,91223875	0,751016258	1,108071267	0,354589529	0,665849309	no	0,85470839	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,99710227	0,830754426	1,196759116	0,975140191	0,685261574	no	0,85470839	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,56169672	0,398290473	0,792143486	0,001007521	0,414868285	no	0,2355983	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,91715496	0,701434491	1,199218498	0,527325269	0,527663925	no	0,2355983	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,74299161	0,537812552	1,026447845	0,071600548	0,352036784	no	0,2355983	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,63263931	0,404499906	0,989450147	0,044809127	0,441501767	no	0,27995304	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,1241542	0,804297044	1,571213851	0,493294201	0,392158309	no	0,27995304	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,88966813	0,602292722	1,314160619	0,556960158	0,349666853	no	0,27995304	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,76207521	0,58440791	0,993755583	0,044833292	0,43881137	no	0,30637266	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,05914608	0,860530601	1,303603178	0,587590433	0,342954364	no	0,30637266	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,91554851	0,708100853	1,183770749	0,500915303	0,365933603	no	0,30637266	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,68933548	0,386806381	1,228478699	0,206966495	0,58604117	no	0,88419093	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,77639818	0,64438359	0,935458534	0,007776906	0,647524867	no	0,88419093	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,85155072	0,435172483	1,666324651	0,638951136	0,730915528	no	0,95781608	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	0,93395377	0,741370624	1,176563549	0,561961828	0,720115252	no	0,95781608	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,90261941	0,607187795	1,341795429	0,612508773	0,742089513	no	0,96004719	no
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	0,95702234	0,831074586	1,102057245	0,541754002	0,731978895	no	0,96004719	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,78882359	0,632997948	0,983008966	0,034636372	0,584512547	no	0,92852316	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,86446314	0,574689721	1,300347814	0,484436445	0,933673133	no	0,92852316	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,95216458	0,719547551	1,259982603	0,73161794	0,38608036	no	0,81489388	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,03715014	0,643970454	1,670387828	0,880754439	0,75126164	no	0,81489388	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,96196395	0,812545686	1,138858608	0,652531508	0,39400908	no	0,8150221	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,02775919	0,756979515	1,395399642	0,860692801	0,779025011	no	0,8150221	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	0,85349837	0,654982868	1,112180954	0,240875366	0,558379242	no	0,63512797	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	0,70088736	0,554641294	0,885695136	0,002915192	0,678712659	no	0,63512797	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,09240058	0,778919943	1,532043221	0,608555893	0,618902929	no	0,5426812	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	0,79923089	0,598214954	1,067793466	0,129472479	0,932768955	no	0,5426812	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,05068261	0,866488684	1,27403159	0,615149017	0,609519916	no	0,52807527	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	0,8662221	0,716399714	1,047377189	0,138281722	0,953901322	no	0,52807527	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,7928984	0,433278201	1,451002768	0,451668344	0,41472126	no	0,87676305	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,81157772	0,665495116	0,989726869	0,03921245	0,904252885	no	0,87676305	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,80611875	0,411972898	1,577354834	0,529165074	0,399519555	no	0,75112209	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,01020828	0,784763308	1,300418568	0,937169345	0,731528835	no	0,75112209	no
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,83560271	0,51515796	1,35537435	0,466746931	0,458938932	no	0,75806739	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,00908305	0,868067363	1,173006439	0,90627934	0,754627292	no	0,75806739	no
Progressionsfreies Überleben, Alle, HR	All	All	HR	0,47366054	0,405784221	0,552890672	2,81715E-21	0,072171146	no	0,07217115	no
Progressionsfreies Überleben, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,42159402	0,347251586	0,511852294	2,63118E-18	0,274207134	no	0,12129632	no
Progressionsfreies Überleben, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,56675071	0,44422499	0,72307137	4,90227E-06	0,284580054	no	0,12129632	no
Progressionsfreies Überleben, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,33957793	0,209676016	0,549958815	1,13061E-05	0,712435545	no	0,19090643	no
Progressionsfreies Überleben, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,48447182	0,410916085	0,571194334	6,37625E-18	0,097432214	no	0,19090643	no
Progressionsfreies Überleben, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,41496453	0,332564977	0,517780214	6,81372E-15	0,129610042	no	0,11553841	no
Progressionsfreies Überleben, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,52574561	0,423669168	0,652415779	5,29524E-09	0,241216108	no	0,11553841	no
Progressionsfreies Überleben, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,47507806	0,328092771	0,687912634	8,12667E-05	0,211477321	no	0,49968749	no
Progressionsfreies Überleben, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,43042537	0,341880844	0,541902243	7,29369E-13	0,628594864	no	0,49968749	no
Progressionsfreies Überleben, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,50394683	0,392176433	0,647571827	8,49569E-08	0,18994092	no	0,49968749	no
Progressionsfreies Überleben, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,53668658	0,333883903	0,862672586	0,010170463	0,108669358	no	0,21843217	no
Progressionsfreies Überleben, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,46772035	0,398397854	0,54910519	1,63113E-20	0,210345988	no	0,21843217	no
Progressionsfreies Überleben, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,49273101	0,405245391	0,599103292	1,27534E-12	0,000949458	yes	0,00487857	yes
Progressionsfreies Überleben, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,49220338	0,352901021	0,686493251	2,96786E-05	0,160739588	no	0,00487857	yes
Progressionsfreies Überleben, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,46035759	0,364591567	0,581278156	7,06842E-11	0,11367818	no	0,27511936	no
Progressionsfreies Überleben, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,48265036	0,394046156	0,591177876	1,9308E-12	0,257121609	no	0,27511936	no
Progressionsfreies Überleben, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,69335194	0,460504311	1,04393574	0,079426634	0,653551729	no	0,02785591	yes
Progressionsfreies Überleben, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,40932494	0,340910333	0,491469145	1,04258E-21	0,057841638	no	0,02785591	yes
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,03447471	0,895672641	1,194786886	0,644736708	0,553974185	no	0,55397418	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,32021082	1,070163379	1,628682726	0,009516545	0,943642925	no	0,94364292	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,13976648	1,034172038	1,256142666	0,008355648	0,85965644	no	0,85965644	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,00864982	0,843815123	1,205684083	0,924630169	0,914128071	no	0,66633313	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,07794436	0,842620319	1,378988874	0,550320737	0,241040707	no	0,66633313	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs >=75)	< 75	OR	1,29319854	0,994109801	1,682271389	0,055372369	0,495596988	no	0,73145179	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	OR	1,36723918	0,972802326	1,921606202	0,071674428	0,382848202	no	0,73145179	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	< 75	RR	1,12276866	0,994054209	1,268149609	0,062325892	0,444277403	no	0,68109788	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	RR	1,16855584	0,984430193	1,387119938	0,07498011	0,376806862	no	0,68109788	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,12858503	0,674401804	1,888642883	0,645188372	0,383678465	no	0,75915375	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,03383616	0,887701233	1,204028062	0,668676322	0,575806635	no	0,75915375	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,2841721	0,669204779	2,464265083	0,451980227	0,491752274	no	0,9146927	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,32131201	1,057083	1,651587849	0,014379959	0,841963267	no	0,9146927	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,12270191	0,790414846	1,594681065	0,518024089	0,468241422	no	0,88649891	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,13983506	1,027760378	1,264131201	0,013194128	0,739697019	no	0,88649891	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,9661444	0,793572822	1,17624366	0,731546439	0,877376424	no	0,70261593	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,07957231	0,863855469	1,34915667	0,500824817	0,355640997	no	0,70261593	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,25495749	0,931323506	1,691053948	0,135592178	0,67624109	no	0,91221874	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,41028167	1,044178003	1,904746505	0,024969846	0,800240598	no	0,91221874	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,10051854	0,970748224	1,247636638	0,134600299	0,622852512	no	0,79249941	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,20224024	1,025140255	1,409935457	0,023491468	0,799554347	no	0,79249941	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,27164128	0,93559907	1,728380886	0,124831721	0,960459871	no	0,42972078	no
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,96276586	0,767499602	1,207711509	0,74283699	0,154451956	no	0,42972078	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,92545902	0,719156331	1,190943274	0,547178428	0,803783216	no	0,42972078	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,0514898	1,307559119	3,218676968	0,001766663	0,535699232	no	0,32925437	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,12296477	0,817789743	1,542022129	0,473520349	0,661617724	no	0,32925437	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,1746488	0,817067145	1,688722653	0,384780747	0,712733212	no	0,32925437	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,39657497	1,132332485	1,722481414	0,001800505	0,571233637	no	0,3665043	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,06366958	0,911125038	1,241753804	0,434499993	0,677299505	no	0,3665043	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,07572337	0,909954523	1,271690773	0,392628395	0,747814793	no	0,3665043	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,16992833	0,701676217	1,950660822	0,54737759	0,10376894	no	0,2705263	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,00060804	0,860300707	1,163798241	0,993708222	0,332189484	no	0,2705263	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,75716907	0,878082798	3,516346223	0,111242302	0,359957295	no	0,66307966	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,27525341	1,022116128	1,59108268	0,031261399	0,972328133	no	0,66307966	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,28539715	0,909697352	1,816258802	0,154621399	0,259410178	no	0,59877152	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,11503368	1,004904185	1,237232485	0,040153323	0,932648029	no	0,59877152	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,10987435	0,92116239	1,337246388	0,27293055	0,924517314	no	0,66716545	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,94025602	0,669156375	1,321188013	0,722606995	0,355311396	no	0,66716545	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,45226484	1,108078923	1,903360054	0,006859593	0,822805697	no	0,63965471	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,04073535	0,657448281	1,647475707	0,864714477	0,711601469	no	0,63965471	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,19021127	1,048279181	1,35136029	0,007193984	0,896828894	no	0,71311624	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,0221488	0,80552907	1,297021072	0,856929282	0,719515945	no	0,71311624	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60 mL/min	≤ 60 mL/min	HR	0,83971043	0,6650658	1,060216319	0,141979732	0,841345579	no	0,10729637	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60 mL/min	>60 mL/min	HR	1,21256982	1,003198291	1,46563802	0,046263412	0,57980157	no	0,10729637	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60 mL/min	≤ 60 mL/min	OR	1,01510619	0,731410246	1,408840766	0,928562337	0,976507114	no	0,2148355	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,61027755	1,222690714	2,120727474	0,000696206	0,92955141	no	0,2148355	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,01	0,861181741	1,1845351	0,902623353	1	no	0,25821568	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	RR	1,24432225	1,094602705	1,414520399	0,000832059	0,85396248	no	0,25821568	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90), RR	<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90	<30 mL/min	RR	1,57178222	0,80035754	3,086744655	0,18910164	0,630662955	no	0,49282111	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90), RR	<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90	≥ 90 mL/min	RR	1,18060989	0,91637871	1,521030211	0,198996897	0,480828726	no	0,49282111	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90), RR	<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90	30 - <60 mL/min	RR	0,99441513	0,846915116	1,167603961	0,945492416	0,951406001	no	0,49282111	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90), RR	<30 vs 30 - <60 vs 60 - <90 vs ≥ 90	60 - <90 mL/min	RR	1,25757449	1,079147864	1,465502221	0,003328424	0,541639521	no	0,49282111	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,06697477	0,671215604	1,696079684	0,783981239	0,331651118	no	0,75874653	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,96008129	0,81025001	1,137619331	0,637949181	0,809817727	no	0,75874653	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,00825924	0,544778143	1,866056305	0,979107465	0,924705376	no	0,92251318	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,25621817	0,98521008	1,601774208	0,065799797	0,82219311	no	0,92251318	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,00336032	0,732038557	1,375244406	0,983361407	0,926452268	no	0,92987628	no
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,10941276	0,989803623	1,243475629	0,074442502	0,756917551	no	0,92987628	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,88724986	0,759083972	1,037055631	0,132874639	0,833461435	no	0,83346144	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,07589286	0,87105554	1,328899711	0,49723382	0,829288884	no	0,82928888	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,03624794	0,928836077	1,156081061	0,523644096	0,933265566	no	0,93326557	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,82460703	0,672771476	1,010709851	0,063259448	0,953585539	no	0,74205991	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,98253781	0,774333605	1,246724331	0,884717868	0,841113558	no	0,74205991	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1	0,765351187	1,306589729	1	1	no	0,86161838	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,20364154	0,856297072	1,691881259	0,285998187	0,832085488	no	0,86161838	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1	0,86277254	1,159054042	1	1	no	0,89281442	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,0898714	0,926548773	1,281982877	0,298821806	0,874844181	no	0,89281442	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,75623926	0,441966007	1,293985973	0,307956622	0,645407571	no	0,89362936	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,89788785	0,764710375	1,054258731	0,188536473	0,841118022	no	0,89362936	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,20676234	0,617740351	2,35742307	0,582255668	0,457153852	no	0,84331064	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,05701386	0,844101164	1,323630807	0,628987843	0,710573538	no	0,84331064	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,07914293	0,750184666	1,552350384	0,681387146	0,4131784	no	0,84666224	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,03605849	0,923160788	1,16276299	0,547330172	0,753928606	no	0,84666224	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,95945218	0,766691436	1,200676622	0,717552788	0,592317666	no	0,67781977	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,82593619	0,664277967	1,026935456	0,085287206	0,554038277	no	0,67781977	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,15219648	0,855050873	1,552605539	0,351881094	0,628052871	no	0,73512981	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,01449383	0,749526971	1,373129682	0,925766749	0,404311597	no	0,73512981	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,07029746	0,91217438	1,25583078	0,404882334	0,546310006	no	0,73783117	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,01257732	0,870605755	1,177700502	0,871176332	0,418179049	no	0,73783117	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,94051095	0,69859675	1,266196613	0,686016729	0,357779992	no	0,82058563	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,90949211	0,715596248	1,155925419	0,438049328	0,565481326	no	0,82058563	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,7969727	0,598259049	1,061689724	0,12093289	0,581572983	no	0,82058563	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,27628716	0,818752432	1,989501171	0,281447882	0,459873481	no	0,86653384	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,0180459	0,737176335	1,405928819	0,913528467	0,549813231	no	0,86653384	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,98381868	0,683661369	1,4157582	0,929998822	0,784430645	no	0,86653384	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,09668227	0,903220431	1,331581914	0,351327835	0,386049822	no	0,88878653	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,01484564	0,853158487	1,207175088	0,867819876	0,564041342	no	0,88878653	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,99212784	0,800669951	1,229367547	0,942404551	0,782491685	no	0,88878653	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,42504038	0,248386803	0,727330599	0,001799001	0,292035687	no	0,03350856	yes
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,93599858	0,79447905	1,1027268	0,429057633	0,950072076	no	0,03350856	yes
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,59821848	0,299702417	1,194068959	0,145116727	0,261001936	no	0,20960045	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,15240211	0,919841027	1,443761016	0,217416595	0,705892591	no	0,20960045	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,75266653	0,541725145	1,045746006	0,090383417	0,439083479	no	0,19197177	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,07921831	0,959534907	1,213829891	0,203656412	0,823653823	no	0,19197177	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,85405568	0,699121073	1,04332588	0,12242448	0,955134278	no	0,93319148	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,90193846	0,64170341	1,267708676	0,552362048	0,550031877	no	0,93319148	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,99915106	0,760931444	1,311948464	0,995123598	0,885605948	no	0,99174273	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,04921036	0,65839032	1,672020908	0,839880793	0,825558659	no	0,99174273	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,99754631	0,868476435	1,145798087	0,972278161	0,890792593	no	0,98977752	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,01614272	0,806923767	1,279607904	0,891707877	0,777836832	no	0,98977752	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60 mL/min	≤ 60 mL/min	HR	0,99379238	0,781393355	1,263925892	0,959518722	0,538963613	no	0,57448013	no
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60 mL/min	>60 mL/min	HR	0,81	0,660222269	0,993756241	0,043382839	1	no	0,57448013	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,20552749	0,86935749	1,671690341	0,26244954	0,746307918	no	0,74372865	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	0,95471042	0,722517782	1,261521877	0,74444138	0,970670028	no	0,74372865	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,09944516	0,934892636	1,292960938	0,251755446	0,874575978	no	0,77964935	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	0,98	0,846487373	1,134570971	0,78688128	1	no	0,77964935	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,82953353	0,504921256	1,36283799	0,460621115	0,397850604	no	0,8263859	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,93	0,780813008	1,107691587	0,415943341	1	no	0,8263859	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,94175493	0,501140115	1,769769205	0,852099211	0,539127587	no	0,81903989	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,16587475	0,91189926	1,49058563	0,220851994	0,682494189	no	0,81903989	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,99539221	0,684064514	1,448409651	0,980746382	0,523626449	no	0,84592542	no
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,0767472	0,953071228	1,216472083	0,234895969	0,613127342	no	0,84592542	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,97690526	0,854714849	1,116564067	0,731804141	0,599311528	no	0,59931153	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,17549072	0,94867353	1,456537363	0,139345306	0,484785245	no	0,48478524	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,06702535	0,984047547	1,157000091	0,116267074	0,571410222	no	0,57141022	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,04461391	0,886194433	1,231353058	0,602958522	0,954656528	no	0,28754986	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,84661513	0,67095312	1,068267155	0,160503449	0,195702661	no	0,28754986	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,39772984	1,062312883	1,839052077	0,01676919	0,515375314	no	0,170253	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	0,89950477	0,63776028	1,268672338	0,546081572	0,388922265	no	0,170253	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,12924051	1,025135707	1,243917377	0,01377707	0,590524346	no	0,24902962	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	0,96370308	0,830968671	1,117639763	0,624849367	0,387815618	no	0,24902962	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,36560436	0,832825393	2,239215178	0,216848157	0,143072257	no	0,23695813	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,94655119	0,823414743	1,088101916	0,43981084	0,710575142	no	0,23695813	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,36537292	0,707487222	2,635020338	0,353201746	0,891940794	no	0,8280555	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,14480588	0,911513015	1,437807786	0,244782797	0,429432477	no	0,8280555	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,1587572	0,83839426	1,601535588	0,372173657	0,837710993	no	0,84456497	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,05266156	0,969704788	1,142715164	0,220418032	0,497283914	no	0,84456497	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,95990223	0,79628355	1,157140936	0,667769751	0,511779345	no	0,81496349	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,04678611	0,8625433	1,270383938	0,643422377	0,735037845	no	0,81496349	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,09309087	0,803005912	1,487968683	0,571615839	0,884857332	no	0,74230941	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,27773844	0,940569345	1,7357737	0,116884252	0,393378639	no	0,74230941	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,0356683	0,929264832	1,154255274	0,5263231	0,931045824	no	0,7118704	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,10439784	0,97801561	1,247111581	0,109275724	0,380972741	no	0,7118704	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,15147313	0,881701884	1,503785349	0,300404741	0,560721936	no	0,51496696	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,98	0,797280077	1,204595509	0,847825557	1	no	0,51496696	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,82481184	0,649579603	1,047315169	0,113974786	0,461721216	no	0,51496696	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,91903747	1,197209255	3,076074467	0,00677618	0,95736309	no	0,32071953	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,11043118	0,802615889	1,536298262	0,527108047	0,74405911	no	0,32071953	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,93565627	0,647821055	1,351380375	0,722912468	0,977460195	no	0,32071953	no
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,23387474	1,059845891	1,436479483	0,006743335	0,959423862	no	0,41394132	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,04167826	0,919833904	1,179662546	0,5199879	0,762873176	no	0,41394132	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,97546636	0,835638495	1,138691712	0,753016591	0,948440726	no	0,41394132	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,3400495	0,834224913	2,152576156	0,226113639	0,710613833	no	0,42492456	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,93128685	0,809999885	1,07073497	0,317336332	0,450323961	no	0,42492456	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,69763624	0,860433654	3,349437565	0,126906079	0,468728994	no	0,35695229	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,11878908	0,889988806	1,406409832	0,336267544	0,235099222	no	0,35695229	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,24422482	0,931585766	1,661785149	0,138877825	0,414214075	no	0,36514185	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,04188261	0,955539618	1,136027589	0,352591633	0,276588093	no	0,36514185	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,04532813	0,877981678	1,244571416	0,618461542	0,871933626	no	0,97346406	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,96481778	0,709746573	1,311557358	0,819152542	0,973629161	no	0,97346406	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,23961106	0,940532198	1,633793712	0,127320155	0,954375582	no	0,69608761	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,00424501	0,622811439	1,619283095	0,9861348	0,348810873	no	0,69608761	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,0847178	0,978101709	1,202955362	0,123434782	0,930535075	no	0,70746085	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,0000034	0,831867015	1,202123398	0,999971106	0,366777231	no	0,70746085	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,89924755	0,723383083	1,117867121	0,33884487	0,315527341	no	0,54842014	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,0322615	0,870845478	1,223596881	0,714377425	0,697134747	no	0,54842014	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,02480554	0,737013254	1,424976275	0,88417157	0,223706311	no	0,43629216	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,30988433	0,98489863	1,742105137	0,06354259	0,874908151	no	0,43629216	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,00830188	0,878242548	1,15762175	0,906593229	0,233850781	no	0,46705987	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,10340977	0,996679276	1,221569608	0,05797588	0,79466808	no	0,46705987	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	2,22081169	0,813765764	6,06071771	0,119318453	0,548452809	no	0,48668839	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	1,07730285	0,875681701	1,325346218	0,48124664	0,826786698	no	0,48668839	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	0,98078468	0,855708135	1,12414332	0,780437789	0,145700308	no	0,48668839	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	1,09362328	0,970032747	1,232960322	0,143549525	0,556139665	no	0,48668839	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,33113181	0,88887884	1,99342343	0,165061602	0,23060679	no	0,07623155	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,8920559	0,762201722	1,044032971	0,154704993	0,142187802	no	0,07623155	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,99639511	0,536993954	1,848816374	0,990864006	0,642808434	no	0,7154833	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,13787819	0,885538295	1,462123982	0,312634412	0,319644392	no	0,7154833	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,99395289	0,788750027	1,252541764	0,958998719	0,647525307	no	0,7054848	no
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,05357982	0,959214098	1,157229079	0,275628684	0,321750609	no	0,7054848	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,72934668	0,617399931	0,861591581	0,000205443	0,343809866	no	0,34380987	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	0,92353817	0,745911706	1,143463427	0,465475674	0,429122774	no	0,42912277	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	0,94815486	0,834991407	1,076654951	0,411658305	0,470840446	no	0,47084045	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,71507797	0,57443955	0,890148498	0,002687251	0,572955159	no	0,74230838	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥= 75	HR	0,74960083	0,575075556	0,977091446	0,033060884	0,355232882	no	0,74230838	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	0,92162445	0,704813108	1,2051303	0,550883828	0,691483613	no	0,84048581	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥= 75	OR	0,92188742	0,654946727	1,297626784	0,641012284	0,409592858	no	0,84048581	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	0,94738024	0,799667891	1,122377583	0,531950365	0,715612629	no	0,87315971	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	>= 75	RR	0,95442413	0,785091283	1,16027962	0,639702303	0,452532555	no	0,87315971	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,59293315	0,333699592	1,053551549	0,074733434	0,573877852	no	0,66857817	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,72843658	0,610460196	0,869212861	0,00044006	0,373062324	no	0,66857817	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,8980196	0,461591329	1,747084802	0,751411125	0,341201673	no	0,73415539	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	0,91812285	0,732048189	1,15149465	0,459757441	0,54346569	no	0,73415539	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,92115604	0,615812631	1,377900364	0,689359561	0,349147904	no	0,76187112	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	0,94703518	0,827301282	1,084097951	0,43005856	0,603205414	no	0,76187112	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,73110319	0,575038778	0,929523183	0,010572782	0,181743699	no	0,60795726	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,75129775	0,589608201	0,957327788	0,020741517	0,875950796	no	0,60795726	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	0,91812673	0,68003417	1,239579904	0,577043492	0,239652157	no	0,70792951	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,92848082	0,681621274	1,264744311	0,637951193	0,946221775	no	0,70792951	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	0,94073259	0,782166026	1,131444967	0,516525704	0,236209604	no	0,69915724	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,96	0,804540222	1,145498976	0,650623715	1	no	0,69915724	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,64701573	0,464160367	0,901906707	0,010193099	0,930789386	no	0,80953613	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,78627057	0,606562936	1,01922054	0,069344682	0,248696528	no	0,80953613	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,70931548	0,518629637	0,970111265	0,031562316	0,758379304	no	0,80953613	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,77256511	0,497694341	1,199243778	0,250090071	0,867424492	no	0,84634603	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,98942979	0,713244553	1,372560509	0,949262116	0,492645969	no	0,84634603	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,92556379	0,636397036	1,346122448	0,685668857	0,392702748	no	0,84634603	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,8665759	0,679528104	1,105110728	0,248362969	0,930492689	no	0,86046538	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	0,99142626	0,813041471	1,208949447	0,932197838	0,504725325	no	0,86046538	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,9553134	0,743797886	1,226978068	0,720329354	0,387873195	no	0,86046538	no
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,43339856	0,239113356	0,78554504	0,005861155	0,880347459	no	0,15146848	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,77248473	0,646611167	0,922861666	0,004447485	0,163490057	no	0,15146848	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,67765155	0,34398642	1,33497019	0,260663832	0,473382912	no	0,57578147	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	0,97025898	0,774100042	1,216125107	0,793321785	0,479182718	no	0,57578147	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,77558935	0,517940872	1,161404456	0,217343853	0,550723372	no	0,56484442	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	0,97949695	0,85633175	1,120376851	0,762539836	0,46880825	no	0,56484442	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,70823304	0,570744241	0,878842044	0,001731638	0,103202323	no	0,44741331	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,7	0,474090445	1,033558059	0,072821303	1	no	0,44741331	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,88988319	0,676647358	1,170317262	0,403883208	0,107509453	no	0,37995756	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,78756478	0,491270021	1,262560809	0,321319261	0,58783863	no	0,37995756	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,93012728	0,789517069	1,095779678	0,386388686	0,100841978	no	0,35933971	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,86327776	0,634370499	1,17478429	0,349663023	0,554383823	no	0,35933971	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60 mL/min	\leq 60 mL/min	HR	0,8147714	0,628741184	1,055843737	0,121370538	0,553305467	no	0,58088678	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60 mL/min	>60 mL/min	HR	0,67760255	0,541884517	0,847311918	0,000642792	0,482409303	no	0,58088678	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60 mL/min	\leq 60 mL/min	OR	1,07458845	0,77360007	1,492683848	0,667901754	0,601403275	no	0,57082017	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60 mL/min	>60 mL/min	OR	0,83412148	0,627344956	1,109052752	0,212085684	0,511179911	no	0,57082017	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60 mL/min	\leq 60 mL/min	RR	1,03539695	0,85400797	1,255312446	0,723351201	0,596031644	no	0,57826962	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs \leq 60 mL/min	>60 mL/min	RR	0,89242831	0,752963551	1,057724882	0,189293067	0,524465398	no	0,57826962	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,67339362	0,382252226	1,18628209	0,171096534	0,756006182	no	0,82215649	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,77319172	0,637756936	0,937387596	0,008843292	0,434071013	no	0,82215649	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,94966837	0,504599691	1,787297992	0,872829086	0,650747189	no	0,9442532	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	0,99730519	0,777804095	1,278750831	0,983025376	0,693291133	no	0,9442532	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,94662821	0,618748352	1,448254323	0,800405942	0,688097696	no	0,94457255	no
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	0,99685513	0,86363169	1,150629556	0,965674823	0,683034233	no	0,94457255	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alle, HR	All	All	HR	1,21600776	1,083399413	1,36484739	0,000901355	0,04967558	yes	0,04967558	yes
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alle, OR	All	All	OR	1,44898419	1,076624926	1,950126859	0,01439955	0,152705582	no	0,15270558	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alle, RR	All	All	RR	1,06099178	1,020205331	1,103408811	0,003075031	0,515763668	no	0,51576367	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	1,06898852	0,921019589	1,240729801	0,380146288	0,142431304	no	0,02599487	yes
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	1,45540641	1,211004475	1,749132935	6,30442E-05	0,446838933	no	0,02599487	yes
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	1,38491794	0,98841142	1,940485171	0,058460087	0,080623253	no	0,32351573	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	1,70203253	0,900208542	3,218048482	0,101740795	0,737661657	no	0,32351573	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	1,07644103	1,011329486	1,145744593	0,020675945	0,247748549	no	0,48318373	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	1,03968379	0,988332459	1,093703207	0,132107146	0,525698024	no	0,48318373	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,39838102	0,959569343	2,037861574	0,080955606	0,738516243	no	0,08078105	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Ethnie, HR	Race	White	HR	1,18733324	1,050456298	1,342045573	0,006002605	0,01455476	yes	0,08078105	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,03920804	0,993307075	1,087230099	0,095195843	0,329092992	no	0,60206466	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Ethnie, RR	Race	White	RR	1,05966795	1,013841934	1,107565313	0,010186591	0,461779845	no	0,60206466	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,23682852	1,049392207	1,45774361	0,011246474	0,035412459	yes	0,16165231	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,23245848	1,041339777	1,458653498	0,015051399	0,397295969	no	0,16165231	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,56077577	1,011401959	2,408558703	0,044306168	0,292681633	no	0,57424533	no
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,35312131	0,892552186	2,051350396	0,154295895	0,414023665	no	0,57424533	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,06712259	1,005495378	1,132526958	0,032311699	0,646265271	no	0,93751534	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,04778962	0,988351317	1,110802476	0,117178609	0,894124875	no	0,93751534	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,3788959	1,079285516	1,761678337	0,010158493	0,063036441	no	0,27200582	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,15832041	0,97085991	1,381977109	0,102753592	0,738013266	no	0,27200582	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,14006188	0,930403415	1,396965092	0,206146054	0,280052443	no	0,27200582	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,63304172	0,922967659	2,889402699	0,092061931	0,18355357	no	0,7001401	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,52285626	0,958808757	2,418721333	0,07478729	0,404252012	no	0,7001401	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,23793771	0,714392292	2,145165617	0,446686113	0,924978805	no	0,7001401	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,11271489	1,005011585	1,231960361	0,039762484	0,564802101	no	0,75732852	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,06390652	0,999396844	1,132580196	0,052251116	0,785915089	no	0,75732852	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS- Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,02087606	0,954870493	1,091444275	0,544617773	0,679291412	no	0,75732852	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,40632724	0,953307927	2,074624833	0,085630155	0,021236385	yes	0,13434963	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,72	0,889121628	3,327328802	0,107204522	1	no	0,13434963	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,07460417	1,017800324	1,134578265	0,009411974	0,169626854	no	0,57495614	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,08416155	0,983575099	1,195034586	0,103823102	0,781035318	no	0,57495614	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	1,24145549	1,036234966	1,487318784	0,018973364	0,540372181	no	0,36653685	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	1,21021956	1,034508425	1,415775222	0,017133432	0,097319723	no	0,36653685	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	OR	1,09104868	0,642260622	1,853433293	0,747221103	0,528969398	no	0,0947218	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	OR	1,62320789	1,117736192	2,357268088	0,010937995	0,033204178	yes	0,0947218	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤ 60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	RR	1,00324799	0,951152184	1,05819714	0,905125723	0,491791316	no	0,06067938	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,10572795	1,041842547	1,173530788	0,000933198	0,269773059	no	0,06067938	no
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	2,70283807	0,99338435	7,353985005	0,051538729	0,061555535	no	0,0189781	yes
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,13334556	0,794417701	1,616872523	0,489900934	0,048722385	yes	0,0189781	yes
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,16285996	1,021925832	1,323230351	0,022079275	0,071103911	no	0,03052657	yes
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,03252903	0,984584961	1,082807727	0,186977751	0,095009849	no	0,03052657	yes
Schwerwiegende UE, Alle, HR	All	All	HR	1,00216649	0,868554771	1,156331999	0,976351386	0,089043409	no	0,08904341	no
Schwerwiegende UE, Alle, OR	All	All	OR	1,41230208	1,130303964	1,764655539	0,002383189	0,003524742	yes	0,00352474	yes
Schwerwiegende UE, Alle, RR	All	All	RR	1,10087515	1,008953758	1,201171099	0,030746492	0,000388199	yes	0,0003882	yes
Schwerwiegende UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,05334697	0,865618834	1,281788009	0,603783619	0,500002316	no	0,23392261	no
Schwerwiegende UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,9423432	0,758631566	1,170542785	0,591446997	0,071143106	no	0,23392261	no
Schwerwiegende UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,5375176	1,167436182	2,024916132	0,00219953	0,244906687	no	0,00561771	yes
Schwerwiegende UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,21998969	0,833044072	1,786669989	0,307004787	0,001325024	yes	0,00561771	yes
Schwerwiegende UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,18337186	1,044854361	1,340252776	0,008030919	0,055080795	no	0,00033813	yes
Schwerwiegende UE, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,00706125	0,895576798	1,132423663	0,90642589	0,000712268	yes	0,00033813	yes
Schwerwiegende UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,17978941	0,719199389	1,935350701	0,512651757	0,487856199	no	0,42825442	no
Schwerwiegende UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,97808864	0,838385257	1,141071336	0,77814054	0,181231287	no	0,42825442	no
Schwerwiegende UE, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,68381759	0,843232318	3,362349387	0,139750236	0,289655447	no	0,03527202	yes
Schwerwiegende UE, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,37059762	1,081703461	1,736647695	0,00904752	0,007437917	yes	0,03527202	yes
Schwerwiegende UE, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,19734433	0,889396778	1,611916626	0,235114801	0,177809454	no	0,00404185	yes
Schwerwiegende UE, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,07779228	0,986051439	1,17806856	0,098842437	0,000893139	yes	0,00404185	yes
Schwerwiegende UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,94784669	0,76714762	1,171108834	0,619661363	0,520617659	no	0,15717829	no
Schwerwiegende UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,0752074	0,872991713	1,324263366	0,495135142	0,042814927	yes	0,15717829	no
Schwerwiegende UE, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,26877731	0,924810345	1,740676734	0,140083583	0,064375451	no	0,01341535	yes
Schwerwiegende UE, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,6235563	1,179209084	2,23534156	0,00297485	0,013274006	yes	0,01341535	yes
Schwerwiegende UE, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,06387151	0,936170335	1,208992161	0,342622724	0,032062393	yes	0,00174808	yes
Schwerwiegende UE, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,14242549	1,012599326	1,288896777	0,030511157	0,001692989	yes	0,00174808	yes
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,04796406	0,758982225	1,44697548	0,775942292	0,290586004	no	0,37868432	no
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,98793132	0,788163367	1,238332467	0,916102671	0,043370892	yes	0,37868432	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,98	0,767318534	1,251631437	0,871424345	1	no	0,37868432	no
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,24652769	0,781000471	1,989539485	0,355605435	0,032956663	yes	0,02095175	yes
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,52860041	1,084274125	2,155007821	0,015447762	0,004141442	yes	0,02095175	yes
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,38825321	0,938225165	2,054141207	0,100799497	0,890856061	no	0,02095175	yes
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,04016547	0,847102658	1,277229146	0,706970343	0,024416457	yes	0,00478077	yes
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,1164802	0,973326938	1,280687895	0,11553388	0,000824798	yes	0,00478077	yes
Schwerwiegende UE, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,11085152	0,9742097	1,266658614	0,11646186	0,613470759	no	0,00478077	yes
Schwerwiegende UE, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,38662634	1,043340029	1,842862885	0,024302948	0,013298295	yes	0,03961508	yes
Schwerwiegende UE, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,50975466	0,906559343	2,514296674	0,113421972	0,145186072	no	0,03961508	yes
Schwerwiegende UE, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,09288591	0,975901311	1,22389385	0,124130865	0,00303875	yes	0,00711784	yes
Schwerwiegende UE, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,10864359	0,913861406	1,344942035	0,295456158	0,070166977	no	0,00711784	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,87460591	0,700866553	1,091413912	0,2357062	0,469663575	no	0,0923037	no
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,156274	0,947524763	1,411012795	0,152901499	0,11134661	no	0,0923037	no
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,07252297	0,755765705	1,522039845	0,695037652	0,261262043	no	0,00231195	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,74382564	1,299423223	2,340213584	0,000211296	0,002877499	yes	0,00231195	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,00858854	0,887571379	1,146105948	0,895669082	0,233095649	no	0,00025929	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,17329706	1,040372093	1,323205418	0,009184397	0,000117333	yes	0,00025929	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	HR	2,31564749	0,372401876	14,39902332	0,367818366	0,854108863	no	0,12412998	no
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	HR	1,1911901	0,792542736	1,790356264	0,400037223	0,370683781	no	0,12412998	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	HR	0,84282297	0,674219414	1,053589583	0,133210304	0,30533494	no	0,12412998	no
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	HR	1,13383354	0,894557421	1,43711121	0,298990532	0,031770969	yes	0,12412998	no
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	2,97250555	0,822528934	10,74222299	0,096529023	0,600802506	no	0,00107472	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	1,10786304	0,870721852	1,409589663	0,404554834	0,265404532	no	0,00107472	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	0,99813707	0,875901091	1,137431637	0,977681494	0,223998706	no	0,00107472	yes
Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	1,17947539	1,025414553	1,356682702	0,020811683	6,93533E-05	yes	0,00107472	yes
Schwerwiegende UE, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,83852041	0,944760191	3,57779394	0,073023644	0,780828001	no	0,03706129	yes
Schwerwiegende UE, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,38067801	1,067269225	1,786120792	0,014066796	0,005269402	yes	0,03706129	yes
Schwerwiegende UE, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,26179657	0,981606495	1,621964192	0,069515115	0,813118923	no	0,00622657	yes
Schwerwiegende UE, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,08975201	0,984516181	1,206236594	0,097156878	0,000824236	yes	0,00622657	yes
sCR, Alle, OR	All	All	OR	3,22038971	2,412173392	4,299404815	2,1541E-15	0,627183692	no	0,62718369	no
sCR, Alle, RR	All	All	RR	2,54021642	2,004097156	3,219753811	1,28015E-14	0,372371699	no	0,3723717	no
sCR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	3,35840191	2,344697685	4,810369992	3,88699E-11	0,822733287	no	0,94072041	no
sCR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥= 75	OR	2,98836461	1,841291369	4,850032531	9,39122E-06	0,65189613	no	0,94072041	no
sCR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	2,60586008	1,944409977	3,492322527	1,44527E-10	0,521331149	no	0,83365819	no
sCR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥= 75	RR	2,42418037	1,620501894	3,626438507	1,63897E-05	0,541004352	no	0,83365819	no
sCR, Ethnie, OR	Race	Other	OR	2,60325826	1,052395995	6,43954711	0,038407357	0,046998293	yes	0,23796062	no
sCR, Ethnie, OR	Race	White	OR	3,34838089	2,459034939	4,559371813	1,68635E-14	0,899854562	no	0,23796062	no
sCR, Ethnie, RR	Race	Other	RR	2,29948813	1,082086054	4,88652973	0,030380813	0,086120457	no	0,32926458	no
sCR, Ethnie, RR	Race	White	RR	2,61360109	2,028237571	3,367904614	1,11783E-13	0,532200531	no	0,32926458	no
sCR, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	3,4332601	2,229302615	5,287427036	2,15974E-08	0,89514641	no	0,97321689	no
sCR, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	3,17738931	2,135096265	4,728500053	1,20142E-08	0,706146927	no	0,97321689	no
sCR, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	2,79416644	1,931060331	4,043046195	5,01043E-08	0,613778945	no	0,76433444	no
sCR, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	2,42252609	1,7690129	3,317461769	3,46633E-08	0,451993928	no	0,76433444	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
sCR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	2,84275759	1,546040672	5,2270751	0,000773789	0,479371797	no	0,52751003	no
sCR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	4,19257938	2,693815344	6,525214105	2,1444E-10	0,220602273	no	0,52751003	no
sCR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	2,77064614	1,635965378	4,692324277	0,000149948	0,533991557	no	0,52751003	no
sCR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	2,33908624	1,410581226	3,878773058	0,000990988	0,545187484	no	0,52426408	no
sCR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	2,92319604	2,060709777	4,146665953	1,81794E-09	0,116971866	no	0,52426408	no
sCR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	2,37982419	1,504664634	3,76400366	0,000210014	0,433153806	no	0,52426408	no
sCR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	2,07491146	0,769795725	5,592727305	0,149074644	0,096241718	no	0,31536816	no
sCR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	3,29795222	2,429979054	4,475959927	1,89193E-14	0,924904273	no	0,31536816	no
sCR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,61258742	0,742218169	3,503603532	0,227444525	0,08438375	no	0,2120729	no
sCR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	2,57551543	2,006592704	3,305742974	1,0989E-13	0,612482715	no	0,2120729	no
sCR, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	2,22548982	1,50975433	3,280536999	5,32843E-05	0,157501686	no	0,03310856	yes
sCR, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	5,18779639	2,775793678	9,695688683	2,47403E-07	0,198711624	no	0,03310856	yes
sCR, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,85100872	1,355565037	2,527531465	0,000107048	0,082008051	no	0,02792203	yes
sCR, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	3,75135337	2,206039842	6,379146834	1,05658E-06	0,312039377	no	0,02792203	yes
sCR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	3,1430438	1,970566538	5,013139174	1,52741E-06	0,794262903	no	0,91784891	no
sCR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	3,26700205	2,247106828	4,749797508	5,63418E-10	0,516598115	no	0,91784891	no
sCR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	2,54187867	1,721640669	3,752901102	2,69418E-06	0,899985505	no	0,78143499	no
sCR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	2,49936942	1,8480328	3,38026873	2,73635E-09	0,302839209	no	0,78143499	no
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), OR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	OR	4,51047675	0,393566073	51,69246515	0,226056306	0,523040228	no	0,70479903	no
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), OR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	OR	2,05129545	0,990259279	4,249203329	0,05315983	0,778566756	no	0,70479903	no
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), OR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	OR	3,12926885	1,951240937	5,018510697	2,20374E-06	0,699777654	no	0,70479903	no
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), OR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	OR	4,12980583	2,628836669	6,487773243	7,55669E-10	0,254235769	no	0,70479903	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	3,58947417	0,430318309	29,94138188	0,237665337	0,554854217	no	0,68766934	no
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	1,77552379	0,986744849	3,194832711	0,055436024	0,864516662	no	0,68766934	no
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	2,52	1,702266049	3,730556691	3,88031E-06	1	no	0,68766934	no
sCR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	2,93303544	2,044763459	4,207184377	5,03389E-09	0,133184426	no	0,68766934	no
sCR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	4,90791147	1,693485871	14,22367639	0,003386427	0,505034903	no	0,72891232	no
sCR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	2,95248812	2,140118842	4,073225256	4,27336E-11	0,816661729	no	0,72891232	no
sCR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	3,34414419	1,402265187	7,975167952	0,006481139	0,389646678	no	0,64638124	no
sCR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	2,33852544	1,806167038	3,027793741	1,15017E-10	0,571726578	no	0,64638124	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	1,04	0,890638076	1,21441024	0,620019957	1	no	1	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,29511924	1,051454132	1,595251554	0,015024943	0,913269342	no	0,91326934	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,15332733	1,029579782	1,291948376	0,013764578	0,823508287	no	0,82350829	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,07275071	0,885992141	1,298876186	0,47177011	0,391226431	no	0,39185016	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,97979713	0,750417472	1,279291139	0,880779501	0,160398215	no	0,39185016	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,36500962	1,052137704	1,770919573	0,019150153	0,699490508	no	0,7393702	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,1898748	0,844965354	1,675574077	0,319537682	0,397338037	no	0,7393702	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,18410167	1,030144248	1,361068377	0,017412835	0,815729882	no	0,75492184	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,10095109	0,901506058	1,344520429	0,3456101	0,372729059	no	0,75492184	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,56117559	0,34220197	0,920269517	0,022067741	0,899908443	no	0,10444077	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,084911	0,919064378	1,280684899	0,335625622	0,956586361	no	0,10444077	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,74686353	0,377149284	1,479003565	0,402438636	0,430982447	no	0,33045962	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,3759091	1,102711319	1,716791885	0,004717395	0,872212069	no	0,33045962	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,88499639	0,650290206	1,204413984	0,43714332	0,379699125	no	0,27305867	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,18911433	1,052422644	1,343559916	0,005435057	0,78746474	no	0,27305867	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,93716771	0,756542467	1,160917401	0,552479411	0,697054496	no	0,66999341	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,12432996	0,892777266	1,415938662	0,319250519	0,733746989	no	0,66999341	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,13294148	0,847861357	1,51387535	0,398670465	0,788590017	no	0,68584792	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,45952895	1,079982887	1,972461586	0,013866129	0,964479906	no	0,68584792	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,06601756	0,914687028	1,242384993	0,413126916	0,721489527	no	0,62006692	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,23918237	1,04332658	1,471804687	0,014558687	0,927015806	no	0,62006692	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,15679551	0,836302042	1,600110699	0,378880763	0,917989977	no	0,91496194	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,03056421	0,814691098	1,303638386	0,801783552	0,935596341	no	0,91496194	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,89882888	0,677312908	1,192791909	0,460018727	0,731966325	no	0,91496194	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,62993565	1,061102878	2,503706533	0,025695655	0,726553253	no	0,8598719	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,22	0,886091522	1,679736193	0,222937357	1	no	0,8598719	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,12919123	0,783229574	1,627968185	0,515076795	0,831291389	no	0,8598719	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,31102558	1,035507444	1,659851011	0,024459305	0,680866061	no	0,85256632	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,10840248	0,936789626	1,311453516	0,230463959	0,917410347	no	0,85256632	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,07336897	0,868854615	1,326022694	0,511509204	0,864554982	no	0,85256632	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,4778903	0,8405689	2,598430331	0,174866632	0,193873153	no	0,31349566	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,98508132	0,838049655	1,157908959	0,855385332	0,853509149	no	0,31349566	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	2,28470386	1,073267112	4,863534607	0,032081772	0,312948556	no	0,32017964	no
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,21542868	0,977013521	1,51202295	0,079907201	0,911810009	no	0,32017964	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,5276325	1,012794393	2,304180463	0,043322267	0,157197953	no	0,24655571	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,11415115	0,989609732	1,254365989	0,073894383	0,82417806	no	0,24655571	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,06506164	0,870634005	1,302908321	0,539936544	0,524397989	no	0,328357	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,85592665	0,591339259	1,238900381	0,409629474	0,157104577	no	0,328357	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,38621043	1,061865811	1,809625425	0,016334351	0,894569482	no	0,38865213	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,96065855	0,59908933	1,540446157	0,867692008	0,264537198	no	0,38865213	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,19681395	1,030182003	1,390398622	0,018839663	0,74484436	no	0,41971127	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,98877124	0,756242635	1,292797473	0,934207159	0,266890958	no	0,41971127	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	1,0398542	0,803397959	1,345904279	0,766541491	0,535785214	no	0,9084856	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,07041858	0,875756104	1,308350507	0,506375527	0,715071145	no	0,9084856	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,2632787	0,905722747	1,761988524	0,168613134	0,415854125	no	0,83898602	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,35838078	1,037217902	1,778988137	0,026049588	0,789299873	no	0,83898602	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,14110554	0,942175609	1,382037314	0,176843744	0,381772782	no	0,83525655	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,18132168	1,024513961	1,362129706	0,021832844	0,908014383	no	0,83525655	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,38124883	0,82910874	2,301083382	0,214860304	0,420334613	no	0,32209671	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,90111167	0,753583446	1,077521346	0,253673002	0,505089818	no	0,32209671	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,46183687	0,774754232	2,758251523	0,241146737	0,401031398	no	0,70004376	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,14970397	0,900673423	1,46758989	0,262691606	0,624738748	no	0,70004376	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,22579586	0,848415777	1,771036712	0,278190088	0,377597977	no	0,67183106	no
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,0731391	0,945011151	1,218639097	0,276544516	0,572468173	no	0,67183106	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,84535923	0,723030748	0,988384281	0,035163931	0,516558434	no	0,51655843	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,03193533	0,834766921	1,275674093	0,771375368	0,687898854	no	0,68789885	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,01596589	0,909171081	1,135305248	0,779836035	0,686823106	no	0,68682311	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,83691567	0,682293627	1,026578314	0,087586688	0,774751967	no	0,52513001	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,85459928	0,673005411	1,085191758	0,197341028	0,143886914	no	0,52513001	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,03449117	0,789804358	1,354983644	0,805477567	0,575827243	no	0,54620393	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,02140037	0,723739698	1,441483346	0,904111372	0,178263518	no	0,54620393	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,02676306	0,882156817	1,195073674	0,733091971	0,618789758	no	0,52590467	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	0,98564604	0,839605855	1,157088294	0,859740758	0,173591844	no	0,52590467	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,81142592	0,432778175	1,521361427	0,514676102	0,673900956	no	0,86054703	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,85073467	0,722859354	1,001231402	0,051756213	0,455849947	no	0,86054703	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,07854576	0,524059241	2,219712718	0,837314165	0,694346916	no	0,95581546	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,02119773	0,816534806	1,27715903	0,854158081	0,700821767	no	0,95581546	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,01914795	0,650079827	1,597746145	0,934107155	0,667714255	no	0,95265528	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,00581102	0,895582441	1,129606568	0,92206189	0,697577921	no	0,95265528	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,90767868	0,729086938	1,130016936	0,386206901	0,844964288	no	0,78202749	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,82446419	0,658434646	1,032359398	0,092494163	0,409273365	no	0,78202749	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,02787757	0,765087994	1,380929139	0,855173711	0,846887769	no	0,94476502	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,04963874	0,775663798	1,42038535	0,753588531	0,564953717	no	0,94476502	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,01836513	0,871317371	1,190229377	0,819085869	0,856595209	no	0,93751595	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,01879313	0,870296034	1,192628028	0,816820968	0,537354457	no	0,93751595	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,73662893	0,542168626	1,000836569	0,050628321	0,935009906	no	0,82424579	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,91637112	0,718277618	1,169096748	0,482197012	0,567358109	no	0,82424579	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,87687487	0,656287626	1,171604507	0,374150821	0,440285361	no	0,82424579	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,9366478	0,604188603	1,452045113	0,769838988	0,812259922	no	0,89108067	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,01632332	0,733992701	1,407252534	0,922320417	0,703634607	no	0,89108067	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,13554303	0,785191166	1,642221709	0,49950515	0,310706469	no	0,89108067	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,97398724	0,792538227	1,19697841	0,802138923	0,794103137	no	0,88756416	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,00068567	0,841153523	1,190474494	0,993827863	0,695494926	no	0,88756416	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,06859549	0,861064782	1,3261445	0,547038978	0,294865969	no	0,88756416	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,60497466	0,357984486	1,022374871	0,060476202	0,312503655	no	0,30812521	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,86634609	0,732793135	1,024239322	0,09303834	0,330721341	no	0,30812521	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,79624971	0,392941366	1,61350687	0,527191263	0,838638689	no	0,87066828	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,05642638	0,845209512	1,32042609	0,629583318	0,740719667	no	0,87066828	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,91744486	0,707846492	1,189106792	0,514973769	0,971304065	no	0,86701057	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,02566178	0,910819775	1,154983799	0,675793991	0,710232951	no	0,86701057	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,83185191	0,682463002	1,013941551	0,068322312	0,861668783	no	0,989246	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,88468488	0,622199251	1,257904647	0,495063146	0,974947422	no	0,989246	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	0,98978639	0,753539035	1,300101333	0,941183071	0,942133093	no	0,99843088	no
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,03325069	0,645492695	1,653941229	0,891604951	0,952139582	no	0,99843088	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	0,99319312	0,866397488	1,138545046	0,921921317	0,946343234	no	0,99831294	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,01617968	0,808243577	1,277611323	0,890710639	0,967329333	no	0,99831294	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,82627644	0,648489869	1,052804038	0,122661432	0,202018144	no	0,64322377	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,85409122	0,693092212	1,052488832	0,13889209	0,956943961	no	0,64322377	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	0,96685952	0,690048081	1,35471333	0,844736364	0,173728997	no	0,53854247	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,07067753	0,809936493	1,415358334	0,631519263	0,742777498	no	0,53854247	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	0,9638373	0,818722511	1,134673017	0,65819412	0,197662693	no	0,54361295	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,0368699	0,894620569	1,201737608	0,630583886	0,809221107	no	0,54361295	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,62591597	0,385229763	1,01697957	0,058494239	0,828539955	no	0,43495462	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,91405855	0,761882276	1,096630085	0,333460426	0,425675987	no	0,43495462	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	0,6554947	0,35525858	1,209466352	0,176552723	0,941634001	no	0,40248483	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,15090468	0,897337425	1,476124304	0,268348246	0,707794369	no	0,40248483	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	0,80792149	0,581252069	1,122984608	0,204241066	0,640835635	no	0,4047749	no
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,07202128	0,945789005	1,21510148	0,276591559	0,637206491	no	0,4047749	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,85842597	0,668364749	1,102534431	0,231884708	0,750088795	no	0,7500888	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	0,95861596	0,7310063	1,257095275	0,759912464	0,62348779	no	0,62348779	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	0,97046399	0,771904832	1,220099053	0,79741148	0,628005146	no	0,62800515	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,83285916	0,606515223	1,143671844	0,258347376	0,555278365	no	0,54377848	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,90673128	0,602281544	1,365078552	0,639033662	0,193740486	no	0,54377848	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	0,94289569	0,66683155	1,333248667	0,7393786	0,696702697	no	0,62219989	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	0,99423664	0,633509109	1,560366653	0,979946758	0,208559969	no	0,62219989	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	0,94988282	0,710931592	1,269147938	0,728002256	0,697147017	no	0,61491929	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	0,99106545	0,682726263	1,438659638	0,962355336	0,20343162	no	0,61491929	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,86155466	0,315442699	2,353126046	0,771293436	0,794903774	no	0,98026317	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,88494841	0,680741584	1,150412601	0,361170422	0,7367364	no	0,98026317	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,83068168	0,299969277	2,30034241	0,721119786	0,85305993	no	0,94495153	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	0,98507503	0,742320459	1,307215498	0,917036185	0,622189517	no	0,94495153	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,8366191	0,30454532	2,298283592	0,729356872	0,854323345	no	0,95141985	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	0,99206899	0,782260926	1,258149106	0,947630553	0,648792477	no	0,95141985	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,76187009	0,557686661	1,040810322	0,087511687	0,869398504	no	0,6076709	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,09695294	0,70792835	1,69975642	0,678778739	0,839339139	no	0,6076709	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	0,79122645	0,557032758	1,123882363	0,190959356	0,777512404	no	0,36760994	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,32110613	0,836028581	2,08763367	0,232939013	0,833344117	no	0,36760994	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	0,8333252	0,634219839	1,094937191	0,190573131	0,730667704	no	0,3782824	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,2804951	0,851481019	1,925665604	0,234967382	0,866622669	no	0,3782824	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,08021531	0,626757679	1,861748411	0,781152404	0,744712062	no	0,19895386	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,07167502	0,723332587	1,587772176	0,729995474	0,497101757	no	0,19895386	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,60320034	0,394148231	0,923131506	0,019892472	0,137576705	no	0,19895386	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,28744737	0,717233375	2,310992212	0,397281697	0,752669005	no	0,26750013	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,13633697	0,741096038	1,742367571	0,557834765	0,515492464	no	0,26750013	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,67282807	0,420348418	1,076958054	0,098727347	0,142709302	no	0,26750013	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,24523752	0,755573899	2,052236694	0,389554944	0,737471658	no	0,27635531	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,10594284	0,777689057	1,572748831	0,575142604	0,511244089	no	0,27635531	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,72662871	0,493989227	1,068827532	0,104824837	0,144187891	no	0,27635531	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,87673177	0,413565334	1,858614677	0,731482123	0,14498396	no	0,53433854	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,86380661	0,658650383	1,132864838	0,289940945	0,802881984	no	0,53433854	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,93365207	0,426834574	2,042257679	0,863509181	0,354976884	no	0,79317768	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	0,96468734	0,71891203	1,294486158	0,810626863	0,678419636	no	0,79317768	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,92525092	0,479888518	1,783933636	0,81658578	0,359798999	no	0,78753609	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	0,9731913	0,760010301	1,246169041	0,829443224	0,656189573	no	0,78753609	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,06632325	0,768114109	1,480307745	0,701210753	0,536204737	no	0,39940033	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,62555783	0,355569153	1,100552734	0,103620518	0,933707164	no	0,39940033	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,2539996	0,880054542	1,78683811	0,210292724	0,535064257	no	0,21518084	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,61061495	0,33450842	1,114622504	0,108153448	0,957520408	no	0,21518084	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,20695434	0,895819616	1,626151906	0,216212192	0,547990837	no	0,20654774	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,66544318	0,409760682	1,080666458	0,099685284	0,975857418	no	0,20654774	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	1,03042398	0,695173405	1,527350692	0,881353696	0,469501271	no	0,65347289	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,78842555	0,56549004	1,099249867	0,160942904	0,797815647	no	0,65347289	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,12918743	0,732897823	1,739757174	0,581690745	0,379801858	no	0,66546243	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	0,87952096	0,613132457	1,261647644	0,48555837	0,831390844	no	0,66546243	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,10096252	0,774581207	1,564869461	0,591856839	0,377692825	no	0,67685363	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	0,89989892	0,661521517	1,224174946	0,501745655	0,862848134	no	0,67685363	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,24571451	0,568365692	2,730292582	0,58316094	0,881083931	no	0,75824347	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard- risk	HR	0,7918547	0,592526572	1,058237556	0,114708832	0,864854926	no	0,75824347	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,22305351	0,540531316	2,767388037	0,628882976	0,857145401	no	0,9027124	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard- risk	OR	0,89741647	0,655409765	1,228782907	0,499651379	0,8079561	no	0,9027124	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,18228925	0,579244433	2,4131572	0,645517489	0,843915392	no	0,9083543	no
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard- risk	RR	0,91213651	0,702519126	1,184299441	0,490005022	0,805224594	no	0,9083543	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, HR	All	All	HR	0,88834315	0,747289308	1,056021459	0,17956828	0,655922831	no	0,65592283	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, OR	All	All	OR	1,08579297	0,875809006	1,346122679	0,452869788	0,899842649	no	0,89984265	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alle, RR	All	All	RR	1,05150578	0,914679486	1,208799834	0,480117128	0,894761935	no	0,89476194	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,0209792	0,817822702	1,274602102	0,854477797	0,665048326	no	0,22585579	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,70650957	0,53103254	0,939972098	0,017082659	0,669710434	no	0,22585579	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,36524613	1,038292092	1,795156677	0,025814099	0,714512366	no	0,05234189	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	0,73049895	0,511537891	1,043185123	0,084096183	0,710519654	no	0,05234189	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,2172746	1,022005062	1,449853336	0,027527464	0,818482142	no	0,05756194	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	0,82024009	0,653468046	1,029574149	0,0875151	0,682357018	no	0,05756194	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,77871336	0,414856261	1,461697832	0,436292021	0,557521986	no	0,75470196	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,88088432	0,733158414	1,058375892	0,175677567	0,398382232	no	0,75470196	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,13911598	0,535536322	2,422963966	0,735175072	0,277689082	no	0,67729131	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,06497196	0,846496407	1,339834707	0,591018791	0,574454168	no	0,67729131	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,05468943	0,643806764	1,727800731	0,832554218	0,261439575	no	0,66130258	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,04256699	0,900866836	1,206555603	0,575965036	0,566534568	no	0,66130258	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,01792135	0,798826067	1,297108254	0,885786472	0,09484103	no	0,10649489	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,79356206	0,61191517	1,029130787	0,081254539	0,231451513	no	0,10649489	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,26657773	0,934658114	1,716369998	0,127473459	0,103689179	no	0,10754531	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,97113546	0,70908617	1,330027474	0,855160988	0,15522004	no	0,10754531	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,15836709	0,959037313	1,39912628	0,127046507	0,116444634	no	0,11426479	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,97047231	0,790000848	1,192171508	0,775247901	0,163806192	no	0,11426479	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,81202322	0,572001778	1,152761657	0,244116681	0,868131603	no	0,86210049	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,91838171	0,703806601	1,198376035	0,530597839	0,698161776	no	0,86210049	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,82349225	0,599033547	1,132055946	0,231676528	0,250795565	no	0,86210049	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,05470994	0,676604614	1,644110969	0,814078394	0,935001964	no	0,93691804	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	II	OR	1,12175343	0,805090265	1,562968534	0,497202762	0,534481693	no	0,93691804	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,94552828	0,64125958	1,394168215	0,777396142	0,499393125	no	0,93691804	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,03282912	0,78424445	1,360208541	0,818139911	0,947220195	no	0,93222864	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	II	RR	1,06619075	0,867500665	1,310388288	0,542448374	0,481277025	no	0,93222864	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, ISS- Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,96469181	0,743881884	1,251045765	0,786349652	0,490820863	no	0,93222864	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,55856118	0,299549637	1,041532191	0,066957228	0,329355545	no	0,33835427	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,92371173	0,767239499	1,112095207	0,402031544	0,733033497	no	0,33835427	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	0,69810385	0,344238748	1,415729595	0,319125032	0,168355192	no	0,29914628	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,14255137	0,907317088	1,438773334	0,257205035	0,766118846	no	0,29914628	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	0,75614549	0,471137266	1,213565636	0,246846441	0,200960574	no	0,29296697	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,08341869	0,936488172	1,253401911	0,281255343	0,806449843	no	0,29296697	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,89849272	0,718356725	1,123799822	0,348454926	0,115078834	no	0,11804476	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,96694727	0,639370576	1,462355425	0,873468784	0,069509403	no	0,11804476	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,09848836	0,831373365	1,451425716	0,508733904	0,459907164	no	0,40185792	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	1,05103519	0,634219783	1,741785743	0,846854745	0,124026566	no	0,40185792	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,0644801	0,894618532	1,266593354	0,48112881	0,464772426	no	0,37552093	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	1,00872389	0,733505935	1,387206057	0,957386178	0,114751015	no	0,37552093	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,87104014	0,659095255	1,151140018	0,331775926	0,094960481	no	0,32853915	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,87885803	0,698867236	1,105204829	0,269406948	0,420074159	no	0,32853915	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,02720037	0,731730079	1,441980638	0,876759505	0,296999506	no	0,58797239	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	1,10326248	0,828742634	1,468716633	0,500831666	0,390135853	no	0,58797239	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,02732822	0,827300021	1,275720106	0,807211248	0,309562468	no	0,60268527	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	1,05916451	0,882916937	1,270594572	0,535921061	0,377325947	no	0,60268527	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,21159801	0,67910179	2,16163434	0,515809456	0,900714244	no	0,77731791	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,88129122	0,720006797	1,078704	0,220446788	0,826041228	no	0,77731791	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,31255986	0,671997359	2,563720454	0,425890152	0,805772266	no	0,92558178	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,0663767	0,829484567	1,370922747	0,61608996	0,771022901	no	0,92558178	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,1909798	0,780860276	1,816500258	0,417088852	0,880228411	no	0,9300207	no
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,04101855	0,887385076	1,221250679	0,621704691	0,771439739	no	0,9300207	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alle, HR	All	All	HR	0,43351095	0,303740893	0,618723865	4,1235E-06	0,677969152	no	0,67796915	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alle, OR	All	All	OR	0,51990024	0,365196115	0,74014003	0,000283659	0,143549509	no	0,14354951	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alle, RR	All	All	RR	0,57229956	0,417400897	0,784681561	0,00052877	0,175649886	no	0,17564989	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	HR	0,42985498	0,257612167	0,717261571	0,001228836	0,478945473	no	0,91679995	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), HR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	HR	0,43328107	0,266153463	0,705354286	0,000768618	0,929852153	no	0,91679995	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	OR	0,5763695	0,347992094	0,954624554	0,032326825	0,131949924	no	0,4344002	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), OR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	OR	0,47855826	0,290022206	0,789656796	0,003924526	0,652956253	no	0,4344002	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	< 75	RR	0,59805238	0,376367996	0,950311002	0,029580646	0,145083868	no	0,48647942	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq 75), RR	Age (<75 vs \geq 75)	\geq 75	RR	0,54049654	0,350150523	0,834316938	0,005473275	0,640687433	no	0,48647942	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,43424992	0,176008299	1,071386928	0,070247124	0,540710924	no	0,88318752	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,41885858	0,282629058	0,620751861	1,45385E-05	0,598036474	no	0,88318752	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Ethnie, OR	Race	Other	OR	0,41704994	0,151281558	1,149714838	0,09096793	0,52551868	no	0,36513005	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Ethnie, OR	Race	White	OR	0,54110199	0,365581717	0,800891702	0,002142327	0,110043084	no	0,36513005	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Ethnie, RR	Race	Other	RR	0,50251411	0,220680548	1,144280408	0,101221453	0,499495579	no	0,40207688	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Ethnie, RR	Race	White	RR	0,56625406	0,398902624	0,803814362	0,00146377	0,120680393	no	0,40207688	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,48222306	0,296280408	0,784861473	0,003338635	0,342024743	no	0,74258072	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
UE, die zum Therapieabbruch führen, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,39228586	0,236386487	0,651002498	0,000293587	0,923265638	no	0,74258072	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	0,60958901	0,368333453	1,008865097	0,05415093	0,077368802	no	0,27337877	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	0,46666276	0,277931353	0,783553662	0,00394587	0,618767238	no	0,27337877	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	0,64812605	0,414428933	1,013605325	0,057336715	0,092067289	no	0,30227033	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	0,52181802	0,331026838	0,822573932	0,005092986	0,545670346	no	0,30227033	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,28371947	0,106768454	0,75393745	0,01152407	0,930131136	no	0,48646725	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,30034886	0,170037354	0,530527189	3,41735E-05	0,871088391	no	0,48646725	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,62283628	0,368490397	1,052741222	0,077054915	0,58456384	no	0,48646725	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	0,27540421	0,098881924	0,767051029	0,01360935	0,952907477	no	0,06251722	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,31307386	0,171407944	0,57182439	0,000157779	0,803000738	no	0,06251722	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	0,91138365	0,53206387	1,561128648	0,735424855	0,152701862	no	0,06251722	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	0,31750948	0,120503935	0,836589041	0,020291273	0,872891485	no	0,07180577	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	0,3669455	0,214680287	0,627207103	0,000246846	0,850258758	no	0,07180577	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	0,91068599	0,577159917	1,436948327	0,6876438	0,15550314	no	0,07180577	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,3847429	0,227101683	0,651809798	0,000383463	0,580585516	no	0,88541006	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,45022231	0,275579165	0,735542267	0,001440744	0,689503254	no	0,88541006	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	0,48841297	0,28218889	0,845345921	0,010460533	0,159064374	no	0,40607437	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	0,57807171	0,354069942	0,943787815	0,028431585	0,395157787	no	0,40607437	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	0,5566367	0,352620792	0,878690138	0,01189706	0,144201257	no	0,42914495	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	0,60597317	0,392671027	0,935142791	0,02364263	0,452851267	no	0,42914495	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
UE, die zum Therapieabbruch führen, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,47008509	0,44199321	4,889555165	0,529733941	0,199584915	no	0,05045572	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	0,45134925	0,295583241	0,689200603	0,000230083	0,091392288	no	0,05045572	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,34402719	0,484659892	3,727168503	0,569931274	0,160435775	no	0,05060664	no
UE, die zum Therapieabbruch führen, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	0,50688	0,350791449	0,732421883	0,000296776	0,099655138	no	0,05060664	no
VGPR, Alle, OR	All	All	OR	1,15	0,910167802	1,453028768	0,241521031	1	no	1	no
VGPR, Alle, RR	All	All	RR	1,10449343	0,934843113	1,304930986	0,242770615	0,957796001	no	0,957796	no
VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	OR	1,07708373	0,804840766	1,441414766	0,617419887	0,731021009	no	0,87598339	no
VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), OR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	OR	1,28312992	0,877767994	1,875691972	0,19811128	0,812764534	no	0,87598339	no
VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	RR	1,05922708	0,855968523	1,31075147	0,596590768	0,728366308	no	0,88833568	no
VGPR, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), RR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	RR	1,19485606	0,912553139	1,564490827	0,19547822	0,837362745	no	0,88833568	no
VGPR, Ethnie, OR	Race	Other	OR	1,11589561	0,573564206	2,171026362	0,746747471	0,502366582	no	0,91602643	no
VGPR, Ethnie, OR	Race	White	OR	1,15092009	0,896169608	1,478087451	0,270827664	0,813248158	no	0,91602643	no
VGPR, Ethnie, RR	Race	Other	RR	1,11313036	0,728595581	1,700613121	0,620143472	0,531101286	no	0,92417799	no
VGPR, Ethnie, RR	Race	White	RR	1,10470176	0,920849957	1,325260404	0,283660291	0,773992399	no	0,92417799	no
VGPR, Geschlecht, OR	Gender	Female	OR	1,11401874	0,810628158	1,530958116	0,505631272	0,803403256	no	0,96870438	no
VGPR, Geschlecht, OR	Gender	Male	OR	1,14322325	0,813626014	1,606339248	0,440493219	0,672553138	no	0,96870438	no
VGPR, Geschlecht, RR	Gender	Female	RR	1,08128039	0,868208673	1,346643168	0,485252119	0,804338787	no	0,95987685	no
VGPR, Geschlecht, RR	Gender	Male	RR	1,10458531	0,856429861	1,424645222	0,443567089	0,636036989	no	0,95987685	no
VGPR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	I	OR	1,11665576	0,693103884	1,799037802	0,650220863	0,81284881	no	0,60933342	no
VGPR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	II	OR	0,91598096	0,643232146	1,304383059	0,626546472	0,503437975	no	0,60933342	no
VGPR, ISS-Stadium, OR	ISS staging	III	OR	1,49000235	0,97909318	2,267513496	0,062695575	0,789899562	no	0,60933342	no
VGPR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	I	RR	1,07899819	0,765541014	1,520803026	0,664138706	0,835849776	no	0,62301286	no
VGPR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	II	RR	0,94516905	0,733291572	1,218266469	0,663238189	0,487445015	no	0,62301286	no
VGPR, ISS-Stadium, RR	ISS staging	III	RR	1,33690534	0,979707445	1,824336343	0,067144815	0,741693362	no	0,62301286	no
VGPR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Impaired	OR	1,2466037	0,5730206	2,711980683	0,578328533	0,713273259	no	0,98224952	no
VGPR, Leberfunktion, OR	Baseline Hepatic function	Normal	OR	1,15455331	0,902390002	1,477180989	0,253016709	0,972637411	no	0,98224952	no
VGPR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Impaired	RR	1,18036899	0,661656866	2,105730354	0,574457769	0,749323182	no	0,98477291	no
VGPR, Leberfunktion, RR	Baseline Hepatic function	Normal	RR	1,10840664	0,927639988	1,324398793	0,257184428	0,921945094	no	0,98477291	no
VGPR, Myelomtyp, OR	Type of MM	IgG	OR	1,87942941	1,374859933	2,56917437	7,62512E-05	0,729952253	no	0,00021266	yes

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
VGPR, Myelomtyp, OR	Type of MM	Non-IgG	OR	0,4758044	0,28135107	0,804652459	0,005592796	0,90641834	no	0,00021266	yes
VGPR, Myelomtyp, RR	Type of MM	IgG	RR	1,56943243	1,250933855	1,969023494	9,83685E-05	0,564103245	no	0,00022524	yes
VGPR, Myelomtyp, RR	Type of MM	Non-IgG	RR	0,58037763	0,39494311	0,852877753	0,005601438	0,860663944	no	0,00022524	yes
VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	OR	1,50247176	1,041440003	2,167596197	0,029472864	0,534974369	no	0,25925754	no
VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), OR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	OR	0,94263007	0,690293521	1,287208149	0,710136284	0,868229432	no	0,25925754	no
VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	RR	1,34253607	1,026408444	1,756029114	0,031536277	0,531621401	no	0,25509055	no
VGPR, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), RR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	RR	0,95714853	0,767255562	1,194039314	0,697888342	0,854759417	no	0,25509055	no
VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	RR	0,48969386	0,143970732	1,665616816	0,252991695	0,946438475	no	0,12309299	no
VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	RR	1,24612292	0,757452174	2,050059918	0,38633347	0,106959004	no	0,12309299	no
VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	RR	1,38787299	1,053943432	1,827604181	0,019590615	0,556362865	no	0,12309299	no
VGPR, Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), RR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	RR	0,86429609	0,666534547	1,120733713	0,271273259	0,483787736	no	0,12309299	no
VGPR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	High Risk	OR	1,93794579	0,960055227	3,9118936	0,064861076	0,692755879	no	0,49829867	no
VGPR, Zytogenetisches Risiko, OR	Cytogenetic risk	Standard-risk	OR	1,09731826	0,832556071	1,446277793	0,509768557	0,846899657	no	0,49829867	no
VGPR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	High Risk	RR	1,54840299	0,953513567	2,514439113	0,077139693	0,556947781	no	0,51622076	no
VGPR, Zytogenetisches Risiko, RR	Cytogenetic risk	Standard-risk	RR	1,07085433	0,872927404	1,31365907	0,511468813	0,825557365	no	0,51622076	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Alle, HR	All	All	HR	1,6614722	1,480176833	1,864973023	7,16366E-18	0,222367243	no	0,22236724	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,72422579	1,493418422	1,990704365	1,08728E-13	0,526758521	no	0,51195678	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	1,54971016	1,27756976	1,879820301	8,74039E-06	0,284098162	no	0,51195678	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Ethnic, HR	Race	Other	HR	1,45868149	1,00399791	2,11927901	0,047602599	0,920693932	no	0,48301065	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Ethnie, HR	Race	White	HR	1,68728611	1,491091528	1,909295544	1,09107E-16	0,165669297	no	0,48301065	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,71044542	1,45160518	2,015440273	1,44126E-10	0,675098868	no	0,51434627	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,61002223	1,358607653	1,907961863	3,84936E-08	0,172332323	no	0,51434627	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,5487856	1,217729053	1,969844457	0,000363256	0,184040771	no	0,69857708	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,71539573	1,435101961	2,050434453	3,05806E-09	0,750119384	no	0,69857708	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,65399126	1,345409453	2,033349092	1,78702E-06	0,404213089	no	0,69857708	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	2,40122139	1,530592194	3,7670806	0,000137533	0,14420997	no	0,04915355	yes
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,58626857	1,402628155	1,793952282	1,98484E-13	0,100949341	no	0,04915355	yes
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,78769015	1,534743085	2,08232643	8,44679E-14	0,176792188	no	0,51424007	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,64838199	1,264109471	2,149468255	0,000223738	0,657252714	no	0,51424007	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	1,76111162	1,457895505	2,127391238	4,34567E-09	0,396457735	no	0,68021817	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	1,61560155	1,386459327	1,882614458	7,89614E-10	0,579875118	no	0,68021817	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	<30 mL/min	HR	1,35032913	0,271876828	6,70667215	0,713404452	0,413771628	no	0,55943896	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	≥90 mL/min	HR	2,08034295	1,509514616	2,867032051	7,59602E-06	0,651142793	no	0,55943896	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	30-<60 mL/min	HR	1,80078916	1,485002159	2,183728551	2,23825E-09	0,500126619	no	0,55943896	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90), HR	<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90	60-<90 mL/min	HR	1,48118117	1,233146422	1,779105555	2,6554E-05	0,518758212	no	0,55943896	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,90308407	1,308307134	2,768255921	0,00076408	0,335409968	no	0,4847311	no
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,6959883	1,480357622	1,943028007	2,65512E-14	0,273435943	no	0,4847311	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Alle, HR	All	All	HR	0,40616091	0,342187008	0,482095114	6,79375E-25	0,085313263	no	0,08531326	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,38957474	0,318208746	0,476946272	6,78185E-20	0,442915043	no	0,27858639	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,43978411	0,323701716	0,597494719	1,4908E-07	0,092023117	no	0,27858639	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,26530578	0,154167398	0,456563168	1,66172E-06	0,905158557	no	0,18886671	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,42237836	0,354214039	0,503660103	8,1722E-22	0,136933645	no	0,18886671	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,379176	0,295889973	0,485905071	1,80715E-14	0,026881816	yes	0,14297068	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,42514069	0,330853254	0,546298418	2,29706E-11	0,722713317	no	0,14297068	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,43593446	0,288876888	0,657854142	7,66607E-05	0,119398118	no	0,61813106	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,40114055	0,309879091	0,519279121	4,04146E-12	0,464316627	no	0,61813106	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,38456236	0,287664273	0,514100028	1,10519E-10	0,562166875	no	0,61813106	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,47208057	0,271510323	0,820816166	0,007823201	0,112476836	no	0,25522593	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,40416129	0,335520413	0,486844737	1,43423E-21	0,260290678	no	0,25522593	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,42474115	0,340655253	0,529582463	2,79584E-14	0,000263113	yes	0,00168437	yes
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,4481529	0,311135946	0,645508898	1,62509E-05	0,181710812	no	0,00168437	yes
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,38463101	0,293700247	0,503714299	3,83968E-12	0,12513061	no	0,32532066	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,42940708	0,343985757	0,536040909	8,02741E-14	0,39250153	no	0,32532066	no
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,66125121	0,422089556	1,035925102	0,070939109	0,947718177	no	0,01529914	yes
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,32940696	0,269807501	0,402171705	1,09167E-27	0,101029336	no	0,01529914	yes
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Alle, HR	All	All	HR	0,42679564	0,359544948	0,506625168	2,18922E-22	0,598199285	no	0,59819929	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	0,40594295	0,329882262	0,499540884	1,64346E-17	0,654215267	no	0,4801496	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75), HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	0,47429214	0,351412877	0,640138855	1,08489E-06	0,209770753	no	0,4801496	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,25076633	0,147484919	0,426374101	3,26287E-07	0,440478978	no	0,19136959	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,45	0,373551483	0,542093953	4,25817E-17	1	no	0,19136959	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,4130477	0,324377812	0,525955835	7,42656E-13	0,113208082	no	0,34826468	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,44000272	0,343541945	0,563548052	7,92182E-11	0,417141023	no	0,34826468	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,41089022	0,27189308	0,620945457	2,42371E-05	0,526882398	no	0,97798362	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,40161834	0,311161175	0,518372159	2,4445E-12	0,780721856	no	0,97798362	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,44229437	0,333274886	0,586975855	1,60767E-08	0,817804745	no	0,97798362	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,46945701	0,271801631	0,81084829	0,006689217	0,329994032	no	0,7809053	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,42399621	0,353047796	0,509202415	4,16944E-20	0,901707403	no	0,7809053	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,45559221	0,364035607	0,570175708	6,50507E-12	0,018606934	yes	0,06165043	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,45195918	0,309186171	0,660660519	4,13273E-05	0,178911618	no	0,06165043	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	≤60 mL/min	HR	0,46602666	0,353899797	0,61367893	5,41447E-08	0,650662694	no	0,88613713	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤60	>60 mL/min	HR	0,41380586	0,330397315	0,518270821	1,55732E-14	0,918742139	no	0,88613713	no
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,66331457	0,432427002	1,017480894	0,060029899	0,660944252	no	0,06813719	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,35514602	0,289279784	0,436009362	4,55036E-23	0,603918092	no	0,06813719	no

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

Verträglichkeit – SOC und PT, Hauptanalysen

endpoint_description	socname	ptname	type	TE.fixed	lower.fixed	upper.fixed	pval.fixed	Q.p.inter
AEDISCON-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders		HR	0,673143526	0,166321845	2,724369762	0,578973668	0,311780677
AEDISCON-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	HR	0,792275662	0,159718577	3,930042065	0,775671318	0,960134449
AEDISCON-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders		HR	0,498143276	0,084222256	2,946331949	0,4422298	0,526104224
AEDISCON-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions		HR	0,519206128	0,188481512	1,4302464	0,204868052	0,479290101
AEDISCON-Infections and infestations	Infections and infestations		HR	0,394696132	0,137748853	1,130935273	0,083474973	0,850153611
AEDISCON-Infections and infestations	Infections and infestations	Pneumonia	HR	0,974791582	0,136343232	6,969312777	0,979704292	0,987768811
AEDISCON-Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		HR	0,768947528	0,284013727	2,081872261	0,605146175	0,253335798
AEDISCON-Nervous system disorders	Nervous system disorders		HR	0,141665254	0,040557788	0,494825901	0,002195279	0,486656666
AEDISCON-Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		HR	0,485895249	0,141142036	1,672741868	0,252494496	0,430384141
AEGR3-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders		HR	1,178310355	1,028219286	1,350310494	0,01826169	0,020551166
AEGR3-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	HR	1,301186385	1,104478473	1,532928029	0,00164237	0,004278925
AEGR3-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Leukopenia	HR	1,307609601	0,902546444	1,894465246	0,156222009	0,064913359
AEGR3-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	HR	0,623092645	0,482903033	0,803980133	0,000275058	0,268687098
AEGR3-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	HR	0,862135729	0,688884228	1,078959257	0,194972255	0,580055672
AEGR3-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	HR	1,357384131	0,973178944	1,893271214	0,071888473	0,753962664
AEGR3-Cardiac disorders	Cardiac disorders		HR	0,909548305	0,619622453	1,335132573	0,628309765	0,861175872
AEGR3-Eye disorders	Eye disorders		HR	0,747741027	0,492190239	1,135976699	0,173060521	0,409407842
AEGR3-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders		HR	1,032384171	0,770284181	1,383667354	0,831100218	0,833355884
AEGR3-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions		HR	1,082172274	0,802331873	1,459616488	0,604943895	0,911605905
AEGR3-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions	Fatigue	HR	1,647943075	0,992963537	2,734960828	0,053280057	0,466890254
AEGR3-Infections and infestations	Infections and infestations		HR	1,295501747	1,049104731	1,599768569	0,016157806	0,388151628
AEGR3-Infections and infestations	Infections and infestations	Pneumonia	HR	1,762401144	1,23238994	2,520353089	0,00190386	0,07830175
AEGR3-Injury, poisoning and procedural complications	Injury, poisoning and procedural complications		HR	0,867969346	0,560256831	1,344688265	0,526098454	0,404847188
AEGR3-Investigations	Investigations		HR	0,995328006	0,643584454	1,539312881	0,983205413	0,683610856
AEGR3-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders		HR	0,923695033	0,718269378	1,1878726	0,536264081	0,781160834
AEGR3-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	HR	1,523553263	0,894144429	2,596017453	0,121508075	0,54150199

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

endpoint_description	socname	ptname	type	TE.fixed	lower.fixed	upper.fixed	pval.fixed	Q.p.inter
AEGR3-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	HR	0,827522226	0,537198835	1,274747802	0,390451735	0,861829493
AEGR3-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders		HR	0,825709296	0,586867234	1,161754825	0,271626933	0,402235039
AEGR3-Nervous system disorders	Nervous system disorders		HR	0,953688762	0,677938677	1,341599594	0,785376264	0,274481763
AEGR3-Renal and urinary disorders	Renal and urinary disorders		HR	0,826548469	0,552095655	1,237434791	0,354843768	0,448078514
AEGR3-Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		HR	1,404538584	0,981209758	2,010506539	0,063409468	0,486189013
AEGR3-Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin and subcutaneous tissue disorders		HR	0,449886659	0,265378691	0,762676178	0,003017507	0,749671319
AEGR3-Vascular disorders	Vascular disorders		HR	1,646052421	1,112910204	2,434597656	0,012572165	0,321413139
AEGR3-Vascular disorders	Vascular disorders	Hypertension	HR	2,066275774	1,20553181	3,541586824	0,008293497	0,757503125
ANYAE-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders		HR	1,201535019	1,062779228	1,358406679	0,003362914	0,0035916
ANYAE-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	HR	1,212875311	1,045712121	1,406760513	0,010750046	0,000192596
ANYAE-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Leukopenia	HR	1,290637237	0,974451008	1,709418395	0,07516507	0,004306892
ANYAE-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	HR	1,286212018	0,960141993	1,723017395	0,091545335	0,3194195
ANYAE-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	HR	0,754004676	0,631711133	0,89997314	0,001764805	0,377301894
ANYAE-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	HR	0,905178354	0,758526468	1,080183601	0,269295598	0,624273963
ANYAE-Cardiac disorders	Cardiac disorders		HR	0,9646635	0,767199267	1,212951717	0,758183796	0,43876467
ANYAE-Eye disorders	Eye disorders		HR	0,852209388	0,685749512	1,059075987	0,149213922	0,104037505
ANYAE-Eye disorders	Eye disorders	Cataract	HR	0,734784452	0,533331917	1,012330545	0,059429285	0,25967584
ANYAE-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders		HR	1,05735909	0,931610831	1,200080773	0,387931403	0,346959871
ANYAE-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders	Nausea	HR	1,230513829	0,996373831	1,519674883	0,054075679	0,035558197
ANYAE-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	HR	0,971761751	0,686541222	1,375475895	0,871631278	0,196694279
ANYAE-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	HR	1,071493421	0,907498643	1,265123821	0,415220027	0,268995177
ANYAE-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders	Constipation	HR	1,053078812	0,865540926	1,281250776	0,605255115	0,525596037
ANYAE-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders	Vomiting	HR	1,159055168	0,891975789	1,506104651	0,269362136	0,540923953
ANYAE-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions		HR	1,315816223	1,157279002	1,496071673	2,79046E-05	0,092455273
ANYAE-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions	Fatigue	HR	1,283172919	1,037731353	1,586665697	0,021341232	0,030871502
ANYAE-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral	HR	1,311769174	1,058519624	1,625608375	0,013152799	0,239901296
ANYAE-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions	Asthenia	HR	1,088150806	0,863502896	1,371242856	0,473961936	0,266238966
ANYAE-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions	Chills	HR	5,938337472	3,213587036	10,9733614	1,29929E-08	0,348223207

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

endpoint_description	socname	ptname	type	TE.fixed	lower.fixed	upper.fixed	pval.fixed	Q.p.inter
ANYAE-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	HR	1,238955238	0,989520007	1,551267354	0,06174654	0,461144396
ANYAE-Infections and infestations	Infections and infestations		HR	1,260870689	1,110409042	1,431720055	0,000349861	0,114076838
ANYAE-Infections and infestations	Infections and infestations	Pneumonia	HR	1,824044357	1,359593308	2,447156658	6,10456E-05	0,060745862
ANYAE-Infections and infestations	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	HR	1,607120756	1,257427547	2,054064373	0,000150851	0,428888476
ANYAE-Infections and infestations	Infections and infestations	Urinary tract infection	HR	1,565980162	1,119821752	2,18989662	0,008756896	0,501583185
ANYAE-Infections and infestations	Infections and infestations	Bronchitis	HR	1,280170284	1,00306237	1,633832555	0,047196585	0,65567869
ANYAE-Infections and infestations	Infections and infestations	Viral upper respiratory tract infection	HR	1,053064035	0,769551451	1,441026277	0,746626124	0,97819604
ANYAE-Injury, poisoning and procedural complications	Injury, poisoning and procedural complications		HR	0,986762626	0,792189	1,229126484	0,905339871	0,233229167
ANYAE-Investigations	Investigations		HR	1,182022531	0,974604952	1,433583178	0,089380987	0,001955024
ANYAE-Investigations	Investigations	Weight decreased	HR	1,430232089	1,072108224	1,907982594	0,014955247	0,202782653
ANYAE-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders		HR	1,254483933	1,07528834	1,463542269	0,003939157	0,018532047
ANYAE-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	HR	1,193425298	0,919413268	1,549100923	0,183962042	0,077781687
ANYAE-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders	Hypocalcaemia	HR	1,319066523	0,918519372	1,894283937	0,133695456	0,48360883
ANYAE-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	HR	1,658347556	1,126402207	2,441504996	0,010373976	0,886336829
ANYAE-Metabolism and nutrition disorders	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	HR	1,095963212	0,817936586	1,468494482	0,539351544	0,96076203
ANYAE-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders		HR	1,05378315	0,916235853	1,211979343	0,462892977	0,901855308
ANYAE-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	HR	1,183545886	0,892769345	1,569028856	0,241414689	0,076676688
ANYAE-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	HR	1,13481815	0,911047419	1,413551266	0,259059188	0,489235234
ANYAE-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	HR	0,997797074	0,702603265	1,417014482	0,990167842	0,582602051
ANYAE-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	HR	1,005091573	0,741080806	1,363156435	0,973941312	0,798078663
ANYAE-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	HR	0,946597766	0,715072777	1,253085502	0,701357166	0,852326156
ANYAE-Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		HR	0,846309713	0,592111878	1,209636485	0,359853202	0,196268959
ANYAE-Nervous system disorders	Nervous system disorders		HR	0,978707351	0,853753814	1,121948815	0,757448013	0,065627813
ANYAE-Nervous system disorders	Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy	HR	0,963210535	0,778976237	1,191017764	0,729296683	0,000917168
ANYAE-Nervous system disorders	Nervous system disorders	Paraesthesia	HR	1,404682948	0,973349811	2,027158337	0,069425879	0,033068757
ANYAE-Nervous system disorders	Nervous system disorders	Dizziness	HR	1,013405064	0,751563924	1,366470357	0,930423425	0,601462594
ANYAE-Nervous system disorders	Nervous system disorders	Headache	HR	1,649775229	1,178461438	2,309586225	0,003538533	0,950722261
ANYAE-Psychiatric disorders	Psychiatric disorders		HR	0,83280918	0,697776242	0,993973553	0,042669191	0,582538274

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

endpoint_description	socname	ptname	type	TE.fixed	lower.fixed	upper.fixed	pval.fixed	Q.p.inter
ANYAE-Psychiatric disorders	Psychiatric disorders	Insomnia	HR	0,847542625	0,671894492	1,069109079	0,162715802	0,806504378
ANYAE-Renal and urinary disorders	Renal and urinary disorders		HR	1,166778828	0,932870729	1,459337067	0,176621568	0,297196795
ANYAE-Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		HR	1,820536715	1,545999205	2,143826413	6,77839E-13	0,693516629
ANYAE-Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	HR	1,989697974	1,500498553	2,638388434	1,76612E-06	0,298738133
ANYAE-Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	HR	1,693016079	1,30055874	2,203901567	9,11326E-05	0,825919781
ANYAE-Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin and subcutaneous tissue disorders		HR	0,898738772	0,762486838	1,059338128	0,203102143	0,228712169
ANYAE-Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	HR	0,940471691	0,690735455	1,280500362	0,696712198	0,097206637
ANYAE-Vascular disorders	Vascular disorders		HR	1,281346616	1,061131807	1,547262217	0,009975569	0,17870521
ANYAE-Vascular disorders	Vascular disorders	Hypertension	HR	2,133245476	1,453340989	3,131224053	0,000109151	0,140317682
SAE-Blood and lymphatic system disorders	Blood and lymphatic system disorders		HR	0,719040084	0,458928996	1,126576544	0,149943127	0,903525007
SAE-Cardiac disorders	Cardiac disorders		HR	0,797855035	0,547796761	1,162059914	0,239156365	0,611810498
SAE-Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders		HR	0,847831446	0,587117295	1,224317812	0,378600464	0,48898954
SAE-General disorders and administration site conditions	General disorders and administration site conditions		HR	0,801608662	0,542805033	1,183807092	0,266270162	0,758084315
SAE-Infections and infestations	Infections and infestations		HR	1,48050369	1,186996574	1,846585932	0,000500331	0,156091524
SAE-Infections and infestations	Infections and infestations	Pneumonia	HR	1,718438977	1,182016087	2,498301461	0,004570536	0,077947032
SAE-Injury, poisoning and procedural complications	Injury, poisoning and procedural complications		HR	1,210526479	0,773950144	1,89337048	0,402506022	0,758037606
SAE-Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders		HR	1,071423243	0,710951946	1,614662948	0,741642893	0,30140018
SAE-Nervous system disorders	Nervous system disorders		HR	1,002988397	0,655628681	1,53438334	0,989024408	0,729891881
SAE-Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		HR	1,202131318	0,799280043	1,80802676	0,376661903	0,283526287

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

Verträglichkeit – signifikante SOC, Subgruppenanalysen

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
AEGR3_Infections, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,368832422	1,029919831	1,81926995	0,030535091	0,401858592	no	0,83386668	no
AEGR3_Infections, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,256093215	0,903971678	1,745375661	0,174317475	0,912077179	no	0,83386668	no
AEGR3_Infections, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,106307091	0,561066269	2,18140966	0,770558347	0,814535902	no	0,72844122	no
AEGR3_Infections, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,289550627	1,0259253	1,620918032	0,029308332	0,300476943	no	0,72844122	no
AEGR3_Infections, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,328462432	0,963989728	1,830737798	0,082594952	0,366445213	no	0,78001436	no
AEGR3_Infections, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,402147673	1,04045185	1,889581048	0,02638675	0,643811579	no	0,78001436	no
AEGR3_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,121642316	0,687575396	1,829736044	0,645694774	0,861887389	no	0,84524114	no
AEGR3_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,510730489	1,065745711	2,141511419	0,020468828	0,927764191	no	0,84524114	no
AEGR3_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,283101776	0,903766895	1,821653544	0,163288742	0,32424308	no	0,84524114	no
AEGR3_Infections, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,83872493	0,440150205	1,598226014	0,592914231	0,545735214	no	0,30583496	no
AEGR3_Infections, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,378373831	1,09112796	1,741238872	0,007115165	0,266070342	no	0,30583496	no
AEGR3_Infections, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,168356889	0,890522905	1,532872217	0,26140249	0,506472862	no	0,84668712	no
AEGR3_Infections, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,374890819	0,847127501	2,231452482	0,19756514	0,841319289	no	0,84668712	no
AEGR3_Infections, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	<=60 mL/min	HR	1,509745982	1,07366641	2,122943318	0,017852093	0,895319342	no	0,6553843	no
AEGR3_Infections, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	>60 mL/min	HR	1,231763432	0,922681086	1,644383066	0,157344033	0,370002386	no	0,6553843	no
AEGR3_Infections, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,872437324	0,987679041	3,549757957	0,05460879	0,915390862	no	0,48483284	no
AEGR3_Infections, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,320571712	1,024005261	1,703028014	0,032132153	0,228872706	no	0,48483284	no
AEGR3_Skin, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	0,387251072	0,186788397	0,802851759	0,010764426	0,665621475	no	0,69760546	no
AEGR3_Skin, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	0,558865372	0,261474332	1,194497761	0,133260168	0,376891183	no	0,69760546	no
AEGR3_Skin, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,310226957	0,130453979	0,737737287	0,008093552	0,396918646	no	0,41494594	no
AEGR3_Skin, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,598371846	0,302822951	1,182370308	0,139442008	0,380338017	no	0,41494594	no
AEGR3_Skin, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,64342317	0,262329098	1,578145082	0,335410497	0,890239685	no	0,95101311	no
AEGR3_Skin, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,350886753	0,154102705	0,79895751	0,012610485	0,790181735	no	0,95101311	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
AEGR3_Skin, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,412931242	0,12929081	1,318827001	0,135473094	0,802678392	no	0,95101311	no
AEGR3_Skin, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	0,384072802	0,16067579	0,918071835	0,031380324	0,793330533	no	0,9361669	no
AEGR3_Skin, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	0,48834282	0,249462227	0,955971222	0,036496848	0,681990575	no	0,9361669	no
AEGR3_Vascular, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,358640071	0,790755603	2,334353163	0,267070728	0,634883838	no	0,50780573	no
AEGR3_Vascular, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,903888853	1,044894302	3,469052092	0,035428764	0,23186447	no	0,50780573	no
AEGR3_Vascular, Ethnie, HR	Race	Other	HR	2,197659962	0,721763478	6,691540177	0,165741635	0,4187768	no	0,31063047	no
AEGR3_Vascular, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,536078151	0,995993574	2,36902742	0,052160962	0,108202741	no	0,31063047	no
AEGR3_Vascular, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,114455932	0,640537662	1,939014825	0,701340292	0,888586829	no	0,18591666	no
AEGR3_Vascular, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,177268176	1,184235466	4,003001807	0,012272895	0,133460722	no	0,18591666	no
AEGR3_Vascular, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,747765482	0,805041836	3,794441536	0,158048211	0,877333483	no	0,80488995	no
AEGR3_Vascular, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,583729422	0,824592276	3,041744334	0,167350003	0,231206183	no	0,80488995	no
AEGR3_Vascular, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,383279279	0,703394794	2,720323752	0,347060066	0,421189144	no	0,80488995	no
AEGR3_Vascular, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,529207418	0,137004279	2,044173326	0,35602309	0,066157072	no	0,06912466	no
AEGR3_Vascular, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,90436158	1,229267114	2,950207472	0,00392388	0,442000565	no	0,06912466	no
AEGR3_Vascular, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,351530629	0,819717488	2,22837144	0,237701376	0,808844363	no	0,74385242	no
AEGR3_Vascular, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,378225611	0,548967969	3,46013965	0,494578976	0,277690324	no	0,74385242	no
AEGR3_Vascular, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,526636959	0,794837075	2,932198909	0,203928505	0,379226943	no	0,80805644	no
AEGR3_Vascular, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,694231309	1,020210637	2,81355597	0,041621811	0,710606603	no	0,80805644	no
AEGR3_Vascular, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,677188963	0,4958758	5,672716473	0,405546904	0,269919795	no	0,59994294	no
AEGR3_Vascular, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,502953613	0,958544247	2,356562641	0,075821713	0,429237197	no	0,59994294	no
ANYAE_General, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,291091546	1,092141598	1,526283206	0,002769195	0,220044631	no	0,4252094	no
ANYAE_General, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,353165037	1,108258367	1,652192008	0,002987535	0,281312007	no	0,4252094	no
ANYAE_General, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,161842067	0,790950508	1,70665165	0,444511712	0,26410785	no	0,41853631	no
ANYAE_General, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,310901562	1,142204788	1,504513836	0,000117293	0,263989437	no	0,41853631	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
ANYAE_General, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,171688381	0,976103996	1,406462495	0,089054997	0,492234526	no	0,13434422	no
ANYAE_General, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,477862143	1,224910772	1,783049478	4,54267E-05	0,148934675	no	0,13434422	no
ANYAE_General, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,347504642	1,108160887	1,638542545	0,002796063	0,912323461	no	0,19970269	no
ANYAE_General, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,211081724	0,957090484	1,532476779	0,110766179	0,758514292	no	0,19970269	no
ANYAE_General, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,468617599	1,126268189	1,91503025	0,00453878	0,014099129	yes	0,19970269	no
ANYAE_General, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,205147836	0,774516355	1,875210634	0,408106982	0,754269417	no	0,36461153	no
ANYAE_General, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,33151457	1,164940842	1,521906509	2,68199E-05	0,088383992	no	0,36461153	no
ANYAE_General, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,248649686	1,055670813	1,476905507	0,009529823	0,05384441	no	0,22288219	no
ANYAE_General, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,280426088	0,951727602	1,72264728	0,102449015	0,421721405	no	0,22288219	no
ANYAE_General, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,292013288	1,053063424	1,585183092	0,014068743	0,740858066	no	0,30999834	no
ANYAE_General, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,372995534	1,157416903	1,628727499	0,000275307	0,070347353	no	0,30999834	no
ANYAE_General, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,239780571	0,828451787	1,855335324	0,296032424	0,817302893	no	0,31577013	no
ANYAE_General, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,343581606	1,158928246	1,557655996	9,02844E-05	0,067176807	no	0,31577013	no
ANYAE_Infections, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,247953064	1,063752665	1,464049775	0,006558866	0,210686038	no	0,45894771	no
ANYAE_Infections, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,319103015	1,0730086	1,621639161	0,008567841	0,356081192	no	0,45894771	no
ANYAE_Infections, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,112768548	0,743851142	1,664652737	0,603087328	0,298769576	no	0,3913678	no
ANYAE_Infections, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,272390585	1,111266885	1,456875772	0,000488177	0,214663584	no	0,3913678	no
ANYAE_Infections, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,163383827	0,972572347	1,391631105	0,097783976	0,291633197	no	0,11079343	no
ANYAE_Infections, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,434152099	1,18901028	1,729835543	0,000163193	0,121090003	no	0,11079343	no
ANYAE_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,050754787	0,810227185	1,36268647	0,708935834	0,423661992	no	0,06596085	no
ANYAE_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,54607263	1,226253948	1,949303064	0,000228788	0,743527275	no	0,06596085	no
ANYAE_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,244157262	1,026350817	1,508185375	0,026090989	0,029236496	yes	0,06596085	no
ANYAE_Infections, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,286453375	0,815742002	2,028781506	0,278480209	0,077310929	no	0,22985034	no
ANYAE_Infections, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,27504909	1,113588511	1,459920038	0,000435847	0,275655783	no	0,22985034	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
ANYAE_Infections, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,236891648	1,050490252	1,456368535	0,010741552	0,2148574	no	0,65956402	no
ANYAE_Infections, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,289598992	0,958235665	1,735549637	0,093264165	0,959225676	no	0,65956402	no
ANYAE_Infections, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,424727257	1,161111906	1,748193042	0,0006966	0,667063725	no	0,25536728	no
ANYAE_Infections, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,189103426	1,006302912	1,405110669	0,041977648	0,150084921	no	0,25536728	no
ANYAE_Infections, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,280468596	0,84737646	1,934913114	0,240507189	0,392771412	no	0,24236648	no
ANYAE_Infections, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,312605496	1,131003321	1,523367047	0,000343208	0,063619149	no	0,24236648	no
ANYAE_Psychiatric, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	0,772435788	0,610551449	0,977242862	0,031412668	0,740404948	no	0,48693317	no
ANYAE_Psychiatric, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	0,916380558	0,69358688	1,210739925	0,538935212	0,22339846	no	0,48693317	no
ANYAE_Psychiatric, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,465775999	0,266548122	0,813914123	0,007296701	0,823125275	no	0,09282423	no
ANYAE_Psychiatric, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,893310078	0,737902172	1,08144809	0,247277911	0,193535244	no	0,09282423	no
ANYAE_Psychiatric, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,84500794	0,6558492	1,088723472	0,192741666	0,695876427	no	0,84971524	no
ANYAE_Psychiatric, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,844297352	0,655971314	1,08669084	0,18872952	0,421494779	no	0,84971524	no
ANYAE_Psychiatric, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,845640575	0,594840762	1,202183892	0,350263689	0,259386352	no	0,36397707	no
ANYAE_Psychiatric, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,886400918	0,675679203	1,162839678	0,383934594	0,081588044	no	0,36397707	no
ANYAE_Psychiatric, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,704859486	0,501509019	0,990663931	0,044012093	0,850049642	no	0,36397707	no
ANYAE_Psychiatric, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,732198997	0,37537871	1,428198661	0,360506357	0,721808663	no	0,92468805	no
ANYAE_Psychiatric, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,802267219	0,664144703	0,969115146	0,022289615	0,596626855	no	0,92468805	no
ANYAE_Psychiatric, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,844982901	0,672715139	1,061364701	0,147619221	0,654426202	no	0,65757893	no
ANYAE_Psychiatric, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,798153639	0,529229238	1,203730229	0,282171378	0,245090793	no	0,65757893	no
ANYAE_Psychiatric, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	0,757856487	0,568909807	1,009556255	0,058097543	0,198825177	no	0,44480501	no
ANYAE_Psychiatric, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	0,885168203	0,700962587	1,117781124	0,305534234	0,557257657	no	0,44480501	no
ANYAE_Psychiatric, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,28054032	0,723194992	2,267415468	0,396289809	0,2019602	no	0,30102193	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
ANYAE_Psychiatric, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,824841223	0,672430582	1,0117967	0,064682007	0,9208737	no	0,30102193	no
ANYAE_Respiratory, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	2,025879128	1,640101004	2,502398468	5,73892E-11	0,827414539	no	0,37610764	no
ANYAE_Respiratory, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,550841322	1,195733991	2,01140791	0,000941923	0,434306699	no	0,37610764	no
ANYAE_Respiratory, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,824182527	1,120649151	2,969387778	0,015598179	0,266665439	no	0,73193925	no
ANYAE_Respiratory, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,792538969	1,504502564	2,135719825	6,56821E-11	0,823093596	no	0,73193925	no
ANYAE_Respiratory, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,841985528	1,448374572	2,342564382	6,35436E-07	0,264422572	no	0,71346001	no
ANYAE_Respiratory, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,849240967	1,470051282	2,326240041	1,5146E-07	0,728732713	no	0,71346001	no
ANYAE_Respiratory, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	2,03	1,454360945	2,833478177	3,16195E-05	1	no	0,15154691	no
ANYAE_Respiratory, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	2,117116174	1,647504227	2,720588402	4,58093E-09	0,230898186	no	0,15154691	no
ANYAE_Respiratory, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,318100671	0,979526426	1,773703427	0,068243398	0,575754875	no	0,15154691	no
ANYAE_Respiratory, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,824627436	1,029954801	3,232438237	0,039291425	0,904308653	no	0,95545302	no
ANYAE_Respiratory, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,858729201	1,565213324	2,207286501	1,55972E-12	0,580235264	no	0,95545302	no
ANYAE_Respiratory, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,731662341	1,401661026	2,139357809	3,57767E-07	0,375964586	no	0,65190882	no
ANYAE_Respiratory, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,579194471	1,0976037	2,272090716	0,013827406	0,414828272	no	0,65190882	no
ANYAE_Respiratory, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	<=60 mL/min	HR	1,649288936	1,270312511	2,141326618	0,000172557	0,798885604	no	0,71990511	no
ANYAE_Respiratory, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	>60 mL/min	HR	1,99733434	1,61336676	2,472682943	2,13578E-10	0,849765669	no	0,71990511	no
ANYAE_Respiratory, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,854188614	1,536787967	2,237143633	1,15162E-10	0,709617612	no	0,16760841	no
ANYAE_Respiratory, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,738991638	1,007981965	3,000144865	0,046752368	0,027300576	yes	0,16760841	no
ANYAE_Vascular, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,305731465	1,017492064	1,675624527	0,036061934	0,424731407	no	0,51525676	no
ANYAE_Vascular, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,227410273	0,918978575	1,639359198	0,165217471	0,213451448	no	0,51525676	no
ANYAE_Vascular, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,350566255	0,726325416	2,511311277	0,342317829	0,772227873	no	0,52900503	no
ANYAE_Vascular, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,250402599	1,021038095	1,531291209	0,030669784	0,149473449	no	0,52900503	no
ANYAE_Vascular, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,000901963	0,771221809	1,298983934	0,994591599	0,917248051	no	0,0144315	yes
ANYAE_Vascular, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,634783323	1,232043455	2,169173906	0,0006592	0,038365526	yes	0,0144315	yes

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
ANYAE_Vascular, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,274597003	0,868732994	1,870076919	0,214789456	0,185700204	no	0,62574014	no
ANYAE_Vascular, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,294822596	0,966614478	1,734471803	0,083219431	0,193384219	no	0,62574014	no
ANYAE_Vascular, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,32366952	0,937938619	1,868033753	0,110617571	0,887271937	no	0,62574014	no
ANYAE_Vascular, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,027022759	0,539104206	1,956534073	0,935373705	0,54217961	no	0,40735576	no
ANYAE_Vascular, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,349509046	1,106164994	1,646386097	0,003131597	0,168250154	no	0,40735576	no
ANYAE_Vascular, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,177836615	0,930927129	1,490233821	0,172675016	0,925950633	no	0,82121386	no
ANYAE_Vascular, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,162049152	0,734339566	1,838874403	0,521298796	0,341128385	no	0,82121386	no
ANYAE_Vascular, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,035338827	0,768284795	1,395220227	0,81951772	0,617751971	no	0,09972764	no
ANYAE_Vascular, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,466459722	1,139405975	1,887390591	0,00294313	0,085383788	no	0,09972764	no
ANYAE_Vascular, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,42051653	0,755438528	2,671120334	0,275938342	0,117871984	no	0,23624525	no
ANYAE_Vascular, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,233233703	0,992435381	1,532457826	0,05856383	0,202127367	no	0,23624525	no
SAE_Infections, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,599497738	1,194878775	2,14113186	0,001596794	0,194035266	no	0,5489343	no
SAE_Infections, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,410416746	0,997075686	1,995109724	0,051966221	0,716416024	no	0,5489343	no
SAE_Infections, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,661287955	0,79475044	3,472634338	0,177241469	0,300204285	no	0,547744	no
SAE_Infections, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,447214168	1,14119919	1,83528771	0,002290934	0,336022781	no	0,547744	no
SAE_Infections, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,539619261	1,117376607	2,121422136	0,00832598	0,618207313	no	0,48172852	no
SAE_Infections, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,662620531	1,204310906	2,295343352	0,002002617	0,146682892	no	0,48172852	no
SAE_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,265504313	0,779076306	2,055640961	0,341428765	0,883479859	no	0,71668419	no
SAE_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,803825452	1,263023168	2,576188897	0,001178228	0,705947144	no	0,71668419	no
SAE_Infections, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,453998141	0,995165206	2,124381541	0,053001161	0,262722612	no	0,71668419	no
SAE_Infections, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,78828702	0,379585698	1,63703856	0,52345327	0,66014762	no	0,08290792	no
SAE_Infections, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,613923489	1,270414665	2,050314043	8,85196E-05	0,075982539	no	0,08290792	no
SAE_Infections, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,4176074	1,070914453	1,876537136	0,014737628	0,1582041	no	0,46142709	no
SAE_Infections, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,494683962	0,915527175	2,440211724	0,108038577	0,457279801	no	0,46142709	no
SAE_Infections, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,643665631	1,141012486	2,367753851	0,007623685	0,670458148	no	0,71658938	no

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

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
SAE_Infections, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,49458394	1,110656619	2,011225717	0,007982686	0,313694626	no	0,71658938	no
SAE_Infections, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	2,084548748	1,086663923	3,998792439	0,027103691	0,766889466	no	0,39519928	no
SAE_Infections, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,56442895	1,202314303	2,035605775	0,000863414	0,133790727	no	0,39519928	no

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

Verträglichkeit – signifikante PT, Subgruppenanalysen

endpoint_description	sgname	sgcat	type	TE.fixed.cat	lower.fixed.cat	upper.fixed.cat	pval.fixed.cat	Q.p.inter.cat	het.cat	Q.p.inter	het.sg
Anaemia, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	0,71919993	0,569941259	0,907547105	0,005479922	0,381840436	no	0,77884346	no
Anaemia, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	0,79452633	0,604887768	1,043618531	0,09830751	0,859704421	no	0,77884346	no
Anaemia, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	0,74910927	0,621734459	0,90257937	0,002382465	0,527839332	no	0,84779373	no
Anaemia, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,64177619	0,358336792	1,149412191	0,135794832	0,68637798	no	0,84779373	no
Anaemia, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,73905102	0,565636401	0,965631653	0,026671663	0,553391573	no	0,89226279	no
Anaemia, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,76540951	0,6019126	0,973316915	0,02921618	0,631238608	no	0,89226279	no
Anaemia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,80336461	0,524281382	1,23100822	0,314656096	0,196919365	no	0,55817844	no
Anaemia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,68316899	0,512111523	0,911363744	0,00956531	0,372348324	no	0,55817844	no
Anaemia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,82919235	0,629678346	1,091922489	0,182283414	0,476476952	no	0,55817844	no
Anaemia, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,73113644	0,605579307	0,882725826	0,001123721	0,224450557	no	0,36212546	no
Anaemia, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,07289869	0,602942435	1,909156706	0,810868969	0,667031142	no	0,36212546	no
Anaemia, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,6672611	0,5313983	0,837859997	0,000496016	0,747557976	no	0,97480828	no
Anaemia, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,6991013	0,464524737	1,052134771	0,086108304	0,783874024	no	0,97480828	no
Anaemia, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	0,6681219	0,516889415	0,863602274	0,002070901	0,456059639	no	0,61721593	no
Anaemia, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	0,81899198	0,635787308	1,054987824	0,122195631	0,925128413	no	0,61721593	no
Anaemia, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,664143	0,54049561	0,816076803	9,87553E-05	0,194641771	no	0,58253235	no
Anaemia, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,74387991	0,41933343	1,319611746	0,311693339	0,712015027	no	0,58253235	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	0,53345698	0,37523195	0,758401165	0,000464382	0,266559932	no	0,32505374	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	0,7417368	0,504821198	1,089838317	0,128067826	0,403632485	no	0,32505374	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,40369951	0,19616318	0,83080471	0,013764857	0,219630535	no	0,23291709	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Ethnie, HR	Race	White	HR	0,64272229	0,483843396	0,85377199	0,002279425	0,238302664	no	0,23291709	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	0,6489144	0,435598989	0,966691637	0,033458002	0,231170091	no	0,60057415	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	0,60732862	0,430080343	0,857625916	0,004622112	0,541797471	no	0,60057415	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	0,48059605	0,325328319	0,709967582	0,000232734	0,200201603	no	0,45784786	no

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

Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	0,69950603	0,464447868	1,053527671	0,087191064	0,48019627	no	0,45784786	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,77148904	0,366495326	1,624018893	0,494524484	0,57771762	no	0,45784786	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	0,56435572	0,427569044	0,744902794	5,35671E-05	0,383534115	no	0,40999699	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,94509937	0,430988854	2,072473113	0,887914747	0,419614706	no	0,40999699	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,58379457	0,297869342	1,144179865	0,11696215	0,147951354	no	0,47745478	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	0,57760275	0,417691128	0,79873599	0,000904113	0,530194196	no	0,47745478	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	0,5309919	0,371398651	0,759163775	0,000519103	0,321503749	no	0,34979158	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	0,73155767	0,502632959	1,064746375	0,102607349	0,361231738	no	0,34979158	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,66925213	0,271080608	1,652270237	0,383784977	0,153051217	no	0,49750004	no
Anaemia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	0,50500454	0,370566782	0,688214913	1,51885E-05	0,950010236	no	0,49750004	no
Bronchitis, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs ≥ 75)	< 75	HR	1,34657112	0,983591013	1,843503825	0,063350184	0,221084159	no	0,43380525	no
Bronchitis, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs ≥ 75)	≥ 75	HR	1,18225097	0,786317823	1,777547611	0,421036222	0,31848487	no	0,43380525	no
Bronchitis, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,50190141	0,525690993	4,290938732	0,447623673	0,291875261	no	0,57895434	no
Bronchitis, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,27159025	0,983878727	1,64343605	0,066389501	0,381309676	no	0,57895434	no
Bronchitis, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,21845511	0,867434144	1,711522271	0,25442649	0,633625874	no	0,9429556	no
Bronchitis, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,33000357	0,920125898	1,922464624	0,129237309	0,837086545	no	0,9429556	no
Bronchitis, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,75630127	1,045018987	2,951711092	0,033486363	0,202211254	no	0,32326045	no
Bronchitis, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,91039072	0,580561072	1,427603931	0,682533601	0,529384431	no	0,32326045	no
Bronchitis, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,38122951	0,94431807	2,020288536	0,095978802	0,879921057	no	0,32326045	no
Bronchitis, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	2,35150375	1,002382796	5,516425354	0,049363961	0,534756833	no	0,50020935	no
Bronchitis, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,24	0,955962386	1,608431485	0,105091443	1	no	0,50020935	no
Bronchitis, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,30766683	0,943375419	1,812632055	0,107379497	0,05782014	no	0,26203998	no
Bronchitis, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,08458944	0,630942706	1,864407388	0,768927207	0,806579919	no	0,26203998	no
Bronchitis, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	>60 mL/min	HR	1,30125038	0,942858048	1,795872201	0,109155506	0,325260013	no	0,681366	no
Bronchitis, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs ≤ 60	≤ 60 mL/min	HR	1,43015618	0,94642434	2,161130692	0,08940388	0,521331596	no	0,681366	no
Bronchitis, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,23765321	0,925464022	1,655153977	0,150527697	0,809100745	no	0,67604769	no

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

Bronchitis, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,71251128	0,302848349	1,676325216	0,437451492	0,853403473	no	0,67604769	no
Chills, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	7,60231638	2,661978337	21,71137667	0,000151498	0,459148298	no	0,74526071	no
Chills, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	5,02068363	2,34717094	10,73942407	3,19251E-05	0,589825844	no	0,74526071	no
Chills, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	6,61372295	3,270324229	13,37522773	1,45998E-07	0,385588538	no	0,58055272	no
Chills, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	2,94148856	0,776120939	11,14820451	0,112482652	0,754519332	no	0,58055272	no
Chills, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	4,69680605	1,92178315	11,47891588	0,000692022	0,155456592	no	0,48042873	no
Chills, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	6,77179848	2,85561182	16,05864438	1,41399E-05	0,72818567	no	0,48042873	no
Chills, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	2,31964317	0,652164532	8,250593461	0,193707253	0,099213297	no	0,30337049	no
Chills, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	11,2213305	2,641846819	47,66296743	0,001051265	0,550450547	no	0,30337049	no
Chills, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	6,0362929	2,533540263	14,38178523	4,93583E-05	0,649357834	no	0,30337049	no
Chills, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	<=60 mL/min	HR	3,84429292	1,552666079	9,518201151	0,003601372	0,227132836	no	0,38685711	no
Chills, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	>60 mL/min	HR	8,28904454	3,526004385	19,48615255	1,23779E-06	0,738235115	no	0,38685711	no
Cough, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,90395247	1,355557768	2,674201786	0,000203139	0,591804609	no	0,70544691	no
Cough, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,46592971	0,95973133	2,239116149	0,076762975	0,637308515	no	0,70544691	no
Cough, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,74026189	0,813774055	3,721563024	0,153119476	0,333965806	no	0,78560482	no
Cough, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,76906243	1,328221331	2,356220172	9,57973E-05	0,718784548	no	0,78560482	no
Cough, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,64276581	1,123080514	2,402926133	0,010522285	0,241204699	no	0,52086179	no
Cough, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,8235043	1,248330461	2,663692055	0,001888936	0,390307047	no	0,52086179	no
Cough, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,98112853	1,127483006	3,481090383	0,017445931	0,159484668	no	0,24591109	no
Cough, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	2,0851576	1,396266749	3,113933788	0,000329016	0,470832162	no	0,24591109	no
Cough, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,11624183	0,686845068	1,814085719	0,657162045	0,902842298	no	0,24591109	no
Cough, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,82932184	1,384392902	2,417246132	2,16161E-05	0,86181549	no	0,59825172	no
Cough, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,88045913	0,317515114	2,441484635	0,806724765	0,922315789	no	0,59825172	no
Cough, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,44888567	0,838010754	2,505062946	0,184396018	0,525697424	no	0,91609143	no
Cough, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,55575129	1,090451029	2,219597215	0,014787442	0,799758611	no	0,91609143	no
Cough, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	<=60 mL/min	HR	1,6999292	1,113322807	2,595616698	0,014006952	0,547901373	no	0,94331858	no
Cough, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	>60 mL/min	HR	1,74616605	1,240769285	2,457423728	0,001386649	0,903879522	no	0,94331858	no
Cough, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,32589757	0,540487062	3,252629877	0,537818756	0,721389628	no	0,92874316	no

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

Cough, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,72918076	1,280130048	2,335751819	0,000357341	0,874374394	no	0,92874316	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,42493406	0,927076749	2,190149935	0,106373939	0,11073381	no	0,09356016	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	2,53560266	1,72950857	3,717403288	1,87509E-06	0,935312043	no	0,09356016	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,8944798	1,410639313	2,544274558	2,17104E-05	0,324221736	no	0,54328846	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	3,41339762	1,222196214	9,533071044	0,019136117	0,944727613	no	0,54328846	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,93702696	1,285440762	2,918900326	0,001576737	0,316983164	no	0,71649876	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,11569069	1,425021734	3,141107938	0,000201959	0,610240191	no	0,71649876	no
Dyspnoea, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	2,99033683	1,813699597	4,93031723	1,75731E-05	0,110088501	no	0,07723845	no
Dyspnoea, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	2,04063116	1,184701539	3,514957471	0,010144086	0,587291063	no	0,07723845	no
Dyspnoea, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,18565938	0,728683809	1,929215604	0,492939401	0,614972306	no	0,07723845	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,89104354	1,406273039	2,542924154	2,48562E-05	0,135112279	no	0,28702386	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	3,06648054	1,038658118	9,053318637	0,042495729	0,36290177	no	0,28702386	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,63067863	1,136829567	2,339060193	0,007890789	0,274822237	no	0,65380307	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	2,06287259	1,11712547	3,809279652	0,020673208	0,909833146	no	0,65380307	no
Dyspnoea, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	<=60 mL/min	HR	1,25826667	0,805449568	1,965653815	0,312794116	0,153806614	no	0,03700864	yes
Dyspnoea, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	>60 mL/min	HR	2,67189766	1,833868761	3,892883331	3,08729E-07	0,815806323	no	0,03700864	yes
Headache, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,43499172	0,95412916	2,158199666	0,082836883	0,459344661	no	0,48377685	no
Headache, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	2,34236198	1,254656211	4,373038285	0,007535828	0,618547367	no	0,48377685	no
Headache, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	2,09045248	1,344212152	3,250968664	0,001064358	0,779927492	no	0,51781867	no
Headache, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,22953145	0,710666428	2,127225274	0,460034799	0,918482404	no	0,51781867	no
Headache, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	2,01539648	1,00947454	4,023700251	0,046956064	0,616119603	no	0,23394315	no
Headache, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	2,45263485	1,437055292	4,185933388	0,001003993	0,794806633	no	0,23394315	no
Headache, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	0,88033368	0,477646663	1,622511874	0,682862554	0,875419438	no	0,23394315	no
Headache, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	0,59195976	0,202491917	1,730520217	0,338082487	0,574819734	no	0,24220689	no
Headache, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,84471887	1,28291829	2,652536591	0,000951656	0,979396745	no	0,24220689	no
Headache, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	2,23982834	1,42637596	3,517187009	0,000461039	0,617681386	no	0,37195552	no
Headache, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	0,98819541	0,428879667	2,276932748	0,977755305	0,875643774	no	0,37195552	no
Headache, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs <=60	>60 mL/min	HR	1,62269615	1,066354638	2,4692937	0,023828392	0,612364946	no	0,87666266	no

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

Headache, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,94530191	1,088262428	3,477285814	0,024743888	0,669131624	no	0,87666266	no
Headache, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	2,52133246	0,806770342	7,879711323	0,111688645	0,472080006	no	0,76353777	no
Headache, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,87611331	1,263082198	2,786676235	0,001827313	0,522792684	no	0,76353777	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,32994103	0,696281682	2,540269521	0,387818485	0,097699206	no	0,13638245	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,7939576	1,094606827	2,940127703	0,0204173	0,131373944	no	0,13638245	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,84232171	1,102944493	3,077352773	0,019580689	0,659175176	no	0,91039294	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,47386812	0,813510269	2,670264066	0,200803495	0,854763012	no	0,91039294	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,83665024	0,895140823	3,768439574	0,097341807	0,22793017	no	0,73775796	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,62461848	0,810231147	3,257570652	0,171587551	0,321731836	no	0,73775796	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,41223572	0,749768856	2,660032788	0,285300298	0,870942853	no	0,73775796	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,43423435	0,310061754	6,634253149	0,644447521	0,570963966	no	0,95303364	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,56847918	1,045248559	2,353628626	0,02972906	0,955402296	no	0,95303364	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,87459433	1,122371036	3,130964526	0,016347194	0,8672444	no	0,99844643	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,81353836	0,803556943	4,092953729	0,151758303	0,990082233	no	0,99844643	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,58596076	0,953707675	2,637361124	0,075518158	0,736948565	no	0,98358114	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,63945488	0,890909729	3,016930015	0,112118774	0,838064125	no	0,98358114	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	4,04802805	0,854693677	19,17240243	0,078053682	0,696598701	no	0,71643358	no
Hyperglycaemia, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,64514014	1,073917129	2,520200115	0,022156774	0,948946126	no	0,71643358	no
Hypertension, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,9629689	1,048750133	3,674132457	0,034962766	0,087813203	no	0,33948319	no
Hypertension, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	2,08501951	1,269690505	3,423910284	0,00369045	0,515271529	no	0,33948319	no
Hypertension, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,84339968	1,215542738	2,795559762	0,00399361	0,051175651	no	0,14945775	no
Hypertension, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	3,8256721	1,230380726	11,89531557	0,02044036	0,728341602	no	0,14945775	no
Hypertension, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,09857913	1,067799642	4,124401411	0,031534842	0,015705299	yes	0,09651003	no
Hypertension, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,66473641	1,015131655	2,730037318	0,043438226	0,652286579	no	0,09651003	no
Hypertension, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,68869038	0,916715655	3,110752165	0,09276679	0,008136339	yes	0,149126	no

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

Hypertension, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	2,7245374	1,206867656	6,1507192	0,015841295	0,630797689	no	0,149126	no
Hypertension, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,90341	0,954384361	3,796132638	0,067638494	0,852848271	no	0,149126	no
Hypertension, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,93454678	0,811831344	4,609912252	0,136373518	0,147184028	no	0,51244824	no
Hypertension, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,54567347	0,966814089	2,471112587	0,068913185	0,980588777	no	0,51244824	no
Hypertension, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	2,24861035	1,374075159	3,679746696	0,001261792	0,153893074	no	0,47772133	no
Hypertension, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,89044819	0,999711471	3,574825806	0,05010386	0,599975006	no	0,47772133	no
Hypertension, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,55398539	0,513927091	4,698858312	0,4348966	0,155768755	no	0,33495197	no
Hypertension, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	2,05429592	1,294788136	3,259322216	0,002236056	0,27947484	no	0,33495197	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	2,85845938	1,138771459	7,17509202	0,025305377	0,353406644	no	0,54613481	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,47877778	0,73940033	2,957509795	0,268623218	0,918499489	no	0,54613481	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Ethnie, HR	Race	White	HR	1,91956074	1,051502573	3,504236249	0,033711798	0,431179232	no	0,79968159	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Ethnie, HR	Race	Other	HR	2,73329505	0,689811858	10,83034705	0,152327189	0,676271695	no	0,79968159	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,24778426	0,923138498	5,473213492	0,074452163	0,116321027	no	0,24855659	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,51965392	0,732161344	3,154151822	0,261347518	0,270952106	no	0,24855659	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,31310581	0,382577183	4,506925492	0,665073411	0,244845596	no	0,53119692	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,60198198	0,799451422	3,210134093	0,183911078	0,378507182	no	0,53119692	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	2,08867515	1,042934168	4,182971499	0,037653956	0,757607807	no	0,98732621	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,90425961	0,783450104	4,628507481	0,155201896	0,905974285	no	0,98732621	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,11306444	0,258786933	4,787384071	0,885571636	0,609816609	no	0,82639899	no
Hypertension, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	2,07254097	1,098351746	3,910792785	0,024478669	0,824655637	no	0,82639899	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,287102	0,965055256	1,716618359	0,08582136	0,243138286	no	0,65165196	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	1,35307919	0,98668445	1,855530693	0,060550345	0,639518847	no	0,65165196	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,24292339	0,991515416	1,558078203	0,059286327	0,054029551	no	0,14208921	no

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

Oedema peripheral, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,55881406	0,759214481	3,200546525	0,226487978	0,23929876	no	0,14208921	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,30550081	0,967303689	1,761941345	0,081393317	0,077070085	no	0,34965758	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,3152077	0,966687849	1,789379373	0,081109898	0,69027479	no	0,34965758	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,40629225	1,006615477	1,964660717	0,045650049	0,077837156	no	0,2986837	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,58881044	1,028158856	2,455183449	0,037067232	0,32634025	no	0,2986837	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,12658482	0,764044706	1,661150647	0,547446495	0,447779824	no	0,2986837	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,21347636	0,913350839	1,612222606	0,181961805	0,535599492	no	0,49370624	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,80471669	1,117705789	2,914006845	0,015727827	0,798076363	no	0,49370624	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,23694213	0,883047096	1,732666168	0,216220735	0,230966349	no	0,5545889	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,45086293	1,093792169	1,924500197	0,009824757	0,701943143	no	0,5545889	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,29821698	1,017999644	1,655567693	0,035399174	0,09742381	no	0,14565787	no
Oedema peripheral, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	0,85296601	0,424125419	1,715414795	0,655506224	0,236751787	no	0,14565787	no
Pneumonia, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	2,04941778	1,372520144	3,060146881	0,000451485	0,146551806	no	0,27720804	no
Pneumonia, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,65114881	1,054711061	2,584871326	0,028314881	0,262745861	no	0,27720804	no
Pneumonia, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,80551249	1,32072201	2,46825246	0,000212442	0,121464113	no	0,27318586	no
Pneumonia, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	1,77887601	0,604632081	5,233595684	0,295498064	0,221507138	no	0,27318586	no
Pneumonia, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,1569915	1,438798001	3,23368	0,000198443	0,093985642	no	0,26938981	no
Pneumonia, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,63145596	1,042288337	2,553658584	0,032262332	0,582935593	no	0,26938981	no
Pneumonia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,78899882	1,121080682	2,854849652	0,014716926	0,038354001	yes	0,2512674	no
Pneumonia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	2,883283	1,389182072	5,984327779	0,004479407	0,433358197	no	0,2512674	no
Pneumonia, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,62777005	1,006591551	2,632284494	0,046949566	0,963087602	no	0,2512674	no
Pneumonia, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,81555419	1,324113603	2,489391398	0,000212901	0,061482245	no	0,25007167	no
Pneumonia, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	2,8107053	0,977249944	8,08397515	0,055203679	0,932575447	no	0,25007167	no
Pneumonia, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,51995327	1,052975129	2,194028982	0,025378407	0,114778668	no	0,09524939	no
Pneumonia, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	3,40252434	1,651633826	7,009526986	0,000898072	0,778682383	no	0,09524939	no
Pneumonia, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,78547681	1,171512022	2,721207613	0,00701304	0,094188964	no	0,27057053	no

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

Pneumonia, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,89728121	1,232082389	2,921619532	0,003643598	0,299425274	no	0,27057053	no
Pneumonia, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,71694479	1,221121257	2,4140923	0,001877664	0,016868223	yes	0,1145135	no
Pneumonia, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	2,05332687	0,874876387	4,819139365	0,098357635	0,770212297	no	0,1145135	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	2,20393371	1,282417829	3,78762964	0,004232239	0,115857919	no	0,25814548	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	1,51758033	0,924742449	2,490477288	0,098862332	0,452059629	no	0,25814548	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,07608534	1,271656523	3,389382489	0,003490141	0,244917823	no	0,43589094	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,6214125	0,941808454	2,791415251	0,081218095	0,333529166	no	0,43589094	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,49834688	0,869222813	2,582816913	0,145536208	0,037879206	yes	0,2689533	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	2,57039031	1,051279458	6,284633756	0,038490475	0,353089371	no	0,2689533	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,94690203	1,05268007	3,600740265	0,033703129	0,726380553	no	0,2689533	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,83255473	1,24201243	2,703883432	0,00227301	0,089107521	no	0,39468856	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	2,17622059	0,726421246	6,519545042	0,164828232	0,938094915	no	0,39468856	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,59282538	1,004972192	2,524540189	0,047583228	0,120557685	no	0,38353741	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	2,27445649	1,033889077	5,003585447	0,041070778	0,809464009	no	0,38353741	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,65953681	0,987755104	2,788203672	0,055693797	0,103053598	no	0,31302215	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,95907107	1,166492358	3,290171098	0,011017809	0,400742001	no	0,31302215	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,81284801	1,190626659	2,760242167	0,0055478	0,056375605	no	0,25073013	no
Pneumonia, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,76052769	0,687878233	4,505823263	0,238140346	0,498899003	no	0,25073013	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	< 75	HR	1,96215422	1,148096025	3,353420893	0,013700419	0,060025184	no	0,2597289	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Alter, HR	Age (<75 vs ≥75)	≥ 75	HR	1,56075252	0,90864174	2,680867834	0,106774705	0,71594598	no	0,2597289	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,02084432	1,187725469	3,438346562	0,00947534	0,097540046	no	0,38460598	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,6670817	0,954427694	2,911861656	0,072487018	0,805127433	no	0,38460598	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,80502394	1,210325773	2,691929322	0,003778989	0,057112186	no	0,28431982	no

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

Pneumonia, Schwerwiegende UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,52408498	0,41799019	5,557151985	0,52320085	0,732330402	no	0,28431982	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,57808187	0,968467297	2,571426399	0,067049079	0,087639906	no	0,19461654	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	2,71336251	1,242644221	5,924733719	0,012238876	0,498187257	no	0,19461654	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,58308073	0,946064005	2,649022234	0,080311935	0,077503459	no	0,26123689	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,96559125	1,093939072	3,531777082	0,023805173	0,442458288	no	0,26123689	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,68942483	1,085390008	2,629613532	0,020182383	0,046407961	yes	0,24541803	no
Pneumonia, Schwerwiegende UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	2,13067486	0,798050303	5,688582989	0,131111283	0,929206965	no	0,24541803	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,49742792	1,104193779	2,030703691	0,009386211	0,177605892	no	0,52127132	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,75745404	1,155290072	2,673479836	0,008429334	0,790360127	no	0,52127132	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,47291875	1,132214741	1,91614678	0,003912704	0,334104766	no	0,42847221	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	2,27742719	1,081706304	4,794900968	0,030255825	0,414141971	no	0,42847221	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,54061414	1,100591748	2,156559807	0,011785147	0,470834773	no	0,81939531	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,60189465	1,111421129	2,308815611	0,011524691	0,536919695	no	0,81939531	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,89405676	1,300608047	2,758287575	0,000867138	0,09062801	no	0,21746678	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,63111056	0,988292956	2,692037448	0,055633185	0,388022884	no	0,21746678	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,15380268	0,729259951	1,825495331	0,541085485	0,394957097	no	0,21746678	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,37873128	0,510726743	3,721951047	0,526176859	0,131050992	no	0,42739626	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,62402002	1,256302057	2,099368547	0,000213994	0,527854996	no	0,42739626	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,08901823	0,64153813	1,848620766	0,752112311	0,274410926	no	0,45911622	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,57738838	1,142301073	2,178194659	0,005640749	0,877948675	no	0,45911622	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,77742903	1,281532744	2,465215162	0,000568413	0,313371215	no	0,55473891	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,36555759	0,935196289	1,99396379	0,106726167	0,954668692	no	0,55473891	no

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

Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,51129081	1,145486908	1,993911842	0,003493731	0,14044038	no	0,30913951	no
Upper respiratory tract infection, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,84493063	0,889171761	3,828021947	0,100063821	0,279978461	no	0,30913951	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,30188999	0,775988621	2,18420412	0,317649719	0,250472797	no	0,59182443	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,7	1,089114213	2,653532537	0,019505685	1	no	0,59182443	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,4373286	1,010079059	2,045298809	0,043833018	0,474732757	no	0,73844525	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	2,62530344	0,700593953	9,837678634	0,152134071	0,947947259	no	0,73844525	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	2,78509349	1,345659164	5,764272246	0,005781651	0,391612476	no	0,21970736	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,27044606	0,862531794	1,871273854	0,225706012	0,655484075	no	0,21970736	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,19538909	0,736409823	1,940434562	0,470253457	0,142122563	no	0,50737585	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,70569992	0,781680705	3,721995678	0,179832525	0,552882601	no	0,50737585	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	2,0020633	1,081057951	3,707717491	0,027254385	0,994874426	no	0,50737585	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Impaired	HR	1,68583025	0,557681371	5,096142338	0,354802077	0,240895741	no	0,70145879	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Leberfunktion, HR	Baseline Hepatic function	Normal	HR	1,500849	1,046570273	2,152313869	0,027284062	0,951291324	no	0,70145879	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	1,5542154	0,652091755	3,704364459	0,319686516	0,429242352	no	0,87981441	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,39763942	0,922523138	2,117449289	0,114222421	0,988551893	no	0,87981441	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,84752036	1,155909152	2,952940972	0,010302522	0,534232477	no	0,65735479	no
Urinary tract infection, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,2740539	0,773544062	2,098410968	0,341417023	0,762752163	no	0,65735479	no
Weight decreased, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	< 75	HR	1,25650947	0,843539518	1,871656304	0,261401722	0,284734836	no	0,5252718	no
Weight decreased, Jegliche UE, Alter, HR	Age (<75 vs >=75)	>= 75	HR	1,56986324	1,02241977	2,410429328	0,039273971	0,464940432	no	0,5252718	no
Weight decreased, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	White	HR	1,53724332	1,128476303	2,094077676	0,006404506	0,45707789	no	0,18227179	no
Weight decreased, Jegliche UE, Ethnie, HR	Race	Other	HR	0,48402798	0,167856989	1,395730284	0,179303547	0,760459507	no	0,18227179	no
Weight decreased, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Female	HR	1,2744506	0,850948085	1,90872319	0,239286464	0,56296571	no	0,76676353	no
Weight decreased, Jegliche UE, Geschlecht, HR	Gender	Male	HR	1,5707147	1,030518348	2,39408126	0,035749827	0,574201658	no	0,76676353	no
Weight decreased, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	II	HR	1,1290924	0,736662375	1,730575225	0,577357547	0,266917987	no	0,65656474	no

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

Weight decreased, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	I	HR	1,80374041	0,911885326	3,567860314	0,090091061	0,639643954	no	0,65656474	no
Weight decreased, Jegliche UE, ISS-Stadium, HR	ISS staging	III	HR	1,60685542	0,96925079	2,663897082	0,065934028	0,83447102	no	0,65656474	no
Weight decreased, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	IgG	HR	1,18456632	0,814963106	1,721792499	0,374727884	0,083826061	no	0,02619712	yes
Weight decreased, Jegliche UE, Myelomtyp, HR	Type of MM	Non-IgG	HR	3,36894103	1,606110138	7,066616061	0,001310895	0,687174883	no	0,02619712	yes
Weight decreased, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	>60 mL/min	HR	1,32369209	0,889073732	1,970771017	0,167290801	0,16529334	no	0,5746727	no
Weight decreased, Jegliche UE, Nierenfunktion (2 Kategorien), HR	Baseline renal Function: >60 vs =<60	=<60 mL/min	HR	1,34187452	0,870313691	2,068940474	0,183128299	0,803502041	no	0,5746727	no
Weight decreased, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	Standard-risk	HR	1,43364863	1,018702744	2,017613497	0,038804611	0,104109742	no	0,37623419	no
Weight decreased, Jegliche UE, Zytogenetisches Risiko, HR	Cytogenetic risk	High Risk	HR	1,19281639	0,477637563	2,978850612	0,705737318	0,569232106	no	0,37623419	no

Anhang 4-J: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Angaben zu der Analyse-Population, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Hauptanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5.3 beschrieben.

Studie MAIA

Die Subgruppenanalysen werden für die Studie MAIA für den 2. Datenschnitt (10.06.2019) präsentiert.

Studie ALCYONE

Die Subgruppenanalysen werden für die Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt (24.06.2019) präsentiert.

Studie MAIA**Mortalität - Gesamtüberleben – RCT**Anhang 4-J Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamtüberleben - Subgruppe: Alle						
Alle	85/368 (23,1%)	NA [NA; NA]	103/369 (27,9%)	NA [47,28; NA]	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0886	0,0873
Gesamtüberleben - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	52/189 (27,5%)	NA [NA; NA]	55/195 (28,2%)	47,28 [47,28; NA]	0,92 [0,63; 1,36] p=0,6813	0,6812
weiblich	33/179 (18,4%)	NA [NA; NA]	48/174 (27,6%)	NA [41,36; NA]	0,61 [0,39; 0,95] p=0,0282	0,0266
Gesamtüberleben - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
Alter <75 Jahre	36/208 (17,3%)	NA [NA; NA]	52/208 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0551	0,0532
Alter ≥75 Jahre	49/160 (30,6%)	NA [NA; NA]	51/161 (31,7%)	47,28 [47,28; NA]	0,90 [0,61; 1,33] p=0,5990	0,5993
Gesamtüberleben - Subgruppe: Ethnie						
weiß	79/336 (23,5%)	NA [NA; NA]	94/339 (27,7%)	NA [47,28; NA]	0,81 [0,60; 1,09] p=0,1676	0,1660
andere	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	9/30 (30,0%)	NA [39,23; NA]	0,32 [0,10; 1,07] p=0,0647	0,0527
Gesamtüberleben - Subgruppe: Region						
Nordamerika	25/101 (24,8%)	NA [NA; NA]	27/102 (26,5%)	NA [41,36; NA]	0,90 [0,52; 1,55] p=0,6919	0,6916
andere	60/267 (22,5%)	NA [NA; NA]	76/267 (28,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,53; 1,04] p=0,0794	0,0782
Gesamtüberleben - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	42/206 (20,4%)	NA [NA; NA]	55/227 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,55; 1,24] p=0,3547	0,3540

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≤60 ml/min	43/162 (26,5%)	NA [NA; NA]	48/142 (33,8%)	47,28 [47,28; NA]	0,77 [0,50; 1,16] p=0,2117	0,2091
Gesamtüberleben - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	73/335 (21,8%)	NA [NA; NA]	95/340 (27,9%)	NA [47,28; NA]	0,72 [0,53; 0,98] p=0,0372	0,0363
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	NA [23,62; NA]	8/29 (27,6%)	NA [36,60; NA]	1,24 [0,49; 3,17] p=0,6496	0,6490
Gesamtüberleben - Subgruppe: ISS-Stadium						
I	11/98 (11,2%)	NA [NA; NA]	11/103 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,37; 2,06] p=0,7591	0,7589
II	39/163 (23,9%)	NA [NA; NA]	49/156 (31,4%)	NA [39,62; NA]	0,67 [0,44; 1,03] p=0,0685	0,0666
III	35/107 (32,7%)	NA [39,29; NA]	43/110 (39,1%)	47,28 [34,07; NA]	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3909	0,3901
Gesamtüberleben - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	55/225 (24,4%)	NA [NA; NA]	59/231 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,60; 1,25] p=0,4396	0,4395
Nicht-IgG	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	26/76 (34,2%)	NA [34,07; NA]	0,51 [0,25; 1,00] p=0,0509	0,0471
Gesamtüberleben - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	17/48 (35,4%)	NA [32,85; NA]	18/44 (40,9%)	38,57 [29,83; NA]	0,80 [0,40; 1,59] p=0,5215	0,5207
Standardrisiko	57/271 (21,0%)	NA [NA; NA]	73/279 (26,2%)	NA [47,28; NA]	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1193	0,1180
Gesamtüberleben - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	16/127 (12,6%)	NA [42,38; NA]	21/123 (17,1%)	NA [47,28; NA]	0,73 [0,37; 1,42] p=0,3488	0,3450
ECOG-PS 1	50/178 (28,1%)	NA [NA; NA]	53/187 (28,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,63; 1,37] p=0,7020	0,7019
ECOG-PS ≥2	19/63 (30,2%)	NA [39,29; NA]	29/59 (49,2%)	34,43 [27,30; NA]	0,69 [0,37; 1,30] p=0,2532	0,2510
Gesamtüberleben - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
EMA-Population	80/305 (26,2%)	NA [NA; NA]	94/307 (30,6%)	47,28 [47,28; NA]	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1491	0,1479
Nicht EMA-Population	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,15; 1,49] p=0,2023	0,1944

Morbidität - PFS – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Alle						
Alle	120/368 (32,6%)	NA [NA; NA]	171/369 (46,3%)	33,84 [28,95; 39,23]	0,56 [0,44; 0,71] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	67/189 (35,4%)	NA [NA; NA]	90/195 (46,2%)	32,30 [26,78; NA]	0,61 [0,44; 0,85] p=0,0029	0,0026
weiblich	53/179 (29,6%)	NA [NA; NA]	81/174 (46,6%)	34,40 [26,05; 39,88]	0,51 [0,36; 0,72] p=0,0002	0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
Alter <75 Jahre	58/208 (27,9%)	NA [NA; NA]	91/208 (43,8%)	35,42 [29,70; NA]	0,49 [0,35; 0,68] p<0,0001	<0,0001
Alter ≥75 Jahre	62/160 (38,8%)	NA [37,75; NA]	80/161 (49,7%)	31,87 [23,59; 39,23]	0,64 [0,46; 0,89] p=0,0089	0,0083
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Ethnie						
weiß	108/336 (32,1%)	NA [NA; NA]	152/339 (44,8%)	34,40 [28,95; NA]	0,57 [0,44; 0,73] p<0,0001	<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
andere	12/32 (37,5%)	NA [20,53; NA]	19/30 (63,3%)	30,39 [11,56; 39,88]	0,39 [0,16; 0,93] p=0,0341	0,0289
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Region						
Nordamerika	36/101 (35,6%)	NA [39,20; NA]	51/102 (50,0%)	30,39 [23,59; 35,81]	0,54 [0,35; 0,83] p=0,0056	0,0048
andere	84/267 (31,5%)	NA [NA; NA]	120/267 (44,9%)	35,09 [29,57; NA]	0,56 [0,43; 0,75] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	62/206 (30,1%)	NA [NA; NA]	98/227 (43,2%)	37,13 [30,42; NA]	0,56 [0,40; 0,77] p=0,0005	0,0004
≤60 ml/min	58/162 (35,8%)	NA [40,58; NA]	73/142 (51,4%)	29,70 [23,03; 35,42]	0,57 [0,40; 0,81] p=0,0015	0,0013
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	105/335 (31,3%)	NA [NA; NA]	158/340 (46,5%)	33,74 [27,73; 39,88]	0,53 [0,41; 0,68] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	15/31 (48,4%)	29,18 [12,48; NA]	13/29 (44,8%)	34,50 [12,75; NA]	0,94 [0,41; 2,17] p=0,8939	0,8942
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: ISS-Stadium						
I	21/98 (21,4%)	NA [NA; NA]	29/103 (28,2%)	NA [39,23; NA]	0,63 [0,35; 1,11] p=0,1110	0,1079
II	55/163 (33,7%)	NA [NA; NA]	82/156 (52,6%)	29,70 [23,52; 34,43]	0,46 [0,32; 0,65] p<0,0001	<0,0001
III	44/107 (41,1%)	NA [28,25; NA]	60/110 (54,5%)	24,25 [16,82; 34,50]	0,62 [0,41; 0,91] p=0,0161	0,0151
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	80/225 (35,6%)	NA [NA; NA]	97/231 (42,0%)	39,88 [32,85; NA]	0,72 [0,54; 0,98] p=0,0357	0,0349
Nicht-IgG	21/74 (28,4%)	NA [NA; NA]	46/76 (60,5%)	23,52 [16,46; 31,24]	0,36 [0,21; 0,63] p=0,0003	0,0002
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	19/48 (39,6%)	NA [18,43; NA]	25/44 (56,8%)	29,57 [15,61; 34,50]	0,62 [0,33; 1,18] p=0,1433	0,1400

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Standardrisiko	84/271 (31,0%)	NA [NA; NA]	131/279 (47,0%)	33,74 [26,88; 39,88]	0,50 [0,38; 0,66] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	34/127 (26,8%)	NA [NA; NA]	53/123 (43,1%)	39,23 [32,30; NA]	0,48 [0,31; 0,75] p=0,0013	0,0010
ECOG-PS 1	63/178 (35,4%)	NA [NA; NA]	82/187 (43,9%)	34,40 [25,33; NA]	0,63 [0,45; 0,88] p=0,0070	0,0065
ECOG-PS ≥2	23/63 (36,5%)	NA [36,20; NA]	36/59 (61,0%)	23,52 [16,82; 31,87]	0,60 [0,35; 1,03] p=0,0661	0,0636
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	111/305 (36,4%)	NA [NA; NA]	148/307 (48,2%)	32,30 [26,94; 37,13]	0,61 [0,48; 0,78] p=0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	23/62 (37,1%)	NA [24,90; NA]	0,29 [0,13; 0,65] p=0,0026	0,0015

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Alle						
Alle	83/368 (22,6%)	NA [NA; NA]	135/369 (36,6%)	41,66 [34,50; NA]	0,49 [0,37; 0,64] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	39/189 (20,6%)	NA [NA; NA]	71/195 (36,4%)	41,66 [32,30; NA]	0,45 [0,30; 0,67] p<0,0001	<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
weiblich	44/179 (24,6%)	NA [NA; NA]	64/174 (36,8%)	39,88 [31,87; NA]	0,53 [0,36; 0,78] p=0,0012	0,0010
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
Alter <75 Jahre	45/208 (21,6%)	NA [NA; NA]	80/208 (38,5%)	41,66 [31,41; NA]	0,44 [0,30; 0,63] p<0,0001	<0,0001
Alter ≥75 Jahre	38/160 (23,8%)	NA [NA; NA]	55/161 (34,2%)	39,88 [32,30; NA]	0,56 [0,37; 0,85] p=0,0067	0,0060
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Ethnie						
weiß	76/336 (22,6%)	NA [NA; NA]	119/339 (35,1%)	41,66 [35,09; NA]	0,50 [0,38; 0,67] p<0,0001	<0,0001
andere	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	16/30 (53,3%)	31,24 [14,88; NA]	0,28 [0,10; 0,80] p=0,0178	0,0123
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Region						
Nordamerika	24/101 (23,8%)	NA [NA; NA]	41/102 (40,2%)	35,42 [25,17; 41,66]	0,46 [0,28; 0,77] p=0,0029	0,0023
andere	59/267 (22,1%)	NA [NA; NA]	94/267 (35,2%)	NA [35,09; NA]	0,50 [0,36; 0,69] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	44/206 (21,4%)	NA [NA; NA]	79/227 (34,8%)	41,66 [34,40; NA]	0,49 [0,34; 0,72] p=0,0002	0,0002
≤60 ml/min	39/162 (24,1%)	NA [NA; NA]	56/142 (39,4%)	35,42 [26,94; NA]	0,49 [0,33; 0,75] p=0,0009	0,0007
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	72/335 (21,5%)	NA [NA; NA]	124/340 (36,5%)	41,66 [34,40; NA]	0,46 [0,34; 0,61] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	11/31 (35,5%)	NA [17,35; NA]	11/29 (37,9%)	35,09 [17,25; NA]	0,87 [0,34; 2,21] p=0,7715	0,7713
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: ISS-Stadium						
I	17/98 (17,3%)	NA [NA; NA]	24/103 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,34; 1,21] p=0,1687	0,1654
II	39/163 (23,9%)	NA [NA; NA]	61/156 (39,1%)	36,86 [26,94; NA]	0,45 [0,30; 0,67] p=0,0001	<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
III	27/107 (25,2%)	NA [NA; NA]	50/110 (45,5%)	31,87 [21,49; 41,66]	0,43 [0,27; 0,70] p=0,0006	0,0004
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	58/225 (25,8%)	NA [NA; NA]	75/231 (32,5%)	NA [39,88; NA]	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0352	0,0342
Nicht-IgG	13/74 (17,6%)	NA [NA; NA]	37/76 (48,7%)	26,78 [20,93; NA]	0,31 [0,16; 0,59] p=0,0004	0,0002
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	17/48 (35,4%)	NA [24,94; NA]	21/44 (47,7%)	30,42 [17,08; 35,42]	0,65 [0,33; 1,29] p=0,2174	0,2142
Standardrisiko	54/271 (19,9%)	NA [NA; NA]	105/279 (37,6%)	39,88 [32,30; NA]	0,41 [0,29; 0,56] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	29/127 (22,8%)	NA [NA; NA]	46/123 (37,4%)	41,66 [34,50; NA]	0,48 [0,30; 0,79] p=0,0033	0,0027
ECOG-PS 1	39/178 (21,9%)	NA [NA; NA]	67/187 (35,8%)	39,88 [30,42; NA]	0,47 [0,32; 0,71] p=0,0003	0,0002
ECOG-PS ≥2	15/63 (23,8%)	NA [37,75; NA]	22/59 (37,3%)	31,87 [22,11; NA]	0,60 [0,30; 1,20] p=0,1488	0,1450
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	76/305 (24,9%)	NA [NA; NA]	114/307 (37,1%)	39,88 [33,84; NA]	0,54 [0,41; 0,73] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	21/62 (33,9%)	NA [26,88; NA]	0,23 [0,09; 0,56] p=0,0013	0,0005

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

Morbidität - Ansprechen – RCT**Morbidität - Ansprechrates – RCT**Anhang 4-J Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtansprechrates* - Studie MAIA

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Gesamtansprechrates ORR (≥PR)					
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Alle					
Alle	342/368 (92,9%)	301/369 (81,6%)	3,00 [1,85; 4,86] p<0,0001	1,14 [1,08; 1,21] p<0,0001	11,40% [6,60%; 16,10%] p<0,0001
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	175/189 (92,6%)	157/195 (80,5%)	3,06 [1,58; 5,92] p=0,0008	1,15 [1,06; 1,24] p=0,0006	12,10% [5,40%; 18,80%] p=0,0004
weiblich	167/179 (93,3%)	144/174 (82,8%)	2,83 [1,39; 5,74] p=0,0040	1,13 [1,04; 1,22] p=0,0027	10,50% [3,70%; 17,20%] p=0,0025
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
Alter <75 Jahre	198/208 (95,2%)	170/208 (81,7%)	4,64 [2,20; 9,81] p<0,0001	1,16 [1,08; 1,25] p<0,0001	13,40% [7,50%; 19,30%] p<0,0001
Alter ≥75 Jahre	144/160 (90,0%)	131/161 (81,4%)	2,05 [1,07; 3,92] p=0,0394	1,11 [1,01; 1,21] p=0,0274	8,70% [1,00%; 16,30%] p=0,0262
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Ethnie					
weiß	314/336 (93,5%)	278/339 (82,0%)	3,17 [1,89; 5,32] p<0,0001	1,14 [1,08; 1,21] p<0,0001	11,50% [6,60%; 16,40%] p<0,0001
andere	28/32 (87,5%)	23/30 (76,7%)	1,53 [0,34; 7,02] p=0,8757	1,06 [0,86; 1,31] p=0,6048	5,10% [-13,30%; 23,40%] p=0,5886

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Region					
Nordamerika	91/101 (90,1%)	79/102 (77,5%)	2,63 [1,18; 5,86] p=0,0235	1,16 [1,03; 1,32] p=0,0150	12,60% [2,60%; 22,60%] p=0,0137
andere	251/267 (94,0%)	222/267 (83,1%)	3,22 [1,76; 5,90] p=0,0001	1,13 [1,06; 1,20] p<0,0001	10,90% [5,60%; 16,20%] p<0,0001
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)					
>60 ml/min	196/206 (95,1%)	189/227 (83,3%)	3,99 [1,92; 8,29] p=0,0001	1,14 [1,07; 1,22] p<0,0001	11,90% [6,20%; 17,70%] p<0,0001
≤60 ml/min	146/162 (90,1%)	112/142 (78,9%)	2,37 [1,23; 4,55] p=0,0122	1,14 [1,03; 1,26] p=0,0079	11,00% [2,80%; 19,30%] p=0,0087
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	312/335 (93,1%)	281/340 (82,6%)	2,83 [1,70; 4,71] p<0,0001	1,13 [1,06; 1,19] p<0,0001	10,40% [5,50%; 15,20%] p<0,0001
beeinträchtigt	29/31 (93,5%)	20/29 (69,0%)	7,05 [1,45; 34,30] p=0,0205	1,41 [1,06; 1,86] p=0,0087	27,50% [7,50%; 47,50%] p=0,0070
Gesamtansprechrates - Subgruppe: ISS-Stadium					
I	95/98 (96,9%)	87/103 (84,5%)	5,19 [1,47; 18,27] p=0,0072	1,14 [1,04; 1,25] p=0,0044	11,90% [4,00%; 19,80%] p=0,0033
II	154/163 (94,5%)	128/156 (82,1%)	4,10 [1,79; 9,42] p=0,0004	1,16 [1,07; 1,26] p=0,0003	13,00% [6,00%; 19,90%] p=0,0002
III	93/107 (86,9%)	86/110 (78,2%)	1,83 [0,89; 3,80] p=0,1449	1,11 [0,98; 1,26] p=0,1030	8,60% [-1,50%; 18,70%] p=0,0969
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Myelomtyp					

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
IgG	209/225 (92,9%)	191/231 (82,7%)	2,80 [1,50; 5,24] p=0,0012	1,13 [1,05; 1,21] p=0,0008	10,30% [4,40%; 16,20%] p=0,0007
Nicht-IgG	70/74 (94,6%)	62/76 (81,6%)	2,82 [0,86; 9,24] p=0,1289	1,12 [0,99; 1,26] p=0,0787	9,70% [-0,70%; 20,20%] p=0,0679
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	44/48 (91,7%)	33/44 (75,0%)	3,22 [0,91; 11,37] p=0,1041	1,21 [0,99; 1,47] p=0,0565	15,80% [-0,50%; 32,10%] p=0,0580
Standardrisiko	253/271 (93,4%)	228/279 (81,7%)	3,20 [1,80; 5,69] p<0,0001	1,14 [1,07; 1,21] p<0,0001	11,50% [6,10%; 16,90%] p<0,0001
Gesamtansprechrates - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	126/127 (99,2%)	106/123 (86,2%)	24,38 [2,89; 205,62] p<0,0001	1,15 [1,07; 1,24] p<0,0001	13,30% [6,90%; 19,70%] p<0,0001
ECOG-PS 1	166/178 (93,3%)	146/187 (78,1%)	3,69 [1,88; 7,25] p<0,0001	1,20 [1,09; 1,31] p<0,0001	15,30% [8,10%; 22,40%] p<0,0001
ECOG-PS ≥2	50/63 (79,4%)	49/59 (83,1%)	0,75 [0,30; 1,85] p=0,6789	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5173	-4,70% [-19,20%; 9,80%] p=0,5244
Gesamtansprechrates - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					
EMA-Population	281/305 (92,1%)	252/307 (82,1%)	2,54 [1,52; 4,25] p=0,0003	1,12 [1,05; 1,19] p=0,0002	9,90% [4,70%; 15,20%] p=0,0002
Nicht EMA-Population	61/63 (96,8%)	49/62 (79,0%)	8,00 [1,51; 42,35] p=0,0092	1,21 [1,05; 1,38] p=0,0051	16,40% [5,40%; 27,40%] p=0,0034

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

Morbidität - Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR						
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Alle						
Alle	342/342 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	301/301 (100,0%)	1,05 [1,05; 1,15]	1,23 [1,04; 1,44] p=0,0132	0,0079
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	175/175 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,08]	157/157 (100,0%)	1,02 [1,02; 1,05]	1,08 [0,86; 1,36] p=0,5113	0,4780
weiblich	167/167 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	144/144 (100,0%)	1,17 [1,05; 1,87]	1,39 [1,09; 1,76] p=0,0075	0,0039
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)						
Alter <75 Jahre	198/198 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	170/170 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,15]	1,26 [1,02; 1,56] p=0,0345	0,0226
Alter \geq 75 Jahre	144/144 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,08]	131/131 (100,0%)	1,08 [1,05; 1,81]	1,18 [0,93; 1,51] p=0,1795	0,1531
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Ethnie						
weiß	314/314 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	278/278 (100,0%)	1,05 [1,05; 1,12]	1,25 [1,06; 1,48] p=0,0092	0,0051
andere	28/28 (100,0%)	1,10 [1,05; 1,91]	23/23 (100,0%)	1,08 [1,02; 1,94]	1,32 [0,66; 2,61] p=0,4320	0,4061
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Region						
Nordamerika	91/91 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	79/79 (100,0%)	1,08 [1,02; 1,22]	1,16 [0,84; 1,59] p=0,3594	0,3277
andere	251/251 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	222/222 (100,0%)	1,05 [1,05; 1,15]	1,25 [1,04; 1,51] p=0,0196	0,0121
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)						
>60 ml/min	196/196 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	189/189 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,12]	1,22 [0,98; 1,51] p=0,0719	0,0519

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≤60 ml/min	146/146 (100,0%)	1,03 [1,02; 1,05]	112/112 (100,0%)	1,10 [1,05; 1,87]	1,35 [1,03; 1,76] p=0,0279	0,0186
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	312/312 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	281/281 (100,0%)	1,05 [1,05; 1,12]	1,19 [1,00; 1,40] p=0,0448	0,0315
beeinträchtigt	29/29 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	20/20 (100,0%)	1,86 [0,99; 3,22]	2,72 [1,15; 6,41] p=0,0227	0,0059
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: ISS-Stadium						
I	95/95 (100,0%)	1,08 [1,02; 1,35]	87/87 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,22]	1,10 [0,80; 1,51] p=0,5417	0,5143
II	154/154 (100,0%)	1,03 [1,02; 1,05]	128/128 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,22]	1,32 [1,03; 1,68] p=0,0260	0,0161
III	93/93 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	86/86 (100,0%)	1,08 [1,05; 1,41]	1,16 [0,85; 1,58] p=0,3391	0,3086
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	209/209 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	191/191 (100,0%)	1,15 [1,05; 1,84]	1,29 [1,05; 1,59] p=0,0150	0,0090
Nicht-IgG	70/70 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	62/62 (100,0%)	1,03 [1,02; 1,08]	1,41 [0,95; 2,08] p=0,0868	0,0657
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	44/44 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	33/33 (100,0%)	1,08 [0,99; 1,22]	1,23 [0,71; 2,12] p=0,4663	0,4128
Standardrisiko	253/253 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	228/228 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,12]	1,26 [1,04; 1,52] p=0,0166	0,0100
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	126/126 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,08]	106/106 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,84]	1,38 [1,03; 1,85] p=0,0296	0,0183
ECOG-PS 1	166/166 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,08]	146/146 (100,0%)	1,07 [1,05; 1,81]	1,26 [0,99; 1,61] p=0,0590	0,0440
ECOG-PS ≥2	50/50 (100,0%)	1,02 [1,02; 1,05]	49/49 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,12]	1,21 [0,76; 1,91] p=0,4252	0,3896

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Response Evaluable) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	281/281 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	252/252 (100,0%)	1,05 [1,05; 1,15]	1,24 [1,04; 1,48] p=0,0191	0,0117
Nicht EMA-Population	61/61 (100,0%)	1,05 [1,05; 1,15]	49/49 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,18]	1,20 [0,79; 1,81] p=0,3959	0,3610
Analyse-Population: ITT-Population						
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Alle						
Alle	342/368 (92,9%)	1,05 [1,02; 1,05]	301/369 (81,6%)	1,25 [1,08; 1,87]	1,55 [1,32; 1,82] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	175/189 (92,6%)	1,05 [1,02; 1,08]	157/195 (80,5%)	1,08 [1,05; 1,84]	1,45 [1,15; 1,81] p=0,0015	0,0007
weiblich	167/179 (93,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	144/174 (82,8%)	1,87 [1,15; 1,94]	1,65 [1,30; 2,08] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
Alter <75 Jahre	198/208 (95,2%)	1,05 [1,02; 1,05]	170/208 (81,7%)	1,22 [1,05; 1,91]	1,64 [1,33; 2,03] p<0,0001	<0,0001
Alter ≥75 Jahre	144/160 (90,0%)	1,05 [1,02; 1,12]	131/161 (81,4%)	1,81 [1,05; 1,91]	1,43 [1,12; 1,82] p=0,0044	0,0027
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Ethnie						
weiß	314/336 (93,5%)	1,05 [1,02; 1,05]	278/339 (82,0%)	1,22 [1,08; 1,87]	1,56 [1,32; 1,84] p<0,0001	<0,0001
andere	28/32 (87,5%)	1,12 [1,05; 1,91]	23/30 (76,7%)	1,91 [1,05; 2,17]	1,50 [0,77; 2,91] p=0,2324	0,2112
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Region						
Nordamerika	91/101 (90,1%)	1,05 [1,02; 1,18]	79/102 (77,5%)	1,22 [1,08; 1,91]	1,50 [1,09; 2,05] p=0,0115	0,0077
andere	251/267 (94,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	222/267 (83,1%)	1,41 [1,05; 1,91]	1,57 [1,30; 1,89] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
>60 ml/min	196/206 (95,1%)	1,05 [1,05; 1,08]	189/227 (83,3%)	1,15 [1,05; 1,87]	1,55 [1,25; 1,91] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	146/162 (90,1%)	1,05 [1,02; 1,08]	112/142 (78,9%)	1,87 [1,08; 1,94]	1,63 [1,26; 2,12] p=0,0002	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	312/335 (93,1%)	1,05 [1,05; 1,08]	281/340 (82,6%)	1,18 [1,08; 1,87]	1,44 [1,22; 1,71] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	29/31 (93,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	20/29 (69,0%)	2,89 [1,05; 3,75]	4,02 [1,76; 9,17] p=0,0009	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: ISS-Stadium						
I	95/98 (96,9%)	1,10 [1,05; 1,81]	87/103 (84,5%)	1,12 [1,05; 1,91]	1,36 [1,00; 1,85] p=0,0493	0,0381
II	154/163 (94,5%)	1,05 [1,02; 1,05]	128/156 (82,1%)	1,81 [1,05; 1,91]	1,67 [1,31; 2,13] p<0,0001	<0,0001
III	93/107 (86,9%)	1,05 [1,02; 1,12]	86/110 (78,2%)	1,41 [1,08; 1,94]	1,50 [1,10; 2,04] p=0,0096	0,0062
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	209/225 (92,9%)	1,05 [1,05; 1,08]	191/231 (82,7%)	1,87 [1,18; 1,91]	1,62 [1,31; 1,99] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	70/74 (94,6%)	1,02 [0,99; 1,12]	62/76 (81,6%)	1,08 [1,02; 1,87]	1,76 [1,19; 2,61] p=0,0046	0,0024
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	44/48 (91,7%)	1,05 [0,99; 1,12]	33/44 (75,0%)	1,22 [1,02; 2,83]	1,57 [0,91; 2,69] p=0,1032	0,0727
Standardrisiko	253/271 (93,4%)	1,05 [1,02; 1,05]	228/279 (81,7%)	1,22 [1,05; 1,91]	1,58 [1,31; 1,90] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	126/127 (99,2%)	1,05 [1,02; 1,08]	106/123 (86,2%)	1,26 [1,02; 1,91]	1,74 [1,31; 2,33] p=0,0002	<0,0001
ECOG-PS 1	166/178 (93,3%)	1,05 [1,02; 1,12]	146/187 (78,1%)	1,87 [1,12; 1,94]	1,68 [1,32; 2,13] p<0,0001	<0,0001
ECOG-PS ≥2	50/63 (79,4%)	1,05 [1,02; 1,22]	49/59 (83,1%)	1,08 [1,02; 1,15]	1,13 [0,73; 1,74] p=0,5824	0,5589

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT Based response analysis) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	281/305 (92,1%)	1,05 [1,02; 1,05]	252/307 (82,1%)	1,28 [1,08; 1,87]	1,50 [1,26; 1,79] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	61/63 (96,8%)	1,05 [1,05; 1,15]	49/62 (79,0%)	1,18 [1,05; 2,07]	1,70 [1,12; 2,57] p=0,0123	0,0073

Morbidität - Dauer des Ansprechens – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Alle						
Alle	77/342 (22,5%)	NA [NA; NA]	108/301 (35,9%)	40,67 [35,88; NA]	0,52 [0,39; 0,70] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	36/175 (20,6%)	NA [NA; NA]	55/157 (35,0%)	40,67 [34,66; NA]	0,50 [0,33; 0,77] p=0,0017	0,0014
weiblich	41/167 (24,6%)	NA [NA; NA]	53/144 (36,8%)	37,98 [33,38; NA]	0,55 [0,36; 0,83] p=0,0048	0,0043
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
Alter <75 Jahre	43/198 (21,7%)	NA [NA; NA]	65/170 (38,2%)	40,67 [34,37; NA]	0,48 [0,33; 0,71] p=0,0002	0,0001
Alter ≥75 Jahre	34/144 (23,6%)	NA [NA; NA]	43/131 (32,8%)	NA [37,98; NA]	0,59 [0,37; 0,93] p=0,0230	0,0215
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Ethnie						

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
weiß	71/314 (22,6%)	NA [NA; NA]	96/278 (34,5%)	NA [35,88; NA]	0,54 [0,40; 0,74] p<0,0001	<0,0001
andere	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	12/23 (52,2%)	34,37 [15,38; NA]	0,32 [0,11; 0,94] p=0,0381	0,0301
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Region						
Nordamerika	21/91 (23,1%)	NA [NA; NA]	34/79 (43,0%)	34,37 [25,33; 40,67]	0,43 [0,24; 0,75] p=0,0029	0,0021
andere	56/251 (22,3%)	NA [NA; NA]	74/222 (33,3%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,40; 0,80] p=0,0014	0,0012
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	41/196 (20,9%)	NA [NA; NA]	63/189 (33,3%)	40,67 [40,67; NA]	0,54 [0,36; 0,80] p=0,0021	0,0018
≤60 ml/min	36/146 (24,7%)	NA [NA; NA]	45/112 (40,2%)	37,98 [30,82; NA]	0,53 [0,34; 0,83] p=0,0056	0,0049
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	66/312 (21,2%)	NA [NA; NA]	103/281 (36,7%)	40,67 [34,66; NA]	0,47 [0,34; 0,65] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	11/29 (37,9%)	NA [16,46; NA]	5/20 (25,0%)	NA [18,43; NA]	2,86 [0,76; 10,76] p=0,1204	0,1066
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: ISS-Stadium						
I	16/95 (16,8%)	NA [NA; NA]	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,33; 1,25] p=0,1951	0,1916
II	35/154 (22,7%)	NA [NA; NA]	52/128 (40,6%)	35,88 [28,52; NA]	0,44 [0,28; 0,68] p=0,0002	0,0001
III	26/93 (28,0%)	NA [NA; NA]	36/86 (41,9%)	34,37 [25,33; NA]	0,55 [0,33; 0,92] p=0,0227	0,0207
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	54/209 (25,8%)	NA [NA; NA]	57/191 (29,8%)	NA [37,98; NA]	0,79 [0,54; 1,15] p=0,2135	0,2122
Nicht-IgG	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	32/62 (51,6%)	25,95 [19,35; NA]	0,29 [0,15; 0,57] p=0,0004	0,0002
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Hochrisiko	16/44 (36,4%)	NA [24,90; NA]	17/33 (51,5%)	31,24 [19,19; NA]	0,72 [0,34; 1,54] p=0,4004	0,3985
Standardrisiko	50/253 (19,8%)	NA [NA; NA]	84/228 (36,8%)	40,67 [34,66; NA]	0,42 [0,30; 0,61] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	29/126 (23,0%)	NA [NA; NA]	38/106 (35,8%)	40,67 [34,66; NA]	0,54 [0,32; 0,89] p=0,0169	0,0156
ECOG-PS 1	36/166 (21,7%)	NA [NA; NA]	51/146 (34,9%)	NA [33,38; NA]	0,52 [0,33; 0,81] p=0,0034	0,0029
ECOG-PS ≥2	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	19/49 (38,8%)	34,37 [21,19; NA]	0,54 [0,26; 1,15] p=0,1111	0,1061
Dauer des Ansprechens (Response Evaluable) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	70/281 (24,9%)	NA [NA; NA]	91/252 (36,1%)	40,67 [35,88; NA]	0,58 [0,42; 0,79] p=0,0007	0,0006
Nicht EMA-Population	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	17/49 (34,7%)	NA [25,95; NA]	0,25 [0,10; 0,63] p=0,0032	0,0017

Morbidität - MRD-Negativitätsrate – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* - Studie MAIA

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Alle					
Alle	145/368 (39,4%)	63/369 (17,1%)	3,21 [2,27; 4,54] p<0,0001	2,30 [1,78; 2,97] p<0,0001	22,30% [16,00%; 28,50%] p<0,0001

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	81/189 (42,9%)	37/195 (19,0%)	3,21 [2,02; 5,11] p<0,0001	2,23 [1,60; 3,09] p<0,0001	23,80% [14,80%; 32,70%] p<0,0001
weiblich	64/179 (35,8%)	26/174 (14,9%)	3,31 [1,96; 5,61] p<0,0001	2,43 [1,62; 3,63] p<0,0001	21,20% [12,50%; 30,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
Alter <75 Jahre	88/208 (42,3%)	33/208 (15,9%)	3,95 [2,48; 6,30] p<0,0001	2,66 [1,88; 3,78] p<0,0001	26,40% [18,10%; 34,70%] p<0,0001
Alter ≥75 Jahre	57/160 (35,6%)	30/161 (18,6%)	2,47 [1,47; 4,16] p=0,0009	1,90 [1,30; 2,78] p=0,0006	16,90% [7,40%; 26,30%] p=0,0004
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Ethnie					
weiß	136/336 (40,5%)	62/339 (18,3%)	3,08 [2,16; 4,39] p<0,0001	2,21 [1,71; 2,87] p<0,0001	22,20% [15,60%; 28,80%] p<0,0001
andere	9/32 (28,1%)	1/30 (3,3%)	9,93 [0,72; 136,76] p=0,1400	3,98 [0,75; 21,18] p=0,0630	16,30% [0,60%; 32,00%] p=0,0424
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Region					
Nordamerika	27/101 (26,7%)	9/102 (8,8%)	3,71 [1,64; 8,41] p=0,0017	2,98 [1,48; 5,99] p=0,0011	17,70% [7,50%; 28,00%] p=0,0007
andere	118/267 (44,2%)	54/267 (20,2%)	3,10 [2,12; 4,55] p<0,0001	2,19 [1,66; 2,88] p<0,0001	24,00% [16,30%; 31,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)					
>60 ml/min	87/206 (42,2%)	43/227 (18,9%)	3,15 [2,04; 4,87] p<0,0001	2,24 [1,64; 3,07] p<0,0001	23,50% [15,00%; 32,00%] p<0,0001

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	58/162 (35,8%)	20/142 (14,1%)	3,47 [1,93; 6,23] p<0,0001	2,48 [1,58; 3,88] p<0,0001	21,20% [12,00%; 30,40%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	133/335 (39,7%)	57/340 (16,8%)	3,29 [2,29; 4,73] p<0,0001	2,35 [1,80; 3,08] p<0,0001	22,80% [16,20%; 29,30%] p<0,0001
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	6/29 (20,7%)	1,87 [0,61; 5,77] p=0,3882	1,60 [0,72; 3,59] p=0,2518	14,50% [-10,90%; 39,90%] p=0,2630
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: ISS-Stadium					
I	36/98 (36,7%)	18/103 (17,5%)	2,66 [1,36; 5,18] p=0,0056	2,02 [1,24; 3,30] p=0,0036	18,40% [6,30%; 30,50%] p=0,0029
II	71/163 (43,6%)	28/156 (17,9%)	3,67 [2,19; 6,17] p<0,0001	2,46 [1,69; 3,59] p<0,0001	26,20% [16,50%; 35,90%] p<0,0001
III	38/107 (35,5%)	17/110 (15,5%)	2,87 [1,47; 5,61] p=0,0018	2,24 [1,33; 3,78] p=0,0012	19,00% [7,60%; 30,40%] p=0,0011
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	78/225 (34,7%)	44/231 (19,0%)	2,31 [1,49; 3,57] p=0,0002	1,83 [1,33; 2,51] p=0,0002	15,70% [7,70%; 23,70%] p=0,0001
Nicht-IgG	39/74 (52,7%)	12/76 (15,8%)	5,94 [2,58; 13,69] p<0,0001	3,10 [1,76; 5,48] p<0,0001	34,90% [20,20%; 49,50%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	16/48 (33,3%)	4/44 (9,1%)	4,25 [1,30; 13,93] p=0,0150	3,23 [1,23; 8,51] p=0,0087	24,60% [7,30%; 41,80%] p=0,0052
Standardrisiko	112/271 (41,3%)	51/279 (18,3%)	3,27 [2,20; 4,87] p<0,0001	2,25 [1,70; 2,98] p<0,0001	23,00% [15,70%; 30,30%] p<0,0001

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	56/127 (44,1%)	21/123 (17,1%)	3,69 [2,02; 6,75] p<0,0001	2,52 [1,60; 3,98] p<0,0001	26,00% [14,90%; 37,00%] p<0,0001
ECOG-PS 1	66/178 (37,1%)	28/187 (15,0%)	3,45 [2,05; 5,80] p<0,0001	2,48 [1,68; 3,67] p<0,0001	22,10% [13,40%; 30,90%] p<0,0001
ECOG-PS ≥2	23/63 (36,5%)	14/59 (23,7%)	1,71 [0,75; 3,91] p=0,2914	1,46 [0,81; 2,63] p=0,2105	10,60% [-5,40%; 26,60%] p=0,1955
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					
EMA-Population	117/305 (38,4%)	54/307 (17,6%)	2,99 [2,05; 4,36] p<0,0001	2,19 [1,66; 2,89] p<0,0001	21,00% [14,10%; 27,90%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	28/63 (44,4%)	9/62 (14,5%)	4,28 [1,76; 10,37] p=0,0012	2,81 [1,45; 5,45] p=0,0007	28,10% [12,50%; 43,60%] p=0,0004
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Alle					
Alle	106/368 (28,8%)	34/369 (9,2%)	4,09 [2,67; 6,25] p<0,0001	3,12 [2,18; 4,45] p<0,0001	19,50% [14,10%; 25,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	58/189 (30,7%)	23/195 (11,8%)	3,45 [2,01; 5,93] p<0,0001	2,64 [1,72; 4,07] p<0,0001	19,50% [11,50%; 27,50%] p<0,0001
weiblich	48/179 (26,8%)	11/174 (6,3%)	6,09 [2,94; 12,60] p<0,0001	4,34 [2,33; 8,09] p<0,0001	20,60% [13,30%; 27,90%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
Alter <75 Jahre	68/208 (32,7%)	20/208 (9,6%)	4,63 [2,68; 8,03] p<0,0001	3,40 [2,15; 5,39] p<0,0001	23,10% [15,60%; 30,60%] p<0,0001

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Alter \geq 75 Jahre	38/160 (23,8%)	14/161 (8,7%)	3,37 [1,72; 6,60] p=0,0004	2,71 [1,54; 4,76] p=0,0003	14,90% [7,10%; 22,70%] p=0,0002
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}) - Subgruppe: Ethnie					
weiß	101/336 (30,1%)	33/339 (9,7%)	4,05 [2,63; 6,25] p<0,0001	3,08 [2,14; 4,41] p<0,0001	20,30% [14,50%; 26,10%] p<0,0001
andere	5/32 (15,6%)	1/30 (3,3%)	3,67 [0,17; 79,18] p=0,8889	1,89 [0,39; 9,21] p=0,4615	4,90% [-5,90%; 15,60%] p=0,3763
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}) - Subgruppe: Region					
Nordamerika	22/101 (21,8%)	4/102 (3,9%)	6,79 [2,23; 20,70] p=0,0002	5,42 [1,95; 15,03] p=0,0002	17,60% [8,80%; 26,50%] p<0,0001
andere	84/267 (31,5%)	30/267 (11,2%)	3,67 [2,31; 5,83] p<0,0001	2,81 [1,92; 4,10] p<0,0001	20,20% [13,50%; 27,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)					
>60 ml/min	63/206 (30,6%)	27/227 (11,9%)	3,29 [1,98; 5,44] p<0,0001	2,56 [1,71; 3,86] p<0,0001	18,80% [11,10%; 26,40%] p<0,0001
\leq 60 ml/min	43/162 (26,5%)	7/142 (4,9%)	7,63 [3,17; 18,34] p<0,0001	5,22 [2,45; 11,15] p<0,0001	21,10% [13,60%; 28,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}) - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	99/335 (29,6%)	29/340 (8,5%)	4,63 [2,94; 7,29] p<0,0001	3,44 [2,35; 5,03] p<0,0001	20,90% [15,20%; 26,60%] p<0,0001
beeinträchtigt	7/31 (22,6%)	5/29 (17,2%)	1,06 [0,30; 3,68] p=1,0000	1,05 [0,38; 2,88] p=0,9244	1,00% [-21,50%; 23,50%] p=0,9284
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}) - Subgruppe: ISS-Stadium					

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
I	24/98 (24,5%)	11/103 (10,7%)	2,63 [1,18; 5,88] p=0,0263	2,15 [1,13; 4,09] p=0,0166	12,70% [2,40%; 23,00%] p=0,0153
II	55/163 (33,7%)	15/156 (9,6%)	4,87 [2,61; 9,09] p<0,0001	3,56 [2,10; 6,04] p<0,0001	24,60% [15,90%; 33,20%] p<0,0001
III	27/107 (25,2%)	8/110 (7,3%)	4,58 [1,87; 11,21] p=0,0003	3,73 [1,72; 8,09] p=0,0002	18,90% [9,10%; 28,60%] p=0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	57/225 (25,3%)	24/231 (10,4%)	2,96 [1,75; 5,02] p<0,0001	2,44 [1,57; 3,80] p<0,0001	14,90% [8,00%; 21,80%] p<0,0001
Nicht-IgG	27/74 (36,5%)	6/76 (7,9%)	6,10 [2,39; 15,58] p<0,0001	4,35 [1,96; 9,67] p<0,0001	29,80% [16,10%; 43,50%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	11/48 (22,9%)	1/44 (2,3%)	17,00 [1,72; 168,03] p=0,0058	9,00 [1,39; 58,15] p=0,0033	22,00% [9,00%; 35,00%] p=0,0009
Standardrisiko	85/271 (31,4%)	26/279 (9,3%)	4,74 [2,90; 7,74] p<0,0001	3,39 [2,27; 5,06] p<0,0001	22,30% [15,90%; 28,80%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	42/127 (33,1%)	8/123 (6,5%)	6,99 [3,09; 15,85] p<0,0001	5,03 [2,42; 10,43] p<0,0001	26,40% [16,90%; 35,90%] p<0,0001
ECOG-PS 1	47/178 (26,4%)	15/187 (8,0%)	4,34 [2,29; 8,24] p<0,0001	3,40 [1,96; 5,92] p<0,0001	18,70% [11,10%; 26,30%] p<0,0001
ECOG-PS ≥2	17/63 (27,0%)	11/59 (18,6%)	1,74 [0,70; 4,31] p=0,3387	1,49 [0,77; 2,89] p=0,2416	9,20% [-5,60%; 23,90%] p=0,2223
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	85/305 (27,9%)	29/307 (9,4%)	3,87 [2,43; 6,17] p<0,0001	2,97 [2,02; 4,38] p<0,0001	18,50% [12,60%; 24,50%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	21/63 (33,3%)	5/62 (8,1%)	4,63 [1,64; 13,07] p=0,0025	3,57 [1,46; 8,71] p=0,0016	23,50% [9,30%; 37,60%] p=0,0011
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Alle					
Alle	34/368 (9,2%)	12/369 (3,3%)	2,99 [1,53; 5,86] p=0,0012	2,83 [1,49; 5,37] p=0,0008	6,00% [2,50%; 9,40%] p=0,0008
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	16/189 (8,5%)	6/195 (3,1%)	2,92 [1,14; 7,45] p=0,0279	2,87 [1,15; 7,16] p=0,0166	5,70% [0,90%; 10,60%] p=0,0193
weiblich	18/179 (10,1%)	6/174 (3,4%)	3,47 [1,30; 9,28] p=0,0167	3,08 [1,25; 7,57] p=0,0102	6,90% [1,80%; 12,00%] p=0,0082
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
Alter <75 Jahre	23/208 (11,1%)	7/208 (3,4%)	3,57 [1,49; 8,54] p=0,0038	3,28 [1,44; 7,48] p=0,0024	7,70% [2,80%; 12,60%] p=0,0022
Alter ≥75 Jahre	11/160 (6,9%)	5/161 (3,1%)	2,24 [0,77; 6,53] p=0,2037	2,19 [0,77; 6,19] p=0,1282	3,70% [-1,10%; 8,50%] p=0,1284
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Ethnie					
weiß	33/336 (9,8%)	12/339 (3,5%)	2,88 [1,47; 5,67] p=0,0019	2,71 [1,43; 5,15] p=0,0013	6,20% [2,40%; 9,90%] p=0,0013
andere	1/32 (3,1%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-3,10%; 8,00%] p=0,3933
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Region					

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Nordamerika	8/101 (7,9%)	4/102 (3,9%)	2,05 [0,59; 7,07] p=0,3921	1,96 [0,61; 6,27] p=0,2491	3,80% [-2,60%; 10,30%] p=0,2445
andere	26/267 (9,7%)	8/267 (3,0%)	3,47 [1,55; 7,78] p=0,0020	3,26 [1,50; 7,10] p=0,0014	6,80% [2,70%; 10,90%] p=0,0013
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)					
>60 ml/min	18/206 (8,7%)	11/227 (4,8%)	1,78 [0,83; 3,81] p=0,1824	1,73 [0,85; 3,53] p=0,1278	3,70% [-1,20%; 8,60%] p=0,1355
≤60 ml/min	16/162 (9,9%)	1/142 (0,7%)	14,41 [1,92; 108,21] p=0,0010	13,93 [1,64; 118,16] p=0,0010	8,60% [3,90%; 13,30%] p=0,0003
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	30/335 (9,0%)	10/340 (2,9%)	3,15 [1,52; 6,54] p=0,0018	2,98 [1,48; 6,03] p=0,0013	5,90% [2,30%; 9,40%] p=0,0012
beeinträchtigt	4/31 (12,9%)	2/29 (6,9%)	2,11 [0,34; 12,94] p=0,6587	1,98 [0,43; 8,97] p=0,3791	7,40% [-9,40%; 24,20%] p=0,3871
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: ISS-Stadium					
I	12/98 (12,2%)	6/103 (5,8%)	2,00 [0,71; 5,65] p=0,2810	1,88 [0,73; 4,87] p=0,1839	5,30% [-2,50%; 13,20%] p=0,1837
II	14/163 (8,6%)	5/156 (3,2%)	2,82 [1,01; 7,92] p=0,0642	2,71 [1,00; 7,36] p=0,0390	5,50% [0,30%; 10,70%] p=0,0378
III	8/107 (7,5%)	1/110 (0,9%)	8,46 [1,07; 66,96] p=0,0329	8,06 [1,03; 63,14] p=0,0161	6,60% [1,20%; 12,10%] p=0,0163
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	19/225 (8,4%)	7/231 (3,0%)	2,90 [1,19; 7,09] p=0,0254	2,78 [1,16; 6,64] p=0,0160	5,30% [1,00%; 9,60%] p=0,0148

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

	D-Rd	Rd	D-Rd vs. Rd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	9/74 (12,2%)	4/76 (5,3%)	2,65 [0,76; 9,29] p=0,2014	2,36 [0,78; 7,15] p=0,1159	7,60% [-2,00%; 17,30%] p=0,1216
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	4/48 (8,3%)	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,30% [0,90%; 17,70%] p=0,0298
Standardrisiko	24/271 (8,9%)	10/279 (3,6%)	2,65 [1,25; 5,65] p=0,0130	2,49 [1,23; 5,05] p=0,0083	5,40% [1,40%; 9,50%] p=0,0089
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	15/127 (11,8%)	2/123 (1,6%)	12,12 [2,22; 66,18] p=0,0012	10,88 [1,83; 64,87] p=0,0008	10,90% [4,90%; 17,00%] p=0,0004
ECOG-PS 1	12/178 (6,7%)	8/187 (4,3%)	1,75 [0,69; 4,42] p=0,3366	1,71 [0,70; 4,18] p=0,2342	2,90% [-1,90%; 7,70%] p=0,2344
ECOG-PS ≥2	7/63 (11,1%)	2/59 (3,4%)	4,30 [0,71; 25,96] p=0,1942	3,43 [0,72; 16,47] p=0,1020	7,90% [-1,00%; 16,80%] p=0,0813
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					
EMA-Population	26/305 (8,5%)	11/307 (3,6%)	2,48 [1,21; 5,12] p=0,0162	2,36 [1,19; 4,68] p=0,0108	4,90% [1,10%; 8,70%] p=0,0107
Nicht EMA-Population	8/63 (12,7%)	1/62 (1,6%)	7,60 [0,98; 58,95] p=0,0444	6,78 [0,99; 46,30] p=0,0223	11,00% [1,90%; 20,20%] p=0,0183

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

Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Alle						
Alle	87/368 (23,6%)	NA [NA; NA]	154/369 (41,7%)	39,62 [33,45; NA]	0,45 [0,35; 0,59] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	40/189 (21,2%)	NA [NA; NA]	83/195 (42,6%)	NA [29,34; NA]	0,39 [0,27; 0,58] p<0,0001	<0,0001
weiblich	47/179 (26,3%)	NA [NA; NA]	71/174 (40,8%)	39,62 [32,00; NA]	0,52 [0,36; 0,76] p=0,0006	0,0005
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
Alter <75 Jahre	45/208 (21,6%)	NA [NA; NA]	94/208 (45,2%)	36,07 [30,09; NA]	0,38 [0,27; 0,55] p<0,0001	<0,0001
Alter ≥75 Jahre	42/160 (26,3%)	NA [NA; NA]	60/161 (37,3%)	42,91 [32,00; NA]	0,56 [0,38; 0,84] p=0,0051	0,0045
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Ethnie						
weiß	79/336 (23,5%)	NA [NA; NA]	139/339 (41,0%)	39,62 [33,54; NA]	0,45 [0,34; 0,59] p<0,0001	<0,0001
andere	8/32 (25,0%)	NA [NA; NA]	15/30 (50,0%)	32,49 [17,48; NA]	0,35 [0,13; 0,96] p=0,0413	0,0345
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Region						
Nordamerika	29/101 (28,7%)	NA [41,95; NA]	48/102 (47,1%)	32,46 [24,44; NA]	0,48 [0,30; 0,76] p=0,0020	0,0016
andere	58/267 (21,7%)	NA [NA; NA]	106/267 (39,7%)	NA [34,79; NA]	0,44 [0,32; 0,61] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	46/206 (22,3%)	NA [NA; NA]	96/227 (42,3%)	NA [32,49; NA]	0,42 [0,29; 0,60] p<0,0001	<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≤60 ml/min	41/162 (25,3%)	NA [42,48; NA]	58/142 (40,8%)	39,62 [29,47; NA]	0,50 [0,33; 0,75] p=0,0009	0,0007
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	75/335 (22,4%)	NA [NA; NA]	140/340 (41,2%)	42,91 [32,56; NA]	0,43 [0,32; 0,57] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	NA [18,17; NA]	14/29 (48,3%)	34,66 [17,38; NA]	0,64 [0,28; 1,47] p=0,2963	0,2930
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: ISS-Stadium						
I	17/98 (17,3%)	NA [42,48; NA]	33/103 (32,0%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,26; 0,84] p=0,0115	0,0097
II	39/163 (23,9%)	NA [NA; NA]	65/156 (41,7%)	39,62 [29,21; NA]	0,42 [0,28; 0,63] p<0,0001	<0,0001
III	31/107 (29,0%)	NA [NA; NA]	56/110 (50,9%)	29,47 [18,00; 42,91]	0,46 [0,30; 0,72] p=0,0007	0,0005
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	60/225 (26,7%)	NA [NA; NA]	85/231 (36,8%)	42,91 [37,75; NA]	0,62 [0,44; 0,87] p=0,0052	0,0048
Nicht-IgG	14/74 (18,9%)	NA [NA; NA]	38/76 (50,0%)	29,18 [19,68; NA]	0,32 [0,17; 0,60] p=0,0004	0,0002
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	20/48 (41,7%)	NA [20,73; NA]	21/44 (47,7%)	31,74 [17,71; NA]	0,74 [0,39; 1,43] p=0,3769	0,3754
Standardrisiko	57/271 (21,0%)	NA [NA; NA]	121/279 (43,4%)	37,75 [32,46; NA]	0,38 [0,27; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	24/127 (18,9%)	NA [41,95; NA]	44/123 (35,8%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,24; 0,69] p=0,0008	0,0006
ECOG-PS 1	44/178 (24,7%)	NA [NA; NA]	84/187 (44,9%)	34,66 [29,04; NA]	0,44 [0,30; 0,64] p<0,0001	<0,0001
ECOG-PS ≥2	19/63 (30,2%)	NA [37,72; NA]	26/59 (44,1%)	33,45 [22,57; NA]	0,65 [0,34; 1,22] p=0,1818	0,1789
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
EMA-Population	78/305 (25,6%)	NA [NA; NA]	127/307 (41,4%)	39,62 [32,49; NA]	0,50 [0,38; 0,67] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	27/62 (43,5%)	NA [25,46; NA]	0,26 [0,11; 0,57] p=0,0009	0,0005

Morbidität - EQ-5D VAS – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7								
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alle								
Alle	223/368 (60,6%)	4,96 [4,70; 7,62]	206/369 (55,8%)	5,39 [4,73; 7,62]	1,22 [0,91; 1,64] p=0,2128	1,09 [0,96; 1,23] p=0,1867	4,80% [-2,30%; 11,80%] p=0,1856	0,96 [0,80; 1,17] p=0,7099
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	106/189 (56,1%)	4,80 [4,67; 8,41]	100/195 (51,3%)	7,39 [4,70; 10,19]	1,22 [0,82; 1,83] p=0,3756	1,10 [0,91; 1,32] p=0,3230	5,00% [-5,00%; 15,10%] p=0,3262	0,99 [0,75; 1,32] p=0,9708
weiblich	117/179 (65,4%)	5,13 [4,70; 7,66]	106/174 (60,9%)	4,86 [4,60; 7,49]	1,21 [0,78; 1,88] p=0,4606	1,07 [0,91; 1,26] p=0,3964	4,40% [-5,70%; 14,40%] p=0,3937	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5329
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter <75 Jahre	131/208 (63,0%)	4,80 [4,67; 7,46]	113/208 (54,3%)	4,76 [4,60; 7,49]	1,45 [0,97; 2,17] p=0,0837	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0675	8,70% [-0,60%; 17,90%] p=0,0656	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9962
Alter ≥75 Jahre	92/160 (57,5%)	7,46 [4,67; 10,22]	93/161 (57,8%)	7,46 [4,73; 8,57]	0,99 [0,63; 1,54] p=1,0000	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9523	-0,30% [-11,20%; 10,50%] p=0,9523	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5743
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	206/336 (61,3%)	4,89 [4,70; 7,49]	190/339 (56,0%)	5,29 [4,70; 7,66]	1,26 [0,92; 1,71] p=0,1694	1,10 [0,97; 1,25] p=0,1467	5,50% [-1,90%; 12,90%] p=0,1459	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9522
andere	17/32 (53,1%)	8,41 [4,70; 39,49]	16/30 (53,3%)	7,42 [2,46; 22,24]	0,93 [0,31; 2,82] p=1,0000	0,97 [0,60; 1,58] p=0,9032	-1,60% [-26,90%; 23,70%] p=0,9023	1,05 [0,45; 2,44] p=0,9033
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	50/101 (49,5%)	10,25 [5,13; 27,57]	47/102 (46,1%)	6,70 [4,57; NA]	1,15 [0,66; 1,99] p=0,7326	1,07 [0,81; 1,43] p=0,6305	3,40% [-10,30%; 17,10%] p=0,6279	0,84 [0,56; 1,26] p=0,3995
andere	173/267 (64,8%)	4,73 [4,67; 5,22]	159/267 (59,6%)	5,29 [4,70; 7,66]	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2416	1,09 [0,95; 1,24] p=0,2080	5,30% [-2,90%; 13,50%] p=0,2077	1,00 [0,81; 1,25] p=0,9787
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	127/206 (61,7%)	4,80 [4,67; 7,66]	127/227 (55,9%)	7,39 [4,70; 7,92]	1,30 [0,88; 1,92] p=0,2259	1,11 [0,95; 1,30] p=0,1906	6,20% [-3,00%; 15,40%] p=0,1888	1,02 [0,80; 1,32] p=0,8453

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	96/162 (59,3%)	7,46 [4,70; 8,44]	79/142 (55,6%)	4,76 [4,60; 7,92]	1,12 [0,70; 1,79] p=0,7261	1,05 [0,86; 1,27] p=0,6395	2,60% [-8,30%; 13,50%] p=0,6372	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4486
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	209/335 (62,4%)	4,89 [4,70; 7,66]	190/340 (55,9%)	5,29 [4,70; 7,62]	1,30 [0,96; 1,78] p=0,1096	1,11 [0,98; 1,26] p=0,0935	6,30% [-1,00%; 13,60%] p=0,0926	0,97 [0,80; 1,19] p=0,7963
beeinträchtigt	14/31 (45,2%)	5,13 [1,94; NA]	16/29 (55,2%)	7,39 [1,97; 28,68]	0,72 [0,25; 2,09] p=0,7421	0,84 [0,49; 1,46] p=0,5584	-8,20% [-34,50%; 18,00%] p=0,5384	0,88 [0,38; 2,03] p=0,7716
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	66/98 (67,3%)	4,73 [2,14; 10,41]	49/103 (47,6%)	10,25 [7,42; NA]	2,49 [1,36; 4,56] p=0,0044	1,44 [1,13; 1,83] p=0,0029	20,60% [7,50%; 33,70%] p=0,0021	1,44 [0,99; 2,11] p=0,0567
II	95/163 (58,3%)	7,62 [4,80; 10,25]	93/156 (59,6%)	4,86 [4,63; 7,59]	0,97 [0,62; 1,53] p=0,9890	0,99 [0,82; 1,18] p=0,8976	-0,70% [-11,40%; 10,00%] p=0,8971	0,82 [0,61; 1,10] p=0,1852
III	62/107 (57,9%)	4,70 [1,97; 7,42]	64/110 (58,2%)	4,67 [2,10; 5,29]	0,95 [0,55; 1,65] p=0,9774	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8673	-1,10% [-14,40%; 12,10%] p=0,8669	0,87 [0,60; 1,24] p=0,4325
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	134/225 (59,6%)	7,42 [4,73; 8,51]	130/231 (56,3%)	7,42 [4,73; 7,92]	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5695	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5067	3,10% [-6,00%; 12,20%] p=0,5078	0,98 [0,77; 1,26] p=0,8821

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	48/74 (64,9%)	4,70 [4,63; 7,46]	40/76 (52,6%)	7,39 [2,10; 22,24]	1,74 [0,87; 3,47] p=0,1580	1,25 [0,95; 1,65] p=0,1148	13,50% [-2,90%; 30,00%] p=0,1071	1,21 [0,77; 1,91] p=0,4089
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	26/48 (54,2%)	7,46 [4,70; 15,80]	25/44 (56,8%)	4,80 [2,00; 28,95]	0,70 [0,30; 1,62] p=0,5327	0,85 [0,59; 1,23] p=0,4041	-9,50% [-31,50%; 12,50%] p=0,3957	0,71 [0,38; 1,34] p=0,2970
Standardrisiko	163/271 (60,1%)	4,96 [4,70; 7,98]	155/279 (55,6%)	4,89 [4,70; 7,59]	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2564	1,09 [0,95; 1,26] p=0,2221	5,10% [-3,10%; 13,30%] p=0,2199	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6866
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	64/127 (50,4%)	16,23 [7,46; 39,49]	56/123 (45,5%)	28,95 [7,69; NA]	1,19 [0,71; 1,97] p=0,5994	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5140	4,20% [-8,40%; 16,80%] p=0,5108	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7521
ECOG-PS 1	115/178 (64,6%)	4,70 [2,07; 7,66]	114/187 (61,0%)	4,73 [4,60; 6,70]	1,19 [0,77; 1,83] p=0,5076	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4398	3,90% [-6,00%; 13,90%] p=0,4385	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7099
ECOG-PS ≥2	44/63 (69,8%)	2,12 [1,97; 4,70]	36/59 (61,0%)	2,73 [1,97; 7,39]	1,41 [0,67; 2,98] p=0,4667	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3570	8,00% [-9,50%; 25,50%] p=0,3686	1,07 [0,64; 1,78] p=0,7945
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	183/305 (60,0%)	4,89 [4,70; 7,66]	174/307 (56,7%)	5,39 [4,73; 7,79]	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3716	1,07 [0,94; 1,22] p=0,3294	3,90% [-3,90%; 11,60%] p=0,3278	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9490

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	40/63 (63,5%)	7,42 [2,14; 15,93]	32/62 (51,6%)	4,70 [2,00; 10,32]	1,71 [0,80; 3,65] p=0,2404	1,24 [0,91; 1,68] p=0,1746	12,10% [-4,90%; 29,00%] p=0,1630	0,94 [0,57; 1,53] p=0,7969
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10								
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	204/368 (55,4%)	7,69 [5,03; 10,19]	190/369 (51,5%)	7,59 [4,89; 10,19]	1,18 [0,88; 1,58] p=0,3134	1,08 [0,94; 1,23] p=0,2792	3,90% [-3,20%; 11,00%] p=0,2783	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6938
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	94/189 (49,7%)	8,05 [4,80; 27,11]	89/195 (45,6%)	10,15 [4,86; 19,45]	1,18 [0,79; 1,77] p=0,4871	1,09 [0,88; 1,34] p=0,4251	4,10% [-5,90%; 14,00%] p=0,4249	0,96 [0,72; 1,29] p=0,8057
weiblich	110/179 (61,5%)	7,46 [4,80; 8,44]	101/174 (58,0%)	7,39 [4,73; 7,98]	1,13 [0,74; 1,74] p=0,6458	1,05 [0,88; 1,25] p=0,5697	3,00% [-7,30%; 13,20%] p=0,5700	0,94 [0,71; 1,23] p=0,6371
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	120/208 (57,7%)	7,46 [4,73; 10,19]	103/208 (49,5%)	7,39 [4,70; 10,32]	1,41 [0,95; 2,10] p=0,1069	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0873	8,20% [-1,10%; 17,50%] p=0,0856	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9232
Alter ≥75 Jahre	84/160 (52,5%)	8,02 [4,89; 21,42]	87/161 (54,0%)	7,88 [5,29; 10,22]	0,94 [0,60; 1,46] p=0,8619	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7752	-1,60% [-12,50%; 9,30%] p=0,7746	0,90 [0,66; 1,21] p=0,4782
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	190/336 (56,5%)	7,66 [4,96; 8,51]	175/339 (51,6%)	7,59 [4,86; 10,19]	1,24 [0,91; 1,68] p=0,1964	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1711	5,20% [-2,20%; 12,70%] p=0,1705	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9203
andere	14/32 (43,8%)	27,11 [4,70; NA]	15/30 (50,0%)	7,79 [3,09; 22,24]	0,69 [0,20; 2,41] p=0,7904	0,85 [0,50; 1,47] p=0,5649	-6,80% [-29,60%; 15,90%] p=0,5555	1,01 [0,41; 2,49] p=0,9819
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nordamerika	41/101 (40,6%)	27,57 [8,08; NA]	43/102 (42,2%)	10,15 [4,73; NA]	0,94 [0,53; 1,64] p=0,9315	0,96 [0,70; 1,33] p=0,8194	-1,60% [-15,10%; 11,90%] p=0,8187	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2191
andere	163/267 (61,0%)	5,13 [4,70; 7,66]	147/267 (55,1%)	7,42 [4,86; 8,57]	1,28 [0,91; 1,81] p=0,1854	1,11 [0,96; 1,28] p=0,1584	6,00% [-2,30%; 14,40%] p=0,1572	1,02 [0,82; 1,28] p=0,8509
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	117/206 (56,8%)	7,66 [4,80; 10,22]	118/227 (52,0%)	7,62 [5,39; 10,22]	1,25 [0,85; 1,84] p=0,3050	1,10 [0,93; 1,31] p=0,2615	5,40% [-3,90%; 14,60%] p=0,2584	1,03 [0,80; 1,34] p=0,7996
≤60 ml/min	87/162 (53,7%)	7,85 [5,13; 15,74]	72/142 (50,7%)	7,39 [4,73; 10,25]	1,08 [0,68; 1,72] p=0,8398	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7486	1,80% [-9,20%; 12,80%] p=0,7482	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4431
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	192/335 (57,3%)	7,66 [4,96; 10,19]	175/340 (51,5%)	7,59 [4,86; 10,15]	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1616	1,11 [0,97; 1,27] p=0,1398	5,60% [-1,80%; 13,10%] p=0,1391	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7965
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	7,85 [1,94; NA]	15/29 (51,7%)	7,88 [1,97; 28,95]	0,64 [0,22; 1,88] p=0,6000	0,78 [0,43; 1,43] p=0,4316	-10,70% [-36,50%; 15,20%] p=0,4186	0,96 [0,41; 2,26] p=0,9178
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	59/98 (60,2%)	7,72 [4,70; 27,11]	46/103 (44,7%)	15,67 [7,46; NA]	2,12 [1,17; 3,83] p=0,0187	1,39 [1,07; 1,82] p=0,0129	17,40% [4,00%; 30,70%] p=0,0107	1,34 [0,90; 1,98] p=0,1454
II	87/163 (53,4%)	8,08 [7,46; 21,26]	87/156 (55,8%)	7,39 [4,70; 10,19]	0,93 [0,59; 1,45] p=0,8269	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7398	-1,80% [-12,70%; 9,00%] p=0,7390	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1553
III	58/107 (54,2%)	4,83 [2,07; 7,92]	57/110 (51,8%)	4,73 [3,29; 7,66]	1,05 [0,61; 1,81] p=0,9747	1,02 [0,80; 1,31] p=0,8654	1,20% [-12,10%; 14,40%] p=0,8644	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7007
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	124/225 (55,1%)	7,72 [5,13; 15,74]	120/231 (51,9%)	7,66 [4,86; 10,19]	1,12 [0,77; 1,63] p=0,6075	1,05 [0,89; 1,25] p=0,5429	2,80% [-6,30%; 12,00%] p=0,5447	0,99 [0,76; 1,27] p=0,9170

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	44/74 (59,5%)	4,89 [4,67; 10,41]	38/76 (50,0%)	7,98 [4,63; 28,68]	1,55 [0,79; 3,03] p=0,2624	1,22 [0,90; 1,65] p=0,1976	11,00% [-5,80%; 27,80%] p=0,1978	1,20 [0,75; 1,93] p=0,4523
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	26/48 (54,2%)	7,66 [4,70; 16,23]	23/44 (52,3%)	7,46 [2,00; NA]	0,86 [0,37; 2,00] p=0,8870	0,93 [0,63; 1,37] p=0,7198	-4,00% [-25,80%; 17,70%] p=0,7170	0,85 [0,44; 1,62] p=0,6136
Standardrisiko	145/271 (53,5%)	8,05 [5,22; 11,11]	144/279 (51,6%)	7,39 [4,76; 10,15]	1,11 [0,79; 1,56] p=0,6227	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5630	2,40% [-5,80%; 10,70%] p=0,5618	0,90 [0,71; 1,13] p=0,3636
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	53/127 (41,7%)	NA [16,23; NA]	48/123 (39,0%)	NA [10,25; NA]	1,10 [0,65; 1,84] p=0,8302	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7294	2,20% [-10,20%; 14,50%] p=0,7290	0,97 [0,64; 1,45] p=0,8676
ECOG-PS 1	108/178 (60,7%)	4,86 [4,67; 8,02]	107/187 (57,2%)	4,86 [4,67; 7,59]	1,16 [0,76; 1,77] p=0,5725	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5015	3,50% [-6,70%; 13,60%] p=0,5004	0,94 [0,72; 1,24] p=0,6718
ECOG-PS ≥2	43/63 (68,3%)	4,63 [1,97; 4,73]	35/59 (59,3%)	4,67 [2,00; 7,42]	1,39 [0,66; 2,92] p=0,4927	1,13 [0,85; 1,50] p=0,3797	7,70% [-9,90%; 25,30%] p=0,3914	1,10 [0,66; 1,84] p=0,7175
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	167/305 (54,8%)	7,66 [4,89; 8,51]	161/307 (52,4%)	7,59 [4,86; 10,19]	1,13 [0,82; 1,56] p=0,5183	1,06 [0,91; 1,22] p=0,4669	2,90% [-4,90%; 10,70%] p=0,4659	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9551
Nicht EMA-Population	37/63 (58,7%)	10,22 [4,70; 27,11]	29/62 (46,8%)	7,46 [3,09; 28,68]	1,66 [0,79; 3,50] p=0,2602	1,26 [0,89; 1,77] p=0,1916	11,80% [-5,40%; 29,10%] p=0,1783	0,96 [0,58; 1,61] p=0,8819
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7								
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alle								
Alle	183/368 (49,7%)	17,41 [10,15; 26,94]	184/369 (49,9%)	10,28 [7,52; 17,02]	0,99 [0,74; 1,33] p=1,0000	1,00 [0,86; 1,15] p=0,9562	-0,20% [-7,20%; 6,80%] p=0,9560	0,83 [0,67; 1,02] p=0,0762

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	98/189 (51,9%)	15,80 [7,49; 23,03]	101/195 (51,8%)	7,56 [4,89; 15,70]	0,97 [0,64; 1,46] p=0,9516	0,98 [0,82; 1,19] p=0,8678	-0,80% [-10,50%; 8,90%] p=0,8669	0,80 [0,60; 1,06] p=0,1279
weiblich	85/179 (47,5%)	26,48 [7,82; NA]	83/174 (47,7%)	15,70 [9,27; 32,23]	1,01 [0,66; 1,56] p=1,0000	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9588	0,30% [-9,90%; 10,40%] p=0,9586	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4178
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	97/208 (46,6%)	22,60 [10,61; NA]	103/208 (49,5%)	10,12 [7,42; 17,02]	0,88 [0,60; 1,31] p=0,6053	0,94 [0,77; 1,14] p=0,5378	-3,00% [-12,40%; 6,40%] p=0,5356	0,72 [0,54; 0,95] p=0,0196
Alter ≥75 Jahre	86/160 (53,8%)	8,12 [5,13; 23,03]	81/161 (50,3%)	10,45 [5,03; 24,31]	1,15 [0,74; 1,81] p=0,6111	1,07 [0,87; 1,31] p=0,5338	3,40% [-7,20%; 14,00%] p=0,5312	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9445
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	165/336 (49,1%)	21,22 [10,22; 27,17]	169/339 (49,9%)	10,41 [7,42; 21,22]	0,96 [0,70; 1,30] p=0,8373	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7769	-1,10% [-8,50%; 6,30%] p=0,7758	0,80 [0,64; 0,99] p=0,0429
andere	18/32 (56,3%)	7,56 [2,17; 38,44]	15/30 (50,0%)	9,27 [2,46; NA]	0,79 [0,21; 2,95] p=0,9883	0,93 [0,64; 1,37] p=0,7354	-3,80% [-25,00%; 17,50%] p=0,7281	0,73 [0,33; 1,66] p=0,4593
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	53/101 (52,5%)	10,45 [4,83; 23,03]	47/102 (46,1%)	10,19 [5,16; 21,26]	1,33 [0,73; 2,41] p=0,4393	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3569	6,10% [-6,70%; 18,80%] p=0,3504	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7699
andere	130/267 (48,7%)	21,55 [10,22; 33,02]	137/267 (51,3%)	10,41 [7,23; 21,85]	0,90 [0,64; 1,27] p=0,6078	0,95 [0,80; 1,12] p=0,5487	-2,60% [-11,00%; 5,80%] p=0,5472	0,79 [0,62; 1,01] p=0,0577
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	104/206 (50,5%)	16,07 [10,15; 26,94]	119/227 (52,4%)	9,27 [4,89; 15,70]	0,91 [0,62; 1,34] p=0,7155	0,96 [0,80; 1,15] p=0,6442	-2,20% [-11,60%; 7,20%] p=0,6427	0,75 [0,57; 0,98] p=0,0354

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	79/162 (48,8%)	21,32 [7,46; 33,02]	65/142 (45,8%)	21,26 [7,56; 30,09]	1,10 [0,69; 1,76] p=0,7755	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6856	2,30% [-8,60%; 13,10%] p=0,6855	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7230
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	167/335 (49,9%)	18,99 [10,15; 28,19]	168/340 (49,4%)	10,45 [7,52; 21,22]	1,00 [0,74; 1,37] p=1,0000	1,00 [0,86; 1,16] p=0,9795	0,10% [-7,20%; 7,40%] p=0,9795	0,81 [0,65; 1,00] p=0,0502
beeinträchtigt	15/31 (48,4%)	15,80 [3,06; 23,03]	16/29 (55,2%)	8,48 [1,97; 39,33]	0,79 [0,29; 2,15] p=0,8258	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6259	-6,60% [-34,60%; 21,40%] p=0,6434	0,92 [0,41; 2,08] p=0,8357
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	57/98 (58,2%)	15,64 [7,46; 38,44]	66/103 (64,1%)	4,70 [4,60; 10,45]	0,75 [0,42; 1,35] p=0,4179	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3390	-6,60% [-20,00%; 6,80%] p=0,3364	0,64 [0,45; 0,93] p=0,0181
II	86/163 (52,8%)	10,15 [6,83; 24,34]	80/156 (51,3%)	10,41 [7,36; 24,31]	1,03 [0,66; 1,60] p=0,9856	1,01 [0,82; 1,26] p=0,8974	0,70% [-10,30%; 11,80%] p=0,8966	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6744
III	40/107 (37,4%)	28,19 [18,99; NA]	38/110 (34,5%)	29,73 [9,27; NA]	1,02 [0,58; 1,81] p=1,0000	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9338	0,50% [-12,20%; 13,30%] p=0,9336	0,99 [0,62; 1,57] p=0,9538
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	112/225 (49,8%)	10,45 [7,46; 26,78]	117/231 (50,6%)	9,27 [5,55; 17,02]	1,00 [0,68; 1,47] p=1,0000	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9979	0,00% [-8,90%; 8,80%] p=0,9979	0,89 [0,68; 1,15] p=0,3674
Nicht-IgG	38/74 (51,4%)	27,43 [10,25; 38,44]	39/76 (51,3%)	10,45 [4,76; 21,85]	1,04 [0,53; 2,01] p=1,0000	1,02 [0,74; 1,39] p=0,9177	0,90% [-16,00%; 17,80%] p=0,9176	0,57 [0,34; 0,94] p=0,0294
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	24/48 (50,0%)	9,89 [2,07; 33,02]	20/44 (45,5%)	8,38 [4,67; NA]	1,33 [0,58; 3,05] p=0,6453	1,18 [0,73; 1,92] p=0,5018	7,50% [-14,60%; 29,60%] p=0,5066	1,12 [0,56; 2,21] p=0,7524
Standardrisiko	140/271 (51,7%)	17,41 [8,25; 26,78]	141/279 (50,5%)	10,48 [7,56; 21,26]	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9764	1,01 [0,86; 1,19] p=0,9075	0,50% [-7,70%; 8,70%] p=0,9073	0,85 [0,67; 1,08] p=0,1772

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	86/127 (67,7%)	7,33 [4,70; 10,22]	82/123 (66,7%)	5,58 [4,70; 10,45]	1,17 [0,67; 2,03] p=0,6878	1,05 [0,88; 1,25] p=0,5891	3,20% [-8,30%; 14,80%] p=0,5837	1,00 [0,73; 1,38] p=0,9750
ECOG-PS 1	85/178 (47,8%)	26,48 [10,25; 33,54]	83/187 (44,4%)	15,90 [7,56; 24,31]	1,12 [0,73; 1,72] p=0,6685	1,06 [0,85; 1,33] p=0,5921	2,80% [-7,40%; 12,90%] p=0,5908	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2332
ECOG-PS ≥2	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	19/59 (32,2%)	39,33 [9,96; 39,62]	0,48 [0,20; 1,14] p=0,1409	0,58 [0,31; 1,11] p=0,0934	-13,40% [-29,00%; 2,10%] p=0,0911	0,56 [0,25; 1,25] p=0,1543
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	150/305 (49,2%)	18,17 [7,82; 27,17]	151/307 (49,2%)	10,48 [7,42; 21,26]	0,97 [0,70; 1,35] p=0,9325	0,99 [0,84; 1,15] p=0,8667	-0,70% [-8,40%; 7,00%] p=0,8659	0,86 [0,68; 1,08] p=0,1975
Nicht EMA-Population	33/63 (52,4%)	16,07 [7,46; NA]	33/62 (53,2%)	8,38 [4,70; 21,85]	0,96 [0,46; 1,99] p=1,0000	0,98 [0,70; 1,37] p=0,9076	-1,10% [-18,60%; 16,50%] p=0,9064	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0759
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10								
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	173/368 (47,0%)	22,60 [15,70; 33,02]	171/369 (46,3%)	15,70 [9,27; 24,31]	1,03 [0,76; 1,38] p=0,9289	1,01 [0,87; 1,18] p=0,8695	0,60% [-6,40%; 7,60%] p=0,8688	0,85 [0,68; 1,05] p=0,1260
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	94/189 (49,7%)	18,17 [10,15; 28,19]	98/195 (50,3%)	8,38 [5,19; 15,90]	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8771	0,97 [0,80; 1,19] p=0,7955	-1,30% [-11,10%; 8,50%] p=0,7943	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0904
weiblich	79/179 (44,1%)	27,43 [15,64; NA]	73/174 (42,0%)	27,17 [10,78; 33,48]	1,13 [0,73; 1,75] p=0,6568	1,07 [0,84; 1,35] p=0,5786	2,90% [-7,20%; 12,90%] p=0,5777	0,96 [0,69; 1,33] p=0,7909
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter <75 Jahre	91/208 (43,8%)	26,97 [16,07; NA]	93/208 (44,7%)	15,70 [8,48; 28,09]	0,96 [0,64; 1,42] p=0,9022	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8239	-1,10% [-10,50%; 8,30%] p=0,8228	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0612
Alter ≥75 Jahre	82/160 (51,2%)	16,07 [7,49; 27,43]	78/161 (48,4%)	15,61 [5,55; 26,97]	1,12 [0,72; 1,76] p=0,6957	1,06 [0,85; 1,31] p=0,6136	2,80% [-7,90%; 13,40%] p=0,6120	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8174
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	156/336 (46,4%)	23,03 [15,80; 33,54]	157/339 (46,3%)	15,70 [9,96; 26,02]	1,00 [0,73; 1,36] p=1,0000	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9816	-0,10% [-7,50%; 7,30%] p=0,9816	0,82 [0,66; 1,03] p=0,0921
andere	17/32 (53,1%)	10,15 [4,67; 38,44]	14/30 (46,7%)	9,27 [3,12; NA]	0,82 [0,23; 2,90] p=1,0000	0,94 [0,62; 1,42] p=0,7686	-3,40% [-25,70%; 18,80%] p=0,7610	0,62 [0,27; 1,45] p=0,2721
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	45/101 (44,6%)	18,17 [7,49; NA]	44/102 (43,1%)	13,18 [7,36; 32,23]	1,05 [0,59; 1,90] p=0,9814	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8636	1,10% [-11,70%; 14,00%] p=0,8623	0,84 [0,55; 1,28] p=0,4182
andere	128/267 (47,9%)	22,60 [15,70; 33,02]	127/267 (47,6%)	15,70 [8,38; 27,17]	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9980	1,01 [0,85; 1,20] p=0,9285	0,40% [-8,00%; 8,80%] p=0,9282	0,85 [0,66; 1,09] p=0,1940
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	100/206 (48,5%)	21,22 [10,22; 35,28]	108/227 (47,6%)	10,68 [7,82; 21,22]	1,04 [0,71; 1,52] p=0,9264	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8498	0,90% [-8,50%; 10,30%] p=0,8492	0,82 [0,62; 1,08] p=0,1523
≤60 ml/min	73/162 (45,1%)	26,97 [10,32; NA]	63/142 (44,4%)	22,14 [7,56; 32,26]	1,01 [0,63; 1,62] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9739	0,20% [-10,70%; 11,00%] p=0,9738	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5407
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	157/335 (46,9%)	24,34 [15,80; 35,28]	156/340 (45,9%)	15,70 [9,27; 26,02]	1,03 [0,75; 1,40] p=0,9222	1,01 [0,87; 1,19] p=0,8598	0,70% [-6,70%; 8,00%] p=0,8593	0,82 [0,66; 1,02] p=0,0816
beeinträchtigt	15/31 (48,4%)	15,80 [3,06; 23,03]	15/29 (51,7%)	9,96 [2,33; 39,33]	0,87 [0,32; 2,35] p=0,9865	0,93 [0,55; 1,56] p=0,7778	-3,90% [-32,20%; 24,40%] p=0,7879	0,98 [0,43; 2,26] p=0,9664

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	52/98 (53,1%)	21,68 [10,15; NA]	60/103 (58,3%)	7,39 [4,70; 15,70]	0,78 [0,44; 1,40] p=0,5008	0,90 [0,70; 1,15] p=0,4134	-5,70% [-19,30%; 7,80%] p=0,4088	0,66 [0,45; 0,96] p=0,0323
II	82/163 (50,3%)	16,07 [7,49; 32,26]	74/156 (47,4%)	15,90 [8,64; 27,93]	1,09 [0,70; 1,68] p=0,7960	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7122	2,10% [-9,00%; 13,20%] p=0,7108	0,94 [0,68; 1,29] p=0,6931
III	39/107 (36,4%)	33,54 [18,99; NA]	37/110 (33,6%)	29,73 [7,85; NA]	1,02 [0,57; 1,81] p=1,0000	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9471	0,40% [-12,20%; 13,00%] p=0,9471	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9554
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	106/225 (47,1%)	16,07 [8,25; 33,54]	109/231 (47,2%)	15,61 [8,38; 26,97]	1,03 [0,70; 1,51] p=0,9484	1,02 [0,84; 1,22] p=0,8713	0,70% [-8,20%; 9,60%] p=0,8705	0,92 [0,70; 1,21] p=0,5378
Nicht-IgG	37/74 (50,0%)	27,43 [10,88; 38,44]	35/76 (46,1%)	10,48 [4,93; 29,73]	1,25 [0,64; 2,41] p=0,6290	1,12 [0,80; 1,58] p=0,5154	5,60% [-11,40%; 22,60%] p=0,5149	0,65 [0,39; 1,10] p=0,1086
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/48 (45,8%)	23,20 [4,70; NA]	19/44 (43,2%)	10,19 [4,89; NA]	1,30 [0,56; 3,03] p=0,6941	1,17 [0,71; 1,95] p=0,5443	6,80% [-15,10%; 28,60%] p=0,5434	1,13 [0,56; 2,28] p=0,7442
Standardrisiko	133/271 (49,1%)	21,52 [10,45; 32,20]	129/279 (46,2%)	15,90 [10,12; 27,17]	1,10 [0,78; 1,54] p=0,6574	1,05 [0,88; 1,25] p=0,5963	2,20% [-6,00%; 10,40%] p=0,5949	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3419
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	81/127 (63,8%)	8,12 [5,16; 16,46]	76/123 (61,8%)	7,52 [4,70; 10,48]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,5300	1,08 [0,89; 1,30] p=0,4451	4,70% [-7,10%; 16,40%] p=0,4379	1,00 [0,72; 1,38] p=0,9791
ECOG-PS 1	80/178 (44,9%)	26,94 [15,70; 38,44]	77/187 (41,2%)	21,22 [10,12; 27,17]	1,15 [0,75; 1,76] p=0,6051	1,08 [0,85; 1,37] p=0,5324	3,20% [-6,90%; 13,40%] p=0,5288	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3045
ECOG-PS ≥2	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	18/59 (30,5%)	39,33 [10,78; 39,62]	0,53 [0,22; 1,25] p=0,2097	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1432	-11,60% [-27,00%; 3,80%] p=0,1407	0,59 [0,26; 1,34] p=0,2091

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	141/305 (46,2%)	22,60 [10,88; 33,54]	140/307 (45,6%)	15,90 [10,19; 27,17]	1,00 [0,72; 1,39] p=1,0000	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9985	0,00% [-7,70%; 7,70%] p=0,9985	0,88 [0,69; 1,11] p=0,2865
Nicht EMA-Population	32/63 (50,8%)	22,60 [10,15; NA]	31/62 (50,0%)	8,48 [4,76; 22,96]	1,06 [0,51; 2,18] p=1,0000	1,03 [0,72; 1,47] p=0,8843	1,30% [-16,40%; 19,10%] p=0,8826	0,64 [0,38; 1,07] p=0,0890

Morbidität - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung um \geq MCID 10 Punkte* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10								
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	241/368 (65,5%)	2,46 [2,07; 4,70]	221/369 (59,9%)	4,57 [2,30; 4,70]	1,27 [0,94; 1,73] p=0,1353	1,09 [0,98; 1,22] p=0,1166	5,50% [-1,40%; 12,40%] p=0,1151	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9446
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	119/189 (63,0%)	2,86 [2,07; 4,73]	106/195 (54,4%)	4,67 [2,46; 4,89]	1,45 [0,95; 2,21] p=0,1037	1,16 [0,98; 1,36] p=0,0837	8,60% [-1,00%; 18,30%] p=0,0797	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5712
weiblich	122/179 (68,2%)	2,43 [2,00; 4,70]	115/174 (66,1%)	2,83 [2,07; 4,70]	1,12 [0,71; 1,75] p=0,7150	1,04 [0,90; 1,20] p=0,6318	2,40% [-7,40%; 12,20%] p=0,6310	1,02 [0,79; 1,33] p=0,8602

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	146/208 (70,2%)	2,30 [2,00; 4,67]	126/208 (60,6%)	2,99 [2,07; 4,70]	1,55 [1,02; 2,34] p=0,0490	1,16 [1,01; 1,33] p=0,0385	9,50% [0,60%; 18,50%] p=0,0370	1,05 [0,82; 1,33] p=0,7124
Alter \geq 75 Jahre	95/160 (59,4%)	4,67 [2,33; 4,99]	95/161 (59,0%)	4,63 [2,56; 5,39]	1,02 [0,65; 1,59] p=1,0000	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9454	0,40% [-10,30%; 11,10%] p=0,9452	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7378
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	222/336 (66,1%)	2,66 [2,14; 4,70]	207/339 (61,1%)	3,02 [2,14; 4,67]	1,25 [0,91; 1,71] p=0,1980	1,08 [0,97; 1,21] p=0,1717	5,00% [-2,20%; 12,20%] p=0,1712	0,97 [0,80; 1,17] p=0,7535
andere	19/32 (59,4%)	2,07 [1,97; 10,38]	14/30 (46,7%)	7,79 [3,12; NA]	1,28 [0,41; 4,01] p=0,8809	1,11 [0,66; 1,88] p=0,6615	5,40% [-19,20%; 29,90%] p=0,6681	2,39 [0,97; 5,84] p=0,0567
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	52/101 (51,5%)	4,67 [2,07; 11,11]	56/102 (54,9%)	4,67 [2,14; 4,93]	0,86 [0,49; 1,51] p=0,7085	0,93 [0,72; 1,21] p=0,6075	-3,60% [-17,20%; 10,00%] p=0,6034	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4852
andere	189/267 (70,8%)	2,37 [2,04; 4,67]	165/267 (61,8%)	3,12 [2,14; 4,70]	1,50 [1,05; 2,16] p=0,0339	1,15 [1,02; 1,29] p=0,0271	9,00% [1,10%; 17,00%] p=0,0262	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6455
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	142/206 (68,9%)	2,33 [2,00; 4,67]	143/227 (63,0%)	4,63 [2,10; 4,73]	1,28 [0,85; 1,91] p=0,2784	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2360	5,40% [-3,50%; 14,40%] p=0,2333	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9930
\leq 60 ml/min	99/162 (61,1%)	4,63 [2,20; 4,93]	78/142 (54,9%)	4,50 [2,14; 4,83]	1,25 [0,79; 1,98] p=0,4018	1,10 [0,90; 1,34] p=0,3398	5,40% [-5,70%; 16,60%] p=0,3414	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9894
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	220/335 (65,7%)	2,66 [2,07; 4,70]	203/340 (59,7%)	3,75 [2,17; 4,70]	1,28 [0,93; 1,76] p=0,1474	1,09 [0,97; 1,23] p=0,1266	5,60% [-1,60%; 12,90%] p=0,1253	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8666

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	20/31 (64,5%)	2,22 [1,94; 4,89]	18/29 (62,1%)	4,67 [1,91; 11,14]	1,27 [0,45; 3,59] p=0,8617	1,10 [0,73; 1,67] p=0,6614	6,10% [-20,70%; 33,00%] p=0,6550	1,21 [0,59; 2,48] p=0,6120
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	74/98 (75,5%)	2,07 [2,00; 4,67]	62/103 (60,2%)	4,70 [2,20; 7,69]	1,94 [1,05; 3,61] p=0,0490	1,23 [1,01; 1,49] p=0,0347	14,00% [1,20%; 26,80%] p=0,0315	1,08 [0,77; 1,53] p=0,6438
II	105/163 (64,4%)	4,67 [2,33; 4,76]	96/156 (61,5%)	4,57 [2,14; 4,70]	1,17 [0,75; 1,85] p=0,5623	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4873	3,80% [-6,90%; 14,50%] p=0,4889	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8910
III	62/107 (57,9%)	2,37 [1,97; 4,89]	63/110 (57,3%)	2,56 [2,00; 4,96]	0,93 [0,53; 1,62] p=0,9067	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7971	-1,70% [-14,80%; 11,30%] p=0,7947	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6037
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	142/225 (63,1%)	2,33 [2,04; 4,73]	135/231 (58,4%)	4,70 [3,02; 4,86]	1,23 [0,84; 1,81] p=0,3403	1,08 [0,94; 1,25] p=0,2934	4,80% [-4,10%; 13,60%] p=0,2926	1,06 [0,83; 1,35] p=0,6327
Nicht-IgG	50/74 (67,6%)	4,67 [2,00; 4,73]	47/76 (61,8%)	2,09 [1,94; 4,93]	1,28 [0,64; 2,58] p=0,6050	1,09 [0,84; 1,42] p=0,4883	5,80% [-10,40%; 21,90%] p=0,4844	0,96 [0,63; 1,48] p=0,8705
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	32/48 (66,7%)	2,04 [1,97; 4,70]	30/44 (68,2%)	2,07 [1,94; 7,79]	0,85 [0,34; 2,11] p=0,9053	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7256	-3,70% [-24,00%; 16,70%] p=0,7231	1,06 [0,61; 1,83] p=0,8444
Standardrisiko	176/271 (64,9%)	2,79 [2,07; 4,70]	165/279 (59,1%)	3,75 [2,17; 4,70]	1,29 [0,91; 1,84] p=0,1813	1,10 [0,97; 1,25] p=0,1545	5,80% [-2,10%; 13,80%] p=0,1511	1,00 [0,80; 1,24] p=0,9749
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	73/127 (57,5%)	4,76 [2,37; 17,08]	67/123 (54,5%)	4,80 [4,63; 15,70]	1,20 [0,72; 2,01] p=0,5672	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4826	4,50% [-7,90%; 16,90%] p=0,4796	0,98 [0,69; 1,38] p=0,9070
ECOG-PS 1	126/178 (70,8%)	2,40 [2,00; 4,70]	112/187 (59,9%)	3,12 [2,10; 4,70]	1,75 [1,11; 2,77] p=0,0213	1,20 [1,04; 1,39] p=0,0161	12,00% [2,40%; 21,50%] p=0,0139	1,17 [0,90; 1,51] p=0,2457

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS ≥ 2	42/63 (66,7%)	1,97 [1,94; 2,43]	42/59 (71,2%)	2,00 [1,94; 2,73]	0,78 [0,36; 1,70] p=0,6673	0,92 [0,72; 1,19] p=0,5302	-5,40% [-22,20%; 11,40%] p=0,5287	0,91 [0,56; 1,47] p=0,7086
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	196/305 (64,3%)	2,79 [2,17; 4,70]	184/307 (59,9%)	4,60 [2,33; 4,73]	1,22 [0,88; 1,70] p=0,2678	1,08 [0,95; 1,22] p=0,2335	4,60% [-3,00%; 12,30%] p=0,2328	1,06 [0,86; 1,29] p=0,5960
Nicht EMA-Population	45/63 (71,4%)	2,07 [1,97; 5,13]	37/62 (59,7%)	2,33 [1,94; 4,73]	1,63 [0,75; 3,54] p=0,3014	1,17 [0,91; 1,52] p=0,2216	10,60% [-6,00%; 27,20%] p=0,2119	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5845
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10								
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	234/368 (63,6%)	7,39 [4,73; 8,05]	194/369 (52,6%)	5,58 [4,73; 7,72]	1,57 [1,17; 2,11] p=0,0032	1,21 [1,07; 1,37] p=0,0026	11,00% [3,90%; 18,10%] p=0,0024	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5644
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	114/189 (60,3%)	7,59 [4,73; 15,70]	95/195 (48,7%)	7,39 [4,70; 10,28]	1,58 [1,05; 2,37] p=0,0341	1,23 [1,03; 1,48] p=0,0266	11,40% [1,40%; 21,40%] p=0,0253	1,02 [0,77; 1,34] p=0,9057
weiblich	120/179 (67,0%)	4,99 [4,70; 7,88]	99/174 (56,9%)	5,58 [4,67; 7,66]	1,52 [0,99; 2,35] p=0,0742	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0586	10,00% [-0,20%; 20,10%] p=0,0549	1,08 [0,82; 1,41] p=0,5994
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	133/208 (63,9%)	5,13 [4,70; 10,19]	107/208 (51,4%)	7,46 [4,76; 10,19]	1,66 [1,12; 2,45] p=0,0134	1,24 [1,05; 1,47] p=0,0103	12,50% [3,00%; 22,00%] p=0,0099	1,08 [0,83; 1,40] p=0,5594
Alter \geq 75 Jahre	101/160 (63,1%)	7,46 [4,73; 10,25]	87/161 (54,0%)	4,89 [4,67; 7,88]	1,46 [0,93; 2,28] p=0,1239	1,17 [0,97; 1,41] p=0,0993	9,10% [-1,60%; 19,90%] p=0,0953	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8340

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	212/336 (63,1%)	7,42 [4,73; 9,63]	175/339 (51,6%)	5,29 [4,70; 8,31]	1,60 [1,18; 2,18] p=0,0033	1,22 [1,07; 1,40] p=0,0026	11,60% [4,10%; 19,00%] p=0,0023	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4688
andere	22/32 (68,8%)	4,80 [2,04; 15,90]	19/30 (63,3%)	6,11 [2,46; 7,88]	1,07 [0,35; 3,28] p=1,0000	1,03 [0,69; 1,52] p=0,9001	1,60% [-23,50%; 26,70%] p=0,8993	0,93 [0,43; 2,03] p=0,8563
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	59/101 (58,4%)	7,46 [4,67; 11,83]	53/102 (52,0%)	6,11 [4,67; 10,22]	1,30 [0,75; 2,26] p=0,4356	1,12 [0,88; 1,44] p=0,3588	6,50% [-7,20%; 20,10%] p=0,3528	0,97 [0,66; 1,41] p=0,8604
andere	175/267 (65,5%)	5,13 [4,73; 10,19]	141/267 (52,8%)	5,58 [4,70; 8,31]	1,69 [1,20; 2,39] p=0,0037	1,24 [1,08; 1,43] p=0,0028	12,80% [4,40%; 21,10%] p=0,0026	1,09 [0,87; 1,37] p=0,4401
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	138/206 (67,0%)	4,86 [2,46; 7,88]	128/227 (56,4%)	4,96 [4,67; 7,72]	1,59 [1,07; 2,35] p=0,0252	1,20 [1,03; 1,40] p=0,0198	11,10% [1,80%; 20,30%] p=0,0188	1,12 [0,87; 1,43] p=0,3827
≤60 ml/min	96/162 (59,3%)	7,49 [4,83; 13,40]	66/142 (46,5%)	7,49 [4,73; 10,35]	1,61 [1,03; 2,53] p=0,0468	1,26 [1,01; 1,58] p=0,0358	12,20% [0,80%; 23,70%] p=0,0358	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6136
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	217/335 (64,8%)	7,42 [4,73; 8,15]	184/340 (54,1%)	4,96 [4,70; 7,49]	1,55 [1,14; 2,11] p=0,0066	1,20 [1,05; 1,36] p=0,0052	10,60% [3,20%; 18,00%] p=0,0049	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8426
beeinträchtigt	16/31 (51,6%)	5,13 [2,04; 22,18]	10/29 (34,5%)	NA [4,70; NA]	2,79 [0,87; 8,96] p=0,1513	1,69 [0,94; 3,05] p=0,0933	23,30% [-1,20%; 47,80%] p=0,0626	1,80 [0,73; 4,44] p=0,1984
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	60/98 (61,2%)	10,19 [4,99; 17,08]	58/103 (56,3%)	7,69 [4,67; 10,35]	1,26 [0,71; 2,23] p=0,5242	1,10 [0,87; 1,38] p=0,4354	5,50% [-8,20%; 19,20%] p=0,4304	0,92 [0,64; 1,32] p=0,6361

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	110/163 (67,5%)	4,86 [4,63; 7,66]	79/156 (50,6%)	6,11 [4,70; 10,22]	2,05 [1,31; 3,21] p=0,0021	1,35 [1,12; 1,63] p=0,0015	17,70% [6,90%; 28,50%] p=0,0014	1,27 [0,95; 1,70] p=0,1129
III	64/107 (59,8%)	4,93 [4,67; 10,22]	57/110 (51,8%)	4,83 [2,14; 7,49]	1,34 [0,77; 2,31] p=0,3693	1,14 [0,89; 1,44] p=0,3016	7,10% [-6,20%; 20,40%] p=0,2954	0,93 [0,64; 1,34] p=0,6929
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	146/225 (64,9%)	4,99 [4,70; 8,02]	116/231 (50,2%)	7,46 [4,73; 10,22]	1,82 [1,25; 2,65] p=0,0023	1,29 [1,10; 1,52] p=0,0017	14,70% [5,60%; 23,70%] p=0,0015	1,17 [0,92; 1,51] p=0,2083
Nicht-IgG	43/74 (58,1%)	4,89 [2,37; 21,29]	50/76 (65,8%)	4,67 [2,10; 4,96]	0,72 [0,36; 1,44] p=0,4539	0,88 [0,67; 1,15] p=0,3577	-7,80% [-24,10%; 8,50%] p=0,3488	0,75 [0,48; 1,18] p=0,2151
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	31/48 (64,6%)	7,59 [2,00; 16,23]	25/44 (56,8%)	4,67 [2,00; 10,25]	1,26 [0,53; 2,98] p=0,7587	1,10 [0,76; 1,58] p=0,6018	5,80% [-15,80%; 27,30%] p=0,5989	0,97 [0,54; 1,73] p=0,9165
Standardrisiko	168/271 (62,0%)	5,42 [4,73; 10,15]	145/279 (52,0%)	5,58 [4,70; 7,69]	1,49 [1,06; 2,10] p=0,0267	1,19 [1,03; 1,37] p=0,0215	9,80% [1,50%; 18,00%] p=0,0202	1,03 [0,82; 1,29] p=0,7899
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	73/127 (57,5%)	16,20 [11,24; 26,94]	54/123 (43,9%)	27,27 [8,61; NA]	1,70 [1,04; 2,78] p=0,0422	1,33 [1,01; 1,74] p=0,0314	14,10% [1,20%; 27,10%] p=0,0322	1,16 [0,81; 1,68] p=0,4168
ECOG-PS 1	121/178 (68,0%)	4,73 [2,46; 5,16]	102/187 (54,5%)	4,83 [4,63; 7,46]	1,76 [1,14; 2,71] p=0,0143	1,24 [1,05; 1,47] p=0,0108	13,20% [3,20%; 23,20%] p=0,0095	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4454
ECOG-PS ≥2	40/63 (63,5%)	2,10 [1,94; 5,13]	38/59 (64,4%)	2,07 [1,97; 4,70]	0,85 [0,40; 1,80] p=0,8180	0,94 [0,71; 1,25] p=0,6747	-3,80% [-21,30%; 13,80%] p=0,6726	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3424

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	191/305 (62,6%)	5,16 [4,73; 7,69]	166/307 (54,1%)	4,96 [4,70; 7,59]	1,42 [1,03; 1,95] p=0,0409	1,16 [1,01; 1,33] p=0,0337	8,50% [0,70%; 16,40%] p=0,0328	1,06 [0,86; 1,30] p=0,6089
Nicht EMA-Population	43/63 (68,3%)	10,19 [4,67; 15,93]	28/62 (45,2%)	8,61 [4,70; 17,94]	2,57 [1,21; 5,48] p=0,0227	1,47 [1,08; 2,00] p=0,0143	22,10% [5,00%; 39,20%] p=0,0113	1,07 [0,64; 1,79] p=0,7903
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	69/368 (18,8%)	NA [NA; NA]	68/369 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,48] p=0,9817	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9067	0,30% [-5,30%; 6,00%] p=0,9068	0,89 [0,64; 1,25] p=0,5153
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	27/189 (14,3%)	NA [NA; NA]	21/195 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,75; 2,55] p=0,3856	1,32 [0,77; 2,27] p=0,3073	3,50% [-3,10%; 10,10%] p=0,3031	1,14 [0,64; 2,02] p=0,6597
weiblich	42/179 (23,5%)	NA [NA; NA]	47/174 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,51; 1,34] p=0,5229	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4471	-3,60% [-12,70%; 5,60%] p=0,4477	0,78 [0,51; 1,18] p=0,2364
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	38/208 (18,3%)	NA [NA; NA]	42/208 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,54; 1,44] p=0,7106	0,90 [0,61; 1,35] p=0,6208	-1,90% [-9,50%; 5,70%] p=0,6202	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2240
Alter ≥75 Jahre	31/160 (19,4%)	NA [NA; NA]	26/161 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,70; 2,21] p=0,5375	1,20 [0,75; 1,94] p=0,4464	3,30% [-5,10%; 11,70%] p=0,4468	1,12 [0,67; 1,89] p=0,6644
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	66/336 (19,6%)	NA [NA; NA]	64/339 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,72; 1,54] p=0,8700	1,04 [0,76; 1,42] p=0,7941	0,80% [-5,20%; 6,80%] p=0,7937	0,92 [0,65; 1,30] p=0,6468

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,15; 3,62] p=1,0000	0,74 [0,14; 3,83] p=0,7119	-3,40% [-21,40%; 14,50%] p=0,7093	1,03 [0,19; 5,47] p=0,9736
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	18/101 (17,8%)	NA [NA; NA]	23/102 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,37; 1,49] p=0,5105	0,79 [0,45; 1,38] p=0,4060	-4,70% [-15,70%; 6,30%] p=0,4015	0,68 [0,37; 1,27] p=0,2265
andere	51/267 (19,1%)	NA [NA; NA]	45/267 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,75; 1,81] p=0,5727	1,13 [0,79; 1,63] p=0,4989	2,30% [-4,30%; 8,80%] p=0,4999	1,00 [0,67; 1,50] p=0,9857
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	37/206 (18,0%)	NA [NA; NA]	46/227 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,53; 1,38] p=0,5962	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5137	-2,50% [-10,00%; 5,00%] p=0,5151	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2126
≤60 ml/min	32/162 (19,8%)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,74; 2,51] p=0,3995	1,29 [0,78; 2,11] p=0,3207	4,40% [-4,10%; 12,90%] p=0,3101	1,19 [0,68; 2,06] p=0,5441
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	61/335 (18,2%)	NA [NA; NA]	61/340 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9904	1,02 [0,74; 1,41] p=0,9111	0,30% [-5,50%; 6,10%] p=0,9107	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5191
beeinträchtigt	8/31 (25,8%)	NA [4,67; NA]	7/29 (24,1%)	NA [7,88; NA]	1,34 [0,45; 4,02] p=0,7756	1,32 [0,48; 3,58] p=0,5581	7,10% [-18,70%; 32,90%] p=0,5898	1,56 [0,53; 4,59] p=0,4232
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	18/98 (18,4%)	NA [NA; NA]	17/103 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,58; 2,50] p=0,7533	1,17 [0,63; 2,17] p=0,6167	2,70% [-8,00%; 13,50%] p=0,6184	1,01 [0,51; 1,98] p=0,9832
II	29/163 (17,8%)	NA [NA; NA]	28/156 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,56; 1,77] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,59] p=0,9941	0,00% [-8,50%; 8,50%] p=0,9941	0,95 [0,56; 1,60] p=0,8473
III	22/107 (20,6%)	NA [NA; NA]	23/110 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,49; 1,83] p=1,0000	0,96 [0,56; 1,64] p=0,8705	-0,90% [-11,90%; 10,00%] p=0,8705	0,82 [0,46; 1,49] p=0,5246

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	46/225 (20,4%)	NA [NA; NA]	36/231 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,86; 2,25] p=0,2252	1,31 [0,88; 1,96] p=0,1825	4,80% [-2,30%; 12,00%] p=0,1812	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4924
Nicht-IgG	9/74 (12,2%)	NA [NA; NA]	18/76 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,25; 1,46] p=0,3582	0,66 [0,32; 1,35] p=0,2548	-7,50% [-20,40%; 5,40%] p=0,2524	0,61 [0,27; 1,39] p=0,2378
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,40; 3,31] p=1,0000	1,12 [0,46; 2,75] p=0,8032	2,30% [-15,20%; 19,70%] p=0,7991	1,31 [0,47; 3,65] p=0,6068
Standardrisiko	49/271 (18,1%)	NA [NA; NA]	54/279 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,61; 1,43] p=0,8317	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7478	-1,10% [-7,60%; 5,50%] p=0,7472	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2974
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	21/127 (16,5%)	NA [NA; NA]	13/123 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,78; 3,57] p=0,2719	1,57 [0,79; 3,12] p=0,2004	5,80% [-2,80%; 14,30%] p=0,1845	1,42 [0,70; 2,87] p=0,3287
ECOG-PS 1	27/178 (15,2%)	NA [NA; NA]	36/187 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,42; 1,29] p=0,3591	0,77 [0,48; 1,25] p=0,2915	-4,30% [-12,10%; 3,50%] p=0,2824	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0745
ECOG-PS \geq 2	21/63 (33,3%)	NA [4,63; NA]	19/59 (32,2%)	NA [7,49; NA]	1,07 [0,50; 2,28] p=1,0000	1,05 [0,60; 1,86] p=0,8506	1,60% [-15,80%; 19,00%] p=0,8560	1,61 [0,78; 3,33] p=0,2027
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	61/305 (20,0%)	NA [NA; NA]	56/307 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,6193	1,11 [0,80; 1,54] p=0,5491	1,90% [-4,30%; 8,20%] p=0,5478	1,03 [0,72; 1,48] p=0,8747
Nicht EMA-Population	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,23; 1,67] p=0,4821	0,67 [0,29; 1,54] p=0,3420	-6,40% [-19,50%; 6,70%] p=0,3412	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1759

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10								
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	147/368 (39,9%)	NA [21,19; NA]	112/369 (30,4%)	NA [33,12; NA]	1,53 [1,13; 2,09] p=0,0083	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0067	9,50% [2,70%; 16,20%] p=0,0062	1,19 [0,93; 1,52] p=0,1706
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	67/189 (35,4%)	NA [27,01; NA]	58/195 (29,7%)	NA [28,58; NA]	1,26 [0,82; 1,94] p=0,3406	1,17 [0,88; 1,56] p=0,2888	5,10% [-4,30%; 14,50%] p=0,2877	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9829
weiblich	80/179 (44,7%)	16,16 [7,49; NA]	54/174 (31,0%)	NA [33,12; NA]	1,89 [1,21; 2,95] p=0,0068	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0050	14,30% [4,40%; 24,20%] p=0,0045	1,43 [1,01; 2,02] p=0,0450
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	86/208 (41,3%)	NA [10,64; NA]	66/208 (31,7%)	NA [28,58; NA]	1,52 [1,01; 2,29] p=0,0542	1,30 [1,01; 1,67] p=0,0429	9,50% [0,40%; 18,60%] p=0,0414	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4931
Alter ≥75 Jahre	61/160 (38,1%)	NA [16,69; NA]	46/161 (28,6%)	NA [33,12; NA]	1,55 [0,97; 2,50] p=0,0907	1,33 [0,98; 1,81] p=0,0707	9,40% [-0,70%; 19,60%] p=0,0676	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1893
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	139/336 (41,4%)	NA [11,83; NA]	105/339 (31,0%)	NA [33,12; NA]	1,59 [1,15; 2,18] p=0,0061	1,33 [1,09; 1,63] p=0,0048	10,30% [3,20%; 17,50%] p=0,0045	1,20 [0,93; 1,55] p=0,1639
andere	8/32 (25,0%)	NA [7,49; NA]	7/30 (23,3%)	NA [7,88; NA]	0,89 [0,27; 2,93] p=1,0000	0,92 [0,37; 2,28] p=0,8573	-2,20% [-25,90%; 21,40%] p=0,8535	0,86 [0,28; 2,66] p=0,7884
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	28/101 (27,7%)	NA [NA; NA]	24/102 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,65; 2,33] p=0,6330	1,17 [0,73; 1,86] p=0,5242	3,90% [-8,00%; 15,80%] p=0,5199	1,10 [0,64; 1,91] p=0,7279

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	119/267 (44,6%)	27,01 [10,41; NA]	88/267 (33,0%)	NA [28,58; NA]	1,64 [1,15; 2,34] p=0,0076	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0059	11,60% [3,40%; 19,70%] p=0,0055	1,21 [0,92; 1,60] p=0,1745
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	87/206 (42,2%)	NA [10,68; NA]	77/227 (33,9%)	NA [16,62; NA]	1,37 [0,93; 2,04] p=0,1415	1,21 [0,95; 1,54] p=0,1167	7,40% [-1,80%; 16,50%] p=0,1151	1,07 [0,78; 1,46] p=0,6747
≤60 ml/min	60/162 (37,0%)	NA [16,69; NA]	35/142 (24,6%)	NA [33,12; NA]	1,92 [1,15; 3,22] p=0,0163	1,54 [1,09; 2,17] p=0,0120	13,20% [3,10%; 23,20%] p=0,0103	1,52 [0,99; 2,32] p=0,0554
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	136/335 (40,6%)	NA [21,19; NA]	98/340 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,23; 2,36] p=0,0017	1,40 [1,14; 1,73] p=0,0013	11,60% [4,60%; 18,70%] p=0,0012	1,27 [0,98; 1,65] p=0,0755
beeinträchtigt	11/31 (35,5%)	NA [4,67; NA]	14/29 (48,3%)	7,88 [4,67; 33,12]	0,75 [0,26; 2,12] p=0,7751	0,84 [0,45; 1,56] p=0,5830	-7,40% [-34,00%; 19,20%] p=0,5851	0,95 [0,40; 2,23] p=0,9007
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	39/98 (39,8%)	NA [21,88; NA]	31/103 (30,1%)	NA [32,20; NA]	1,47 [0,81; 2,65] p=0,2664	1,28 [0,87; 1,87] p=0,2084	8,60% [-4,70%; 21,80%] p=0,2041	1,07 [0,66; 1,72] p=0,7939
II	69/163 (42,3%)	NA [10,22; NA]	46/156 (29,5%)	NA [33,12; NA]	1,79 [1,12; 2,86] p=0,0206	1,44 [1,07; 1,94] p=0,0153	13,00% [2,60%; 23,40%] p=0,0140	1,41 [0,97; 2,06] p=0,0749
III	39/107 (36,4%)	NA [5,29; NA]	35/110 (31,8%)	28,58 [7,79; NA]	1,20 [0,67; 2,16] p=0,6483	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5464	3,80% [-8,50%; 16,20%] p=0,5437	0,99 [0,62; 1,57] p=0,9587
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	93/225 (41,3%)	NA [10,19; NA]	65/231 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,26; 2,82] p=0,0027	1,49 [1,15; 1,93] p=0,0020	13,70% [5,10%; 22,20%] p=0,0017	1,46 [1,06; 2,01] p=0,0219
Nicht-IgG	28/74 (37,8%)	NA [15,90; NA]	27/76 (35,5%)	NA [7,42; NA]	1,26 [0,61; 2,59] p=0,6683	1,15 [0,74; 1,79] p=0,5425	4,90% [-10,60%; 20,50%] p=0,5341	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7347

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/48 (45,8%)	21,88 [4,63; NA]	11/44 (25,0%)	NA [11,11; NA]	2,50 [0,98; 6,40] p=0,0816	1,74 [0,98; 3,09] p=0,0520	20,70% [0,80%; 40,60%] p=0,0418	1,65 [0,75; 3,62] p=0,2140
Standardrisiko	99/271 (36,5%)	NA [NA; NA]	84/279 (30,1%)	NA [32,20; NA]	1,34 [0,94; 1,92] p=0,1331	1,21 [0,96; 1,53] p=0,1115	6,40% [-1,40%; 14,20%] p=0,1097	1,09 [0,81; 1,46] p=0,5547
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	41/127 (32,3%)	NA [NA; NA]	36/123 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,70; 2,14] p=0,5791	1,14 [0,79; 1,66] p=0,4876	4,10% [-7,30%; 15,50%] p=0,4784	1,14 [0,71; 1,81] p=0,5922
ECOG-PS 1	77/178 (43,3%)	21,91 [7,62; NA]	53/187 (28,3%)	NA [32,20; NA]	2,06 [1,32; 3,24] p=0,0022	1,56 [1,18; 2,07] p=0,0016	15,90% [6,20%; 25,60%] p=0,0013	1,42 [0,99; 2,02] p=0,0546
ECOG-PS ≥2	29/63 (46,0%)	7,42 [2,79; NA]	23/59 (39,0%)	7,98 [4,83; 33,12]	1,22 [0,58; 2,54] p=0,7386	1,12 [0,73; 1,72] p=0,6035	4,70% [-13,10%; 22,60%] p=0,6027	1,08 [0,58; 2,02] p=0,8119
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	124/305 (40,7%)	NA [10,68; NA]	91/307 (29,6%)	NA [33,12; NA]	1,69 [1,20; 2,37] p=0,0035	1,39 [1,12; 1,73] p=0,0027	11,50% [4,10%; 18,90%] p=0,0024	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0299
Nicht EMA-Population	23/63 (36,5%)	NA [16,16; NA]	21/62 (33,9%)	NA [4,89; NA]	1,06 [0,50; 2,26] p=1,0000	1,04 [0,62; 1,75] p=0,8852	1,30% [-15,70%; 18,30%] p=0,8827	0,69 [0,37; 1,29] p=0,2435
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10								
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	164/368 (44,6%)	27,01 [11,17; NA]	139/369 (37,7%)	NA [10,25; NA]	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0687	1,18 [0,99; 1,41] p=0,0583	6,90% [-0,20%; 14,00%] p=0,0574	1,01 [0,81; 1,27] p=0,9203

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	71/189 (37,6%)	NA [22,21; NA]	67/195 (34,4%)	NA [10,19; NA]	1,15 [0,76; 1,75] p=0,5771	1,10 [0,84; 1,43] p=0,5073	3,30% [-6,40%; 13,00%] p=0,5056	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3702
weiblich	93/179 (52,0%)	10,64 [5,42; 27,04]	72/174 (41,4%)	15,84 [7,66; NA]	1,54 [1,01; 2,35] p=0,0552	1,26 [1,00; 1,58] p=0,0434	10,80% [0,40%; 21,20%] p=0,0426	1,18 [0,86; 1,61] p=0,3159
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	96/208 (46,2%)	22,21 [10,19; NA]	79/208 (38,0%)	26,71 [10,09; NA]	1,40 [0,95; 2,07] p=0,1100	1,22 [0,97; 1,53] p=0,0901	8,20% [-1,20%; 17,70%] p=0,0879	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9953
Alter ≥75 Jahre	68/160 (42,5%)	27,20 [11,01; NA]	60/161 (37,3%)	NA [7,88; NA]	1,24 [0,79; 1,93] p=0,4103	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3493	5,10% [-5,60%; 15,80%] p=0,3490	1,03 [0,72; 1,45] p=0,8839
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	155/336 (46,1%)	26,74 [10,41; NA]	129/339 (38,1%)	NA [10,22; NA]	1,39 [1,02; 1,89] p=0,0436	1,21 [1,01; 1,45] p=0,0363	8,00% [0,60%; 15,40%] p=0,0349	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7627
andere	9/32 (28,1%)	NA [4,76; NA]	10/30 (33,3%)	NA [7,39; NA]	0,64 [0,18; 2,22] p=0,6728	0,76 [0,36; 1,59] p=0,4638	-8,60% [-31,70%; 14,50%] p=0,4653	0,82 [0,28; 2,44] p=0,7269
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	42/101 (41,6%)	33,28 [4,86; NA]	40/102 (39,2%)	10,22 [4,93; NA]	1,09 [0,63; 1,90] p=0,8575	1,06 [0,75; 1,49] p=0,7483	2,20% [-11,50%; 15,90%] p=0,7495	0,95 [0,61; 1,47] p=0,8050
andere	122/267 (45,7%)	27,01 [11,17; NA]	99/267 (37,1%)	NA [11,70; NA]	1,43 [1,01; 2,03] p=0,0519	1,23 [1,01; 1,51] p=0,0425	8,70% [0,40%; 16,90%] p=0,0408	1,04 [0,79; 1,35] p=0,7915
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	96/206 (46,6%)	21,22 [10,19; NA]	83/227 (36,6%)	NA [10,68; NA]	1,53 [1,04; 2,25] p=0,0414	1,28 [1,02; 1,61] p=0,0328	10,30% [0,90%; 19,60%] p=0,0309	1,12 [0,83; 1,51] p=0,4523

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	68/162 (42,0%)	33,28 [10,41; NA]	56/142 (39,4%)	11,70 [7,49; NA]	1,12 [0,70; 1,77] p=0,7241	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6379	2,70% [-8,50%; 13,80%] p=0,6384	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4438
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	151/335 (45,1%)	27,01 [11,01; NA]	129/340 (37,9%)	NA [10,22; NA]	1,34 [0,99; 1,82] p=0,0735	1,19 [0,99; 1,42] p=0,0621	7,10% [-0,30%; 14,50%] p=0,0610	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9289
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	27,20 [4,67; NA]	10/29 (34,5%)	NA [4,63; NA]	1,65 [0,52; 5,19] p=0,5748	1,35 [0,68; 2,67] p=0,4001	11,00% [-13,60%; 35,50%] p=0,3811	1,18 [0,48; 2,92] p=0,7172
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	45/98 (45,9%)	35,02 [16,07; NA]	34/103 (33,0%)	NA [26,71; NA]	1,72 [0,96; 3,08] p=0,0939	1,38 [0,97; 1,96] p=0,0692	12,60% [-0,90%; 26,10%] p=0,0670	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5964
II	75/163 (46,0%)	15,97 [7,49; NA]	59/156 (37,8%)	NA [10,22; NA]	1,43 [0,91; 2,24] p=0,1520	1,23 [0,95; 1,59] p=0,1228	8,60% [-2,20%; 19,40%] p=0,1178	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4834
III	44/107 (41,1%)	26,74 [5,19; NA]	46/110 (41,8%)	7,88 [4,83; 23,03]	0,95 [0,55; 1,64] p=0,9662	0,97 [0,71; 1,34] p=0,8560	-1,20% [-14,50%; 12,00%] p=0,8557	0,81 [0,53; 1,23] p=0,3173
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	96/225 (42,7%)	35,02 [11,17; NA]	79/231 (34,2%)	NA [22,54; NA]	1,40 [0,96; 2,04] p=0,0978	1,23 [0,97; 1,57] p=0,0801	8,10% [-1,00%; 17,10%] p=0,0800	1,09 [0,80; 1,47] p=0,5823
Nicht-IgG	32/74 (43,2%)	27,14 [5,03; NA]	31/76 (40,8%)	23,03 [4,73; NA]	1,20 [0,61; 2,37] p=0,7251	1,11 [0,75; 1,64] p=0,6023	4,50% [-12,10%; 21,10%] p=0,5958	0,94 [0,56; 1,59] p=0,8167
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/48 (45,8%)	10,25 [5,03; NA]	17/44 (38,6%)	24,94 [7,66; NA]	1,36 [0,54; 3,43] p=0,6950	1,16 [0,73; 1,86] p=0,5357	6,60% [-13,40%; 26,60%] p=0,5167	1,22 [0,60; 2,46] p=0,5810
Standardrisiko	117/271 (43,2%)	33,28 [15,64; NA]	106/279 (38,0%)	26,71 [10,19; NA]	1,26 [0,90; 1,77] p=0,2118	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1823	5,60% [-2,60%; 13,90%] p=0,1803	0,98 [0,75; 1,28] p=0,8689

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	52/127 (40,9%)	NA [27,01; NA]	41/123 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,80; 2,37] p=0,3099	1,21 [0,88; 1,66] p=0,2506	7,00% [-4,80%; 18,90%] p=0,2424	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7916
ECOG-PS 1	78/178 (43,8%)	15,64 [7,42; NA]	74/187 (39,6%)	10,22 [5,29; NA]	1,16 [0,76; 1,77] p=0,5607	1,09 [0,85; 1,40] p=0,4916	3,60% [-6,60%; 13,90%] p=0,4894	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4897
ECOG-PS ≥ 2	34/63 (54,0%)	4,89 [2,00; 22,83]	24/59 (40,7%)	10,25 [2,56; NA]	1,61 [0,80; 3,27] p=0,2397	1,32 [0,87; 1,99] p=0,1762	12,70% [-5,80%; 31,30%] p=0,1793	1,57 [0,87; 2,85] p=0,1363
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	136/305 (44,6%)	22,83 [10,22; NA]	116/307 (37,8%)	NA [10,22; NA]	1,33 [0,97; 1,84] p=0,0946	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0798	7,00% [-0,80%; 14,80%] p=0,0794	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5238
Nicht EMA-Population	28/63 (44,4%)	35,02 [10,25; NA]	23/62 (37,1%)	NA [4,67; NA]	1,37 [0,66; 2,88] p=0,5207	1,21 [0,77; 1,89] p=0,4100	7,50% [-9,90%; 24,90%] p=0,3981	0,78 [0,44; 1,38] p=0,3863
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10								
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	150/368 (40,8%)	39,95 [21,68; NA]	125/369 (33,9%)	NA [21,62; NA]	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0641	1,20 [1,00; 1,45] p=0,0541	6,90% [-0,10%; 13,90%] p=0,0534	1,03 [0,81; 1,31] p=0,7950
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	65/189 (34,4%)	NA [39,95; NA]	58/195 (29,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,79; 1,86] p=0,4349	1,14 [0,85; 1,53] p=0,3741	4,30% [-5,20%; 13,80%] p=0,3741	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6390
weiblich	85/179 (47,5%)	15,70 [7,46; NA]	67/174 (38,5%)	28,39 [7,88; NA]	1,43 [0,93; 2,18] p=0,1269	1,23 [0,96; 1,57] p=0,1029	8,70% [-1,70%; 19,10%] p=0,0995	1,11 [0,81; 1,54] p=0,5098

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	88/208 (42,3%)	39,95 [15,70; NA]	67/208 (32,2%)	NA [21,36; NA]	1,54 [1,03; 2,30] p=0,0428	1,31 [1,02; 1,69] p=0,0338	10,10% [0,80%; 19,30%] p=0,0328	1,08 [0,78; 1,49] p=0,6326
Alter \geq 75 Jahre	62/160 (38,8%)	NA [10,45; NA]	58/161 (36,0%)	NA [7,88; NA]	1,12 [0,72; 1,76] p=0,6950	1,08 [0,81; 1,43] p=0,6128	2,80% [-7,90%; 13,40%] p=0,6116	0,97 [0,68; 1,40] p=0,8819
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	142/336 (42,3%)	39,95 [15,70; NA]	117/339 (34,5%)	NA [21,36; NA]	1,39 [1,02; 1,89] p=0,0467	1,23 [1,01; 1,49] p=0,0389	7,80% [0,40%; 15,10%] p=0,0381	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7084
andere	8/32 (25,0%)	NA [23,98; NA]	8/30 (26,7%)	NA [7,42; NA]	0,77 [0,23; 2,56] p=0,9015	0,82 [0,31; 2,17] p=0,6819	-5,10% [-28,60%; 18,30%] p=0,6676	0,79 [0,27; 2,32] p=0,6666
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	35/101 (34,7%)	NA [7,75; NA]	32/102 (31,4%)	NA [10,19; NA]	1,16 [0,65; 2,09] p=0,7241	1,11 [0,75; 1,64] p=0,6169	3,30% [-9,60%; 16,30%] p=0,6140	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8836
andere	115/267 (43,1%)	39,95 [15,70; NA]	93/267 (34,8%)	NA [21,22; NA]	1,41 [1,00; 2,00] p=0,0631	1,24 [1,00; 1,53] p=0,0518	8,20% [0,00%; 16,50%] p=0,0513	1,05 [0,80; 1,39] p=0,7025
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	86/206 (41,7%)	39,95 [17,54; NA]	77/227 (33,9%)	NA [28,39; NA]	1,40 [0,95; 2,06] p=0,1099	1,24 [0,96; 1,60] p=0,0899	8,00% [-1,30%; 17,40%] p=0,0900	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6305
\leq 60 ml/min	64/162 (39,5%)	NA [10,22; NA]	48/142 (33,8%)	NA [10,25; NA]	1,23 [0,77; 1,97] p=0,4627	1,14 [0,84; 1,54] p=0,3931	4,70% [-6,10%; 15,60%] p=0,3928	0,94 [0,64; 1,37] p=0,7290
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	138/335 (41,2%)	39,95 [21,49; NA]	117/340 (34,4%)	NA [21,36; NA]	1,33 [0,97; 1,81] p=0,0877	1,19 [0,98; 1,45] p=0,0742	6,70% [-0,60%; 14,00%] p=0,0730	1,01 [0,78; 1,29] p=0,9626

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	26,71 [4,67; NA]	8/29 (27,6%)	NA [10,25; NA]	1,81 [0,54; 6,10] p=0,5202	1,41 [0,69; 2,90] p=0,3503	11,50% [-11,80%; 34,70%] p=0,3342	1,44 [0,53; 3,94] p=0,4760
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	42/98 (42,9%)	39,95 [26,71; 39,95]	33/103 (32,0%)	NA [10,68; NA]	1,65 [0,92; 2,97] p=0,1227	1,37 [0,95; 1,97] p=0,0919	11,80% [-1,70%; 25,20%] p=0,0874	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6808
II	69/163 (42,3%)	NA [10,19; NA]	47/156 (30,1%)	NA [NA; NA]	1,73 [1,09; 2,76] p=0,0282	1,41 [1,05; 1,89] p=0,0212	12,40% [2,00%; 22,90%] p=0,0196	1,35 [0,93; 1,97] p=0,1154
III	39/107 (36,4%)	NA [7,46; NA]	45/110 (40,9%)	7,39 [4,70; NA]	0,78 [0,45; 1,36] p=0,4600	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3801	-5,90% [-18,90%; 7,10%] p=0,3735	0,68 [0,44; 1,06] p=0,0867
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	97/225 (43,1%)	39,95 [10,45; NA]	68/231 (29,4%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,21; 2,63] p=0,0042	1,46 [1,13; 1,88] p=0,0032	13,50% [4,60%; 22,30%] p=0,0028	1,31 [0,96; 1,79] p=0,0926
Nicht-IgG	25/74 (33,8%)	NA [7,75; NA]	35/76 (46,1%)	7,88 [4,67; NA]	0,69 [0,35; 1,35] p=0,3523	0,78 [0,50; 1,23] p=0,2716	-9,40% [-26,10%; 7,40%] p=0,2732	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1432
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	17/48 (35,4%)	NA [4,70; NA]	19/44 (43,2%)	10,25 [4,93; NA]	0,68 [0,28; 1,63] p=0,5240	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3939	-9,40% [-30,50%; 11,70%] p=0,3825	0,78 [0,38; 1,59] p=0,4980
Standardrisiko	106/271 (39,1%)	39,95 [26,71; NA]	92/279 (33,0%)	NA [21,62; NA]	1,31 [0,92; 1,86] p=0,1546	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1309	6,20% [-1,80%; 14,20%] p=0,1282	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8525
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	35/127 (27,6%)	NA [NA; NA]	31/123 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,68; 2,15] p=0,6136	1,16 [0,74; 1,80] p=0,5158	3,70% [-7,40%; 14,90%] p=0,5119	1,04 [0,63; 1,71] p=0,8780

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 1	84/178 (47,2%)	15,01 [5,45; NA]	67/187 (35,8%)	NA [7,39; NA]	1,57 [1,03; 2,41] p=0,0496	1,31 [1,01; 1,68] p=0,0387	10,80% [0,70%; 21,00%] p=0,0363	1,09 [0,78; 1,51] p=0,6224
ECOG-PS ≥2	31/63 (49,2%)	8,15 [2,17; 27,63]	27/59 (45,8%)	4,76 [4,70; 21,62]	1,16 [0,58; 2,35] p=0,8089	1,09 [0,72; 1,64] p=0,6724	4,00% [-14,70%; 22,60%] p=0,6762	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5557
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	131/305 (43,0%)	34,27 [10,22; NA]	112/307 (36,5%)	NA [10,68; NA]	1,35 [0,97; 1,87] p=0,0886	1,20 [0,98; 1,45] p=0,0746	7,10% [-0,70%; 14,80%] p=0,0728	1,08 [0,83; 1,39] p=0,5676
Nicht EMA-Population	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,72; 3,62] p=0,3286	1,43 [0,79; 2,60] p=0,2374	9,50% [-6,40%; 25,40%] p=0,2434	1,10 [0,53; 2,29] p=0,8020
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10								
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	156/368 (42,4%)	38,27 [18,50; NA]	114/369 (30,9%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,21; 2,21] p=0,0016	1,37 [1,13; 1,66] p=0,0013	11,50% [4,50%; 18,40%] p=0,0012	1,21 [0,95; 1,55] p=0,1198
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	73/189 (38,6%)	38,60 [22,11; NA]	57/195 (29,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,99; 2,30] p=0,0676	1,32 [1,00; 1,74] p=0,0534	9,40% [-0,20%; 19,00%] p=0,0542	1,10 [0,78; 1,57] p=0,5820
weiblich	83/179 (46,4%)	21,55 [7,72; NA]	57/174 (32,8%)	NA [26,71; NA]	1,81 [1,17; 2,81] p=0,0105	1,43 [1,10; 1,88] p=0,0079	14,00% [3,90%; 24,10%] p=0,0066	1,30 [0,92; 1,82] p=0,1367
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	87/208 (41,8%)	38,27 [21,55; NA]	61/208 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,15; 2,58] p=0,0103	1,42 [1,09; 1,86] p=0,0078	12,50% [3,30%; 21,60%] p=0,0078	1,19 [0,86; 1,66] p=0,2984
Alter ≥75 Jahre	69/160 (43,1%)	22,11 [10,15; NA]	53/161 (32,9%)	NA [21,22; NA]	1,54 [0,98; 2,41] p=0,0799	1,31 [0,98; 1,74] p=0,0627	10,20% [-0,40%; 20,80%] p=0,0605	1,24 [0,86; 1,77] p=0,2428

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	148/336 (44,0%)	32,99 [15,93; NA]	108/339 (31,9%)	NA [33,12; NA]	1,68 [1,23; 2,29] p=0,0015	1,38 [1,13; 1,68] p=0,0011	12,20% [4,90%; 19,50%] p=0,0011	1,21 [0,95; 1,56] p=0,1282
andere	8/32 (25,0%)	NA [13,40; NA]	6/30 (20,0%)	NA [7,79; NA]	1,14 [0,35; 3,72] p=1,0000	1,11 [0,41; 3,04] p=0,8303	2,60% [-21,00%; 26,10%] p=0,8311	1,33 [0,42; 4,19] p=0,6250
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	39/101 (38,6%)	38,60 [15,70; NA]	23/102 (22,5%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,15; 3,85] p=0,0205	1,71 [1,10; 2,65] p=0,0141	16,00% [3,30%; 28,70%] p=0,0135	1,55 [0,92; 2,61] p=0,0964
andere	117/267 (43,8%)	38,27 [15,70; NA]	91/267 (34,1%)	NA [22,34; NA]	1,50 [1,06; 2,13] p=0,0268	1,29 [1,04; 1,60] p=0,0215	9,70% [1,50%; 18,00%] p=0,0210	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3899
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	90/206 (43,7%)	32,99 [11,11; NA]	67/227 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,26; 2,78] p=0,0025	1,50 [1,16; 1,93] p=0,0019	14,60% [5,50%; 23,70%] p=0,0017	1,33 [0,97; 1,84] p=0,0800
≤60 ml/min	66/162 (40,7%)	43,60 [15,70; 43,60]	47/142 (33,1%)	33,12 [11,14; NA]	1,36 [0,85; 2,16] p=0,2430	1,22 [0,90; 1,65] p=0,1992	7,20% [-3,80%; 18,20%] p=0,1979	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7906
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	148/335 (44,2%)	32,99 [15,93; NA]	106/340 (31,2%)	NA [NA; NA]	1,73 [1,26; 2,37] p=0,0008	1,41 [1,16; 1,72] p=0,0006	12,80% [5,60%; 20,10%] p=0,0005	1,23 [0,96; 1,58] p=0,1047
beeinträchtigt	8/31 (25,8%)	NA [10,19; NA]	8/29 (27,6%)	33,12 [11,14; NA]	0,89 [0,28; 2,84] p=1,0000	0,92 [0,38; 2,20] p=0,8428	-2,40% [-26,50%; 21,70%] p=0,8475	0,96 [0,33; 2,79] p=0,9476
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	40/98 (40,8%)	38,60 [22,83; NA]	30/103 (29,1%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,92; 3,02] p=0,1178	1,40 [0,95; 2,08] p=0,0875	11,70% [-1,60%; 25,00%] p=0,0855	1,10 [0,68; 1,80] p=0,6882

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	78/163 (47,9%)	21,55 [7,46; NA]	51/156 (32,7%)	NA [27,01; NA]	1,85 [1,18; 2,91] p=0,0101	1,45 [1,10; 1,92] p=0,0074	14,80% [4,10%; 25,60%] p=0,0067	1,34 [0,94; 1,92] p=0,1079
III	38/107 (35,5%)	NA [11,04; NA]	33/110 (30,0%)	NA [10,35; NA]	1,21 [0,68; 2,14] p=0,6142	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5163	4,20% [-8,50%; 16,80%] p=0,5179	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9453
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	100/225 (44,4%)	28,29 [10,64; NA]	63/231 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,45; 3,15] p=0,0002	1,65 [1,27; 2,14] p=0,0001	17,50% [8,70%; 26,20%] p<0,0001	1,54 [1,12; 2,12] p=0,0084
Nicht-IgG	31/74 (41,9%)	NA [5,13; NA]	33/76 (43,4%)	7,52 [4,76; NA]	1,04 [0,53; 2,06] p=1,0000	1,02 [0,68; 1,54] p=0,9072	1,00% [-15,60%; 17,60%] p=0,9061	0,86 [0,51; 1,44] p=0,5582
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	21/48 (43,8%)	21,55 [4,70; NA]	15/44 (34,1%)	NA [7,79; NA]	1,14 [0,46; 2,80] p=0,9557	1,08 [0,64; 1,81] p=0,7764	3,00% [-17,50%; 23,50%] p=0,7752	1,19 [0,57; 2,46] p=0,6428
Standardrisiko	108/271 (39,9%)	38,60 [22,11; NA]	87/279 (31,2%)	NA [33,12; NA]	1,45 [1,02; 2,05] p=0,0455	1,27 [1,01; 1,60] p=0,0369	8,50% [0,50%; 16,60%] p=0,0376	1,10 [0,82; 1,46] p=0,5294
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	36/127 (28,3%)	NA [38,60; NA]	24/123 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,92; 3,10] p=0,1212	1,49 [0,93; 2,38] p=0,0901	9,30% [-1,30%; 19,90%] p=0,0867	1,31 [0,77; 2,23] p=0,3126
ECOG-PS 1	84/178 (47,2%)	17,77 [7,59; NA]	65/187 (34,8%)	26,71 [15,70; NA]	1,64 [1,07; 2,52] p=0,0301	1,34 [1,04; 1,73] p=0,0230	11,80% [1,70%; 21,90%] p=0,0223	1,11 [0,79; 1,54] p=0,5516
ECOG-PS ≥2	36/63 (57,1%)	4,67 [2,00; 5,42]	25/59 (42,4%)	10,15 [2,14; 33,12]	1,89 [0,92; 3,87] p=0,1121	1,39 [0,95; 2,05] p=0,0776	16,30% [-1,80%; 34,50%] p=0,0783	1,74 [0,99; 3,07] p=0,0539
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	134/305 (43,9%)	22,83 [11,11; NA]	101/307 (32,9%)	NA [27,01; NA]	1,61 [1,16; 2,24] p=0,0052	1,35 [1,10; 1,65] p=0,0041	11,30% [3,60%; 19,00%] p=0,0039	1,25 [0,96; 1,62] p=0,0909

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	22/63 (34,9%)	38,27 [32,99; 43,60]	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,89; 4,24] p=0,1280	1,62 [0,93; 2,83] p=0,0866	14,30% [-2,20%; 30,80%] p=0,0901	1,17 [0,56; 2,41] p=0,6791
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10								
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	58/368 (15,8%)	NA [NA; NA]	43/369 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,93; 2,17] p=0,1312	1,35 [0,94; 1,95] p=0,1065	4,10% [-0,90%; 9,10%] p=0,1052	1,19 [0,80; 1,76] p=0,4014
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	31/189 (16,4%)	NA [NA; NA]	18/195 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,00; 3,46] p=0,0636	1,73 [1,00; 2,99] p=0,0455	6,90% [0,20%; 13,60%] p=0,0450	1,51 [0,84; 2,70] p=0,1686
weiblich	27/179 (15,1%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,59; 1,92] p=0,9601	1,05 [0,64; 1,72] p=0,8408	0,80% [-6,70%; 8,20%] p=0,8407	0,90 [0,52; 1,56] p=0,7092
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	35/208 (16,8%)	NA [NA; NA]	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,06; 3,45] p=0,0406	1,76 [1,05; 2,95] p=0,0291	7,30% [0,80%; 13,70%] p=0,0278	1,51 [0,87; 2,62] p=0,1419
Alter ≥75 Jahre	23/160 (14,4%)	NA [NA; NA]	23/161 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,54; 1,87] p=1,0000	1,00 [0,59; 1,71] p=0,9986	0,00% [-7,70%; 7,70%] p=0,9986	0,90 [0,50; 1,60] p=0,7118
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	52/336 (15,5%)	NA [NA; NA]	42/339 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,83; 1,99] p=0,3155	1,24 [0,85; 1,81] p=0,2652	3,00% [-2,20%; 8,20%] p=0,2632	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7844
andere	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	5,53 [0,62; 49,08] p=0,2190	4,40 [0,61; 31,54] p=0,1039	14,10% [-1,60%; 29,90%] p=0,0781	4,71 [0,54; 41,21] p=0,1613

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	15/101 (14,9%)	NA [NA; NA]	12/102 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,58; 2,94] p=0,6703	1,26 [0,61; 2,58] p=0,5274	3,00% [-6,30%; 12,40%] p=0,5269	1,11 [0,52; 2,37] p=0,7933
andere	43/267 (16,1%)	NA [NA; NA]	31/267 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,89; 2,41] p=0,1671	1,39 [0,90; 2,13] p=0,1325	4,50% [-1,30%; 10,30%] p=0,1306	1,21 [0,76; 1,93] p=0,4112
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	34/206 (16,5%)	NA [NA; NA]	31/227 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,74; 2,17] p=0,4658	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3878	3,00% [-3,80%; 9,70%] p=0,3843	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8064
≤60 ml/min	24/162 (14,8%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,95; 4,07] p=0,0956	1,83 [0,94; 3,56] p=0,0668	6,90% [-0,30%; 14,10%] p=0,0618	1,67 [0,83; 3,38] p=0,1505
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	51/335 (15,2%)	NA [NA; NA]	39/340 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,89; 2,19] p=0,1847	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1504	3,80% [-1,30%; 8,90%] p=0,1480	1,14 [0,75; 1,74] p=0,5322
beeinträchtigt	7/31 (22,6%)	NA [22,11; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,45; 6,01] p=0,6398	1,65 [0,44; 6,20] p=0,4224	8,60% [-13,40%; 30,60%] p=0,4435	1,45 [0,40; 5,29] p=0,5731
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	18/98 (18,4%)	NA [NA; NA]	11/103 (10,7%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,90; 4,87] p=0,1232	1,86 [0,91; 3,78] p=0,0819	8,60% [-1,00%; 18,30%] p=0,0793	1,55 [0,71; 3,38] p=0,2660
II	23/163 (14,1%)	NA [NA; NA]	17/156 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,69; 2,60] p=0,4932	1,29 [0,71; 2,35] p=0,3933	3,20% [-4,10%; 10,50%] p=0,3920	1,23 [0,65; 2,34] p=0,5194
III	17/107 (15,9%)	NA [NA; NA]	15/110 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,58; 2,60] p=0,7412	1,19 [0,62; 2,27] p=0,6032	2,60% [-7,10%; 12,20%] p=0,6013	1,03 [0,51; 2,06] p=0,9371

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	34/225 (15,1%)	NA [NA; NA]	24/231 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,86; 2,64] p=0,1935	1,45 [0,87; 2,42] p=0,1503	4,50% [-1,60%; 10,70%] p=0,1493	1,27 [0,75; 2,15] p=0,3740
Nicht-IgG	13/74 (17,6%)	NA [NA; NA]	13/76 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,43; 2,65] p=1,0000	1,06 [0,49; 2,27] p=0,8858	0,90% [-11,50%; 13,40%] p=0,8833	0,97 [0,43; 2,21] p=0,9473
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,38; 3,22] p=1,0000	1,10 [0,43; 2,84] p=0,8441	1,80% [-15,60%; 19,10%] p=0,8429	0,96 [0,35; 2,65] p=0,9392
Standardrisiko	43/271 (15,9%)	NA [NA; NA]	30/279 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,97; 2,67] p=0,0816	1,51 [0,98; 2,33] p=0,0623	5,40% [-0,30%; 11,10%] p=0,0611	1,33 [0,83; 2,12] p=0,2358
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	20/127 (15,7%)	NA [NA; NA]	16/123 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,57; 2,47] p=0,7803	1,15 [0,64; 2,06] p=0,6409	2,10% [-6,70%; 10,80%] p=0,6413	1,03 [0,52; 2,01] p=0,9401
ECOG-PS 1	23/178 (12,9%)	NA [NA; NA]	17/187 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,80; 3,07] p=0,2548	1,49 [0,82; 2,73] p=0,1917	4,40% [-2,20%; 10,90%] p=0,1895	1,25 [0,66; 2,37] p=0,4864
ECOG-PS ≥2	15/63 (23,8%)	NA [34,27; NA]	10/59 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,65; 3,81] p=0,4254	1,48 [0,68; 3,23] p=0,3089	7,80% [-7,20%; 22,80%] p=0,3079	1,57 [0,69; 3,58] p=0,2801
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	46/305 (15,1%)	NA [NA; NA]	38/307 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,80; 2,03] p=0,3557	1,24 [0,83; 1,85] p=0,2982	2,90% [-2,60%; 8,40%] p=0,2981	1,12 [0,73; 1,73] p=0,6012
Nicht EMA-Population	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,77; 6,99] p=0,1908	2,06 [0,82; 5,17] p=0,1185	9,90% [-2,50%; 22,30%] p=0,1169	1,78 [0,60; 5,27] p=0,2995

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	54/368 (14,7%)	NA [NA; NA]	48/369 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,76; 1,76] p=0,5803	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5089	1,70% [-3,30%; 6,60%] p=0,5079	1,03 [0,70; 1,53] p=0,8637
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	33/189 (17,5%)	NA [NA; NA]	17/195 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,22; 4,38] p=0,0141	2,04 [1,17; 3,53] p=0,0095	8,90% [2,20%; 15,50%] p=0,0087	1,78 [0,98; 3,23] p=0,0560
weiblich	21/179 (11,7%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,33; 1,10] p=0,1328	0,65 [0,39; 1,09] p=0,0990	-6,30% [-13,60%; 1,10%] p=0,0964	0,60 [0,34; 1,04] p=0,0700
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,48; 1,58] p=0,7600	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6473	-1,40% [-7,60%; 4,70%] p=0,6467	0,84 [0,48; 1,45] p=0,5244
Alter \geq 75 Jahre	30/160 (18,8%)	NA [NA; NA]	21/161 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,84; 2,84] p=0,2132	1,44 [0,86; 2,39] p=0,1631	5,70% [-2,20%; 13,60%] p=0,1598	1,29 [0,73; 2,25] p=0,3792
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	47/336 (14,0%)	NA [NA; NA]	42/339 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,73; 1,79] p=0,6461	1,12 [0,76; 1,64] p=0,5660	1,50% [-3,60%; 6,50%] p=0,5656	1,03 [0,68; 1,56] p=0,9037
andere	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [15,77; NA]	1,17 [0,29; 4,65] p=1,0000	1,14 [0,34; 3,76] p=0,8385	2,30% [-18,00%; 22,60%] p=0,8231	0,98 [0,28; 3,42] p=0,9774
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	24/101 (23,8%)	NA [NA; NA]	22/102 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,59; 2,18] p=0,8456	1,10 [0,66; 1,83] p=0,7187	2,10% [-9,40%; 13,70%] p=0,7162	1,01 [0,56; 1,80] p=0,9825

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	30/267 (11,2%)	NA [NA; NA]	26/267 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,67; 2,04] p=0,6750	1,15 [0,70; 1,89] p=0,5748	1,50% [-3,70%; 6,70%] p=0,5757	1,06 [0,63; 1,79] p=0,8326
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	32/206 (15,5%)	NA [NA; NA]	28/227 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,76; 2,30] p=0,4008	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3264	3,20% [-3,30%; 9,80%] p=0,3305	1,22 [0,73; 2,04] p=0,4538
≤60 ml/min	22/162 (13,6%)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,49; 1,87] p=1,0000	0,96 [0,54; 1,71] p=0,8978	-0,50% [-8,20%; 7,20%] p=0,8965	0,80 [0,43; 1,47] p=0,4655
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	48/335 (14,3%)	NA [NA; NA]	44/340 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,73; 1,77] p=0,6517	1,12 [0,76; 1,63] p=0,5727	1,50% [-3,60%; 6,60%] p=0,5712	1,00 [0,66; 1,50] p=0,9886
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [27,20; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,41; 6,37] p=0,7029	1,46 [0,54; 3,94] p=0,4491	7,20% [-13,30%; 27,80%] p=0,4911	1,76 [0,46; 6,64] p=0,4067
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	17/98 (17,3%)	NA [NA; NA]	10/103 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,71; 4,14] p=0,3260	1,56 [0,75; 3,24] p=0,2312	5,60% [-3,50%; 14,70%] p=0,2263	1,43 [0,64; 3,19] p=0,3814
II	20/163 (12,3%)	NA [NA; NA]	20/156 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,49; 1,88] p=1,0000	0,97 [0,55; 1,72] p=0,9106	-0,40% [-7,70%; 6,80%] p=0,9100	0,87 [0,47; 1,63] p=0,6667
III	17/107 (15,9%)	NA [NA; NA]	18/110 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,48; 2,03] p=1,0000	0,99 [0,54; 1,82] p=0,9686	-0,20% [-10,20%; 9,80%] p=0,9687	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7258
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	39/225 (17,3%)	NA [NA; NA]	31/231 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,78; 2,22] p=0,3759	1,25 [0,81; 1,94] p=0,3095	3,40% [-3,10%; 10,00%] p=0,3048	1,15 [0,71; 1,85] p=0,5713
Nicht-IgG	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	9/76 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,20; 2,23] p=0,7272	0,70 [0,24; 2,07] p=0,5167	-3,20% [-12,70%; 6,20%] p=0,5015	0,63 [0,20; 1,94] p=0,4172

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,11; 1,50] p=0,2940	0,48 [0,16; 1,42] p=0,1759	-10,50% [-25,60%; 4,60%] p=0,1737	0,43 [0,14; 1,35] p=0,1499
Standardrisiko	40/271 (14,8%)	NA [NA; NA]	39/279 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,64; 1,70] p=0,9499	1,04 [0,70; 1,55] p=0,8525	0,60% [-5,20%; 6,30%] p=0,8518	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7443
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	14/127 (11,0%)	NA [NA; NA]	12/123 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,52; 3,00] p=0,7773	1,20 [0,59; 2,45] p=0,6158	1,90% [-5,40%; 9,20%] p=0,6116	1,15 [0,51; 2,58] p=0,7343
ECOG-PS 1	28/178 (15,7%)	NA [NA; NA]	28/187 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,51; 1,70] p=0,9410	0,94 [0,58; 1,53] p=0,8205	-0,80% [-8,00%; 6,40%] p=0,8187	0,84 [0,49; 1,45] p=0,5305
ECOG-PS \geq 2	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,62; 4,44] p=0,4629	1,53 [0,66; 3,56] p=0,3307	6,90% [-6,50%; 20,40%] p=0,3128	1,84 [0,64; 5,30] p=0,2590
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	49/305 (16,1%)	NA [NA; NA]	42/307 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,76; 1,86] p=0,5198	1,16 [0,79; 1,69] p=0,4487	2,20% [-3,50%; 7,80%] p=0,4482	1,10 [0,73; 1,66] p=0,6525
Nicht EMA-Population	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,34; 5,24] p=0,9546	1,25 [0,42; 3,71] p=0,7009	1,90% [-7,40%; 11,20%] p=0,6884	1,06 [0,28; 4,00] p=0,9366

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

Anhang 4-J Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10								
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	147/368 (39,9%)	35,02 [27,20; NA]	162/369 (43,9%)	17,97 [10,78; 27,27]	0,85 [0,63; 1,14] p=0,3086	0,91 [0,77; 1,08] p=0,2747	-4,00% [-11,10%; 3,10%] p=0,2740	0,68 [0,54; 0,84] p=0,0006
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	84/189 (44,4%)	25,30 [17,54; NA]	90/195 (46,2%)	16,59 [9,99; 26,78]	0,92 [0,61; 1,38] p=0,7590	0,96 [0,77; 1,19] p=0,6822	-2,10% [-12,10%; 7,90%] p=0,6818	0,74 [0,54; 1,00] p=0,0469
weiblich	63/179 (35,2%)	NA [32,92; NA]	72/174 (41,4%)	21,52 [11,34; 39,62]	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2559	0,84 [0,65; 1,10] p=0,2132	-6,50% [-16,60%; 3,70%] p=0,2105	0,62 [0,44; 0,87] p=0,0059
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	79/208 (38,0%)	NA [32,30; NA]	86/208 (41,3%)	21,32 [15,70; 33,12]	0,87 [0,59; 1,29] p=0,5528	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4881	-3,30% [-12,70%; 6,00%] p=0,4865	0,67 [0,49; 0,92] p=0,0117
Alter \geq 75 Jahre	68/160 (42,5%)	27,24 [21,42; NA]	76/161 (47,2%)	11,34 [9,99; 26,02]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,4520	0,90 [0,70; 1,15] p=0,3880	-4,80% [-15,70%; 6,10%] p=0,3885	0,68 [0,48; 0,94] p=0,0208
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	136/336 (40,5%)	35,02 [27,01; NA]	149/339 (44,0%)	17,97 [10,78; 27,27]	0,86 [0,63; 1,17] p=0,3797	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3389	-3,60% [-11,00%; 3,80%] p=0,3376	0,68 [0,54; 0,86] p=0,0013
andere	11/32 (34,4%)	32,79 [10,15; NA]	13/30 (43,3%)	17,02 [4,73; 34,99]	0,57 [0,18; 1,79] p=0,5040	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3486	-12,50% [-37,50%; 12,40%] p=0,3234	0,46 [0,16; 1,32] p=0,1492
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nordamerika	42/101 (41,6%)	32,33 [11,40; NA]	36/102 (35,3%)	28,71 [9,96; NA]	1,30 [0,74; 2,30] p=0,4439	1,18 [0,83; 1,67] p=0,3639	6,20% [-7,10%; 19,50%] p=0,3603	0,91 [0,58; 1,44] p=0,6930
andere	105/267 (39,3%)	NA [27,24; NA]	126/267 (47,2%)	16,00 [10,41; 23,00]	0,72 [0,51; 1,02] p=0,0810	0,83 [0,69; 1,01] p=0,0672	-7,80% [-16,20%; 0,50%] p=0,0659	0,61 [0,47; 0,79] p=0,0002
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	76/206 (36,9%)	NA [32,20; NA]	100/227 (44,1%)	21,32 [10,45; 28,19]	0,76 [0,51; 1,13] p=0,2046	0,85 [0,68; 1,07] p=0,1719	-6,40% [-15,70%; 2,80%] p=0,1709	0,63 [0,47; 0,86] p=0,0031
≤60 ml/min	71/162 (43,8%)	27,20 [15,93; NA]	62/142 (43,7%)	17,97 [9,96; 28,71]	0,99 [0,63; 1,55] p=1,0000	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9570	-0,30% [-11,70%; 11,10%] p=0,9573	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1232
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	137/335 (40,9%)	35,25 [26,74; NA]	147/340 (43,2%)	21,22 [10,88; 27,66]	0,90 [0,66; 1,22] p=0,5564	0,94 [0,79; 1,12] p=0,5053	-2,50% [-9,90%; 4,90%] p=0,5051	0,69 [0,54; 0,87] p=0,0017
beeinträchtigt	9/31 (29,0%)	35,02 [18,17; NA]	15/29 (51,7%)	9,96 [4,70; NA]	0,48 [0,15; 1,53] p=0,3537	0,68 [0,38; 1,24] p=0,2306	-15,70% [-40,30%; 8,90%] p=0,2102	0,41 [0,16; 1,04] p=0,0601
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	43/98 (43,9%)	35,02 [21,72; NA]	52/103 (50,5%)	10,45 [7,72; 33,81]	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3927	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3197	-7,10% [-21,10%; 6,90%] p=0,3178	0,64 [0,42; 0,96] p=0,0316
II	70/163 (42,9%)	32,30 [21,32; NA]	70/156 (44,9%)	21,32 [10,45; 28,19]	0,89 [0,57; 1,39] p=0,7055	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6241	-2,80% [-13,70%; 8,20%] p=0,6230	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0318
III	34/107 (31,8%)	NA [27,01; NA]	40/110 (36,4%)	17,97 [10,74; NA]	0,77 [0,44; 1,36] p=0,4524	0,84 [0,57; 1,23] p=0,3710	-5,80% [-18,60%; 7,00%] p=0,3719	0,67 [0,41; 1,07] p=0,0955
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	85/225 (37,8%)	NA [27,24; NA]	107/231 (46,3%)	16,59 [10,41; 27,66]	0,72 [0,49; 1,04] p=0,0953	0,82 [0,66; 1,03] p=0,0783	-8,20% [-17,40%; 0,90%] p=0,0781	0,60 [0,45; 0,81] p=0,0006

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	29/74 (39,2%)	NA [15,67; NA]	30/76 (39,5%)	26,02 [8,28; NA]	0,91 [0,45; 1,84] p=0,9254	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7871	-2,20% [-18,20%; 13,70%] p=0,7828	0,70 [0,40; 1,23] p=0,2117
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	19/48 (39,6%)	32,33 [10,19; NA]	21/44 (47,7%)	21,22 [4,80; 28,19]	0,84 [0,37; 1,93] p=0,8457	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6842	-4,60% [-26,90%; 17,80%] p=0,6884	0,63 [0,31; 1,27] p=0,1960
Standardrisiko	113/271 (41,7%)	32,79 [22,21; NA]	120/279 (43,0%)	17,97 [10,45; 27,66]	0,95 [0,67; 1,34] p=0,8330	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7657	-1,20% [-9,40%; 6,90%] p=0,7652	0,72 [0,55; 0,93] p=0,0124
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	66/127 (52,0%)	26,74 [16,03; 35,02]	72/123 (58,5%)	10,45 [7,52; 21,22]	0,79 [0,47; 1,32] p=0,4406	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3680	-5,70% [-18,00%; 6,60%] p=0,3607	0,64 [0,45; 0,90] p=0,0109
ECOG-PS 1	67/178 (37,6%)	NA [25,30; NA]	74/187 (39,6%)	21,52 [10,19; 34,99]	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7798	0,95 [0,73; 1,23] p=0,6978	-2,00% [-12,10%; 8,10%] p=0,6959	0,67 [0,47; 0,94] p=0,0204
ECOG-PS ≥2	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	16/59 (27,1%)	32,46 [21,32; 39,62]	0,82 [0,37; 1,85] p=0,7830	0,86 [0,47; 1,57] p=0,6271	-3,90% [-20,20%; 12,30%] p=0,6366	0,82 [0,39; 1,74] p=0,6133
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	124/305 (40,7%)	32,79 [22,21; NA]	131/307 (42,7%)	21,32 [10,74; 32,46]	0,91 [0,66; 1,25] p=0,6146	0,95 [0,78; 1,14] p=0,5582	-2,30% [-10,10%; 5,50%] p=0,5573	0,74 [0,58; 0,95] p=0,0174
Nicht EMA-Population	23/63 (36,5%)	NA [27,01; NA]	31/62 (50,0%)	16,00 [8,28; 27,27]	0,57 [0,27; 1,19] p=0,1943	0,73 [0,48; 1,11] p=0,1397	-13,30% [-30,60%; 3,90%] p=0,1298	0,44 [0,25; 0,78] p=0,0048
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10								
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	226/368 (61,4%)	4,86 [4,70; 7,52]	218/369 (59,1%)	4,80 [4,63; 7,49]	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5787	1,04 [0,92; 1,17] p=0,5282	2,30% [-4,70%; 9,20%] p=0,5261	0,86 [0,71; 1,04] p=0,1269

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	119/189 (63,0%)	4,83 [4,04; 7,52]	115/195 (59,0%)	4,73 [3,12; 7,49]	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4957	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4321	3,90% [-5,80%; 13,60%] p=0,4282	0,87 [0,67; 1,14] p=0,3091
weiblich	107/179 (59,8%)	4,89 [4,70; 10,64]	103/174 (59,2%)	4,80 [2,40; 10,22]	1,04 [0,67; 1,61] p=0,9391	1,02 [0,86; 1,20] p=0,8515	1,00% [-9,10%; 11,00%] p=0,8508	0,83 [0,63; 1,10] p=0,2038
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	126/208 (60,6%)	7,46 [4,73; 10,09]	124/208 (59,6%)	4,67 [2,17; 7,23]	1,04 [0,70; 1,55] p=0,9337	1,01 [0,87; 1,18] p=0,8534	0,90% [-8,40%; 10,10%] p=0,8528	0,77 [0,60; 0,99] p=0,0430
Alter ≥75 Jahre	100/160 (62,5%)	4,70 [2,20; 7,42]	94/161 (58,4%)	5,19 [4,67; 10,22]	1,19 [0,76; 1,86] p=0,5302	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4587	4,00% [-6,60%; 14,70%] p=0,4555	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9889
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	208/336 (61,9%)	4,86 [4,70; 7,52]	200/339 (59,0%)	4,70 [4,60; 7,46]	1,13 [0,82; 1,54] p=0,5108	1,05 [0,93; 1,18] p=0,4613	2,70% [-4,50%; 10,00%] p=0,4590	0,87 [0,71; 1,05] p=0,1546
andere	18/32 (56,3%)	7,42 [2,10; 21,59]	18/30 (60,0%)	7,52 [1,97; 21,26]	0,74 [0,25; 2,19] p=0,7890	0,88 [0,57; 1,37] p=0,5969	-7,30% [-33,00%; 18,50%] p=0,5793	0,89 [0,41; 1,96] p=0,7726
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	59/101 (58,4%)	4,73 [2,20; 7,66]	56/102 (54,9%)	5,22 [4,63; 10,19]	1,15 [0,65; 2,03] p=0,7527	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6462	3,10% [-10,10%; 16,40%] p=0,6428	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7517
andere	167/267 (62,5%)	5,49 [4,70; 7,98]	162/267 (60,7%)	4,70 [2,79; 7,49]	1,09 [0,76; 1,54] p=0,7120	1,03 [0,90; 1,18] p=0,6469	1,90% [-6,30%; 10,10%] p=0,6459	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1133
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	125/206 (60,7%)	7,49 [4,73; 10,45]	129/227 (56,8%)	4,70 [2,63; 7,66]	1,17 [0,79; 1,74] p=0,5017	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4407	3,60% [-5,50%; 12,80%] p=0,4357	0,81 [0,63; 1,04] p=0,0976

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	101/162 (62,3%)	4,70 [2,20; 7,42]	89/142 (62,7%)	4,93 [3,12; 9,96]	0,97 [0,61; 1,55] p=0,9977	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9015	-0,70% [-11,60%; 10,20%] p=0,9014	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6607
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	209/335 (62,4%)	4,83 [4,70; 7,52]	198/340 (58,2%)	4,89 [4,67; 7,52]	1,18 [0,86; 1,61] p=0,3525	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3131	3,80% [-3,50%; 11,00%] p=0,3109	0,88 [0,72; 1,07] p=0,2081
beeinträchtigt	16/31 (51,6%)	10,19 [1,97; 37,78]	20/29 (69,0%)	1,97 [1,91; 9,96]	0,57 [0,18; 1,76] p=0,4769	0,82 [0,57; 1,18] p=0,3236	-12,70% [-37,80%; 12,40%] p=0,3225	0,64 [0,30; 1,39] p=0,2642
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	66/98 (67,3%)	4,76 [3,22; 8,35]	67/103 (65,0%)	4,67 [1,97; 7,39]	0,99 [0,54; 1,78] p=1,0000	1,00 [0,82; 1,21] p=0,9616	-0,30% [-13,50%; 12,90%] p=0,9613	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0745
II	107/163 (65,6%)	4,73 [4,63; 7,49]	100/156 (64,1%)	4,70 [2,63; 7,23]	1,05 [0,66; 1,66] p=0,9297	1,02 [0,86; 1,20] p=0,8387	1,10% [-9,50%; 11,70%] p=0,8379	0,86 [0,65; 1,14] p=0,3042
III	53/107 (49,5%)	7,56 [4,70; 21,52]	51/110 (46,4%)	10,64 [4,67; 16,53]	1,03 [0,60; 1,78] p=1,0000	1,02 [0,77; 1,35] p=0,9059	0,80% [-12,50%; 14,10%] p=0,9053	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6882
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	137/225 (60,9%)	4,89 [4,67; 7,56]	139/231 (60,2%)	4,89 [4,63; 7,66]	1,04 [0,71; 1,54] p=0,9020	1,02 [0,88; 1,18] p=0,8250	1,00% [-7,80%; 9,80%] p=0,8242	0,87 [0,68; 1,11] p=0,2701
Nicht-IgG	44/74 (59,5%)	7,49 [4,70; 17,31]	42/76 (55,3%)	7,46 [4,63; 10,64]	1,18 [0,59; 2,34] p=0,7679	1,07 [0,80; 1,43] p=0,6377	3,90% [-12,50%; 20,30%] p=0,6398	0,86 [0,54; 1,37] p=0,5160
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	24/48 (50,0%)	7,42 [2,07; NA]	26/44 (59,1%)	4,93 [2,00; 10,19]	0,72 [0,30; 1,72] p=0,6063	0,86 [0,58; 1,27] p=0,4645	-8,20% [-29,60%; 13,20%] p=0,4530	0,83 [0,44; 1,57] p=0,5682
Standardrisiko	176/271 (64,9%)	4,73 [4,67; 7,42]	164/279 (58,8%)	4,73 [4,60; 7,66]	1,30 [0,92; 1,84] p=0,1624	1,10 [0,97; 1,26] p=0,1380	6,20% [-1,90%; 14,20%] p=0,1351	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7576

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	99/127 (78,0%)	4,70 [2,14; 4,89]	96/123 (78,0%)	4,67 [1,97; 4,83]	1,10 [0,59; 2,03] p=0,8964	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7748	1,50% [-8,80%; 11,80%] p=0,7731	0,89 [0,67; 1,20] p=0,4488
ECOG-PS 1	101/178 (56,7%)	7,42 [4,67; 10,45]	101/187 (54,0%)	4,70 [2,04; 7,52]	1,15 [0,75; 1,75] p=0,6005	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5289	3,30% [-6,90%; 13,60%] p=0,5257	0,80 [0,60; 1,06] p=0,1151
ECOG-PS ≥2	26/63 (41,3%)	11,14 [6,83; NA]	21/59 (35,6%)	33,12 [10,78; 39,62]	1,39 [0,63; 3,07] p=0,5480	1,20 [0,78; 1,84] p=0,4262	6,90% [-9,60%; 23,50%] p=0,4132	1,49 [0,81; 2,73] p=0,1949
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	186/305 (61,0%)	4,76 [4,70; 7,49]	177/307 (57,7%)	4,93 [4,63; 7,85]	1,14 [0,82; 1,58] p=0,4894	1,05 [0,92; 1,20] p=0,4393	3,10% [-4,70%; 10,80%] p=0,4363	0,91 [0,74; 1,12] p=0,3825
Nicht EMA-Population	40/63 (63,5%)	7,59 [4,67; 21,59]	41/62 (66,1%)	4,67 [1,97; 6,80]	0,91 [0,42; 1,94] p=0,9522	0,97 [0,74; 1,27] p=0,7993	-2,20% [-19,10%; 14,80%] p=0,8007	0,69 [0,44; 1,10] p=0,1178
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	148/368 (40,2%)	38,01 [26,68; NA]	140/369 (37,9%)	30,09 [21,32; NA]	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5924	1,06 [0,88; 1,27] p=0,5414	2,20% [-4,80%; 9,20%] p=0,5410	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4642
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/189 (34,9%)	NA [32,49; NA]	79/195 (40,5%)	26,78 [10,58; 32,30]	0,80 [0,53; 1,21] p=0,3357	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2861	-5,30% [-15,10%; 4,40%] p=0,2851	0,70 [0,50; 0,97] p=0,0348
weiblich	82/179 (45,8%)	21,91 [10,32; NA]	61/174 (35,1%)	39,62 [21,52; NA]	1,64 [1,06; 2,53] p=0,0357	1,34 [1,03; 1,74] p=0,0276	11,60% [1,50%; 21,70%] p=0,0248	1,24 [0,89; 1,74] p=0,2080
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter <75 Jahre	92/208 (44,2%)	32,49 [18,17; NA]	74/208 (35,6%)	32,30 [23,06; NA]	1,44 [0,97; 2,14] p=0,0915	1,24 [0,98; 1,57] p=0,0742	8,60% [-0,70%; 17,90%] p=0,0714	1,07 [0,79; 1,46] p=0,6493
Alter ≥75 Jahre	56/160 (35,0%)	NA [23,03; NA]	66/161 (41,0%)	26,02 [10,22; NA]	0,77 [0,49; 1,21] p=0,3141	0,85 [0,64; 1,13] p=0,2626	-6,10% [-16,60%; 4,50%] p=0,2613	0,74 [0,52; 1,06] p=0,0997
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	140/336 (41,7%)	38,01 [21,91; NA]	131/339 (38,6%)	29,77 [21,32; 39,62]	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4800	1,08 [0,89; 1,30] p=0,4328	3,00% [-4,50%; 10,40%] p=0,4335	0,94 [0,74; 1,19] p=0,5957
andere	8/32 (25,0%)	NA [27,11; NA]	9/30 (30,0%)	NA [7,39; NA]	0,63 [0,17; 2,33] p=0,7311	0,77 [0,37; 1,62] p=0,5191	-7,60% [-29,30%; 14,10%] p=0,4912	0,62 [0,23; 1,66] p=0,3435
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	34/101 (33,7%)	NA [18,17; NA]	32/102 (31,4%)	37,78 [21,29; NA]	1,10 [0,61; 1,97] p=0,8706	1,07 [0,71; 1,59] p=0,7549	2,10% [-10,90%; 15,00%] p=0,7556	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8645
andere	114/267 (42,7%)	32,76 [21,72; NA]	108/267 (40,4%)	29,77 [17,02; NA]	1,10 [0,78; 1,55] p=0,6617	1,06 [0,86; 1,29] p=0,5997	2,20% [-6,10%; 10,60%] p=0,5988	0,91 [0,69; 1,18] p=0,4588
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	81/206 (39,3%)	NA [26,68; NA]	89/227 (39,2%)	28,55 [17,02; NA]	0,98 [0,66; 1,45] p=1,0000	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9284	-0,40% [-9,70%; 8,80%] p=0,9281	0,81 [0,60; 1,10] p=0,1835
≤60 ml/min	67/162 (41,4%)	32,76 [15,93; NA]	51/142 (35,9%)	30,55 [21,29; NA]	1,22 [0,76; 1,94] p=0,4752	1,13 [0,85; 1,50] p=0,4050	4,60% [-6,40%; 15,60%] p=0,4080	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6890
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	137/335 (40,9%)	38,01 [26,68; NA]	125/340 (36,8%)	30,55 [21,52; NA]	1,18 [0,86; 1,61] p=0,3427	1,10 [0,91; 1,33] p=0,3041	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3048	0,95 [0,74; 1,21] p=0,6557
beeinträchtigt	10/31 (32,3%)	NA [7,42; NA]	15/29 (51,7%)	9,96 [2,33; 32,30]	0,37 [0,12; 1,19] p=0,1139	0,55 [0,28; 1,09] p=0,0656	-24,00% [-49,40%; 1,40%] p=0,0641	0,39 [0,15; 1,01] p=0,0532

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	41/98 (41,8%)	NA [26,68; NA]	41/103 (39,8%)	29,77 [21,52; NA]	1,07 [0,61; 1,88] p=0,9214	1,04 [0,74; 1,47] p=0,8086	1,70% [-12,20%; 15,70%] p=0,8092	0,83 [0,54; 1,29] p=0,4160
II	71/163 (43,6%)	32,49 [15,93; NA]	66/156 (42,3%)	26,02 [8,48; NA]	1,02 [0,65; 1,59] p=1,0000	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9335	0,50% [-10,40%; 11,30%] p=0,9332	0,88 [0,63; 1,25] p=0,4820
III	36/107 (33,6%)	NA [21,52; NA]	33/110 (30,0%)	37,78 [10,78; NA]	1,10 [0,61; 1,97] p=0,8674	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7534	2,00% [-10,40%; 14,40%] p=0,7519	1,02 [0,63; 1,66] p=0,9265
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	95/225 (42,2%)	32,49 [16,26; NA]	88/231 (38,1%)	30,55 [21,52; NA]	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3666	1,12 [0,90; 1,40] p=0,3179	4,60% [-4,40%; 13,60%] p=0,3190	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7507
Nicht-IgG	23/74 (31,1%)	NA [32,76; NA]	28/76 (36,8%)	28,68 [10,22; NA]	0,67 [0,31; 1,43] p=0,4104	0,79 [0,51; 1,23] p=0,3142	-8,00% [-22,90%; 7,00%] p=0,2959	0,66 [0,37; 1,19] p=0,1697
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/48 (45,8%)	16,39 [7,56; NA]	15/44 (34,1%)	30,55 [10,15; NA]	1,42 [0,57; 3,57] p=0,6047	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4571	7,80% [-12,40%; 28,00%] p=0,4505	1,25 [0,59; 2,69] p=0,5583
Standardrisiko	105/271 (38,7%)	NA [26,78; NA]	106/279 (38,0%)	30,09 [21,29; NA]	1,03 [0,73; 1,45] p=0,9504	1,02 [0,82; 1,25] p=0,8807	0,60% [-7,50%; 8,70%] p=0,8801	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4332
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	52/127 (40,9%)	NA [22,11; NA]	47/123 (38,2%)	37,78 [26,78; NA]	1,14 [0,67; 1,93] p=0,7325	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6355	3,00% [-9,10%; 15,00%] p=0,6291	0,93 [0,61; 1,40] p=0,7201
ECOG-PS 1	73/178 (41,0%)	NA [16,26; NA]	75/187 (40,1%)	21,32 [8,48; 30,09]	1,05 [0,69; 1,60] p=0,8909	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8072	1,30% [-9,00%; 11,60%] p=0,8077	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2443
ECOG-PS ≥2	23/63 (36,5%)	38,01 [7,42; NA]	18/59 (30,5%)	39,62 [10,78; 39,62]	1,24 [0,56; 2,75] p=0,7365	1,15 [0,70; 1,89] p=0,5930	4,60% [-12,00%; 21,20%] p=0,5870	1,41 [0,71; 2,79] p=0,3303

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	123/305 (40,3%)	38,01 [21,91; NA]	117/307 (38,1%)	30,09 [21,32; NA]	1,09 [0,79; 1,51] p=0,6524	1,05 [0,87; 1,28] p=0,5937	2,10% [-5,60%; 9,80%] p=0,5943	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6523
Nicht EMA-Population	25/63 (39,7%)	NA [15,70; NA]	23/62 (37,1%)	32,30 [7,62; NA]	1,12 [0,53; 2,34] p=0,9173	1,07 [0,69; 1,66] p=0,7721	2,60% [-14,70%; 19,90%] p=0,7687	0,74 [0,40; 1,38] p=0,3449
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	168/368 (45,7%)	27,20 [21,22; 36,24]	170/369 (46,1%)	15,74 [10,25; 21,98]	0,98 [0,74; 1,32] p=0,9696	0,99 [0,85; 1,16] p=0,9109	-0,40% [-7,60%; 6,80%] p=0,9105	0,79 [0,64; 0,98] p=0,0364
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	92/189 (48,7%)	25,30 [10,25; 33,22]	84/195 (43,1%)	15,90 [10,22; 26,97]	1,27 [0,84; 1,91] p=0,3020	1,13 [0,92; 1,40] p=0,2569	5,80% [-4,10%; 15,70%] p=0,2507	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7234
weiblich	76/179 (42,5%)	36,24 [21,22; NA]	86/174 (49,4%)	11,56 [7,46; 26,02]	0,75 [0,49; 1,14] p=0,2143	0,86 [0,68; 1,07] p=0,1780	-7,20% [-17,60%; 3,20%] p=0,1745	0,68 [0,49; 0,93] p=0,0160
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	96/208 (46,2%)	29,01 [16,62; 36,24]	93/208 (44,7%)	16,53 [10,38; 27,27]	1,06 [0,72; 1,57] p=0,8421	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7658	1,40% [-8,10%; 11,00%] p=0,7649	0,80 [0,60; 1,07] p=0,1319
Alter ≥75 Jahre	72/160 (45,0%)	26,81 [7,82; NA]	77/161 (47,8%)	10,88 [7,59; 26,02]	0,89 [0,58; 1,38] p=0,6941	0,94 [0,74; 1,19] p=0,6142	-2,80% [-13,70%; 8,10%] p=0,6118	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1457
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	155/336 (46,1%)	29,01 [21,22; 36,24]	159/339 (46,9%)	15,61 [10,19; 21,52]	0,97 [0,71; 1,31] p=0,8846	0,98 [0,84; 1,15] p=0,8241	-0,90% [-8,40%; 6,60%] p=0,8232	0,78 [0,62; 0,97] p=0,0257

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	13/32 (40,6%)	NA [4,70; NA]	11/30 (36,7%)	26,97 [5,22; NA]	1,08 [0,38; 3,08] p=1,0000	1,05 [0,52; 2,16] p=0,8775	2,10% [-24,80%; 28,90%] p=0,8804	1,23 [0,50; 2,99] p=0,6554
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	48/101 (47,5%)	16,62 [4,89; NA]	45/102 (44,1%)	15,61 [5,22; NA]	1,15 [0,65; 2,01] p=0,7401	1,07 [0,80; 1,45] p=0,6371	3,30% [-10,20%; 16,80%] p=0,6323	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5044
andere	120/267 (44,9%)	32,26 [21,29; 40,84]	125/267 (46,8%)	15,93 [10,25; 22,64]	0,93 [0,66; 1,31] p=0,7371	0,96 [0,80; 1,16] p=0,6729	-1,80% [-10,30%; 6,60%] p=0,6723	0,77 [0,60; 0,99] p=0,0407
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	96/206 (46,6%)	26,55 [15,70; 34,99]	101/227 (44,5%)	17,94 [10,32; 29,11]	1,09 [0,75; 1,61] p=0,7176	1,05 [0,86; 1,28] p=0,6464	2,20% [-7,20%; 11,60%] p=0,6450	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4389
≤60 ml/min	72/162 (44,4%)	32,43 [13,40; 40,84]	69/142 (48,6%)	10,74 [7,46; 21,98]	0,85 [0,54; 1,34] p=0,5562	0,92 [0,72; 1,16] p=0,4824	-4,10% [-15,30%; 7,20%] p=0,4772	0,67 [0,48; 0,94] p=0,0216
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	150/335 (44,8%)	32,43 [21,52; 40,84]	157/340 (46,2%)	15,74 [10,32; 21,98]	0,94 [0,69; 1,27] p=0,7411	0,97 [0,82; 1,14] p=0,6836	-1,60% [-9,10%; 5,90%] p=0,6825	0,76 [0,61; 0,95] p=0,0172
beeinträchtigt	17/31 (54,8%)	7,52 [4,63; 21,68]	13/29 (44,8%)	9,96 [1,97; NA]	1,44 [0,49; 4,29] p=0,6933	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4973	8,70% [-17,00%; 34,50%] p=0,5067	0,90 [0,39; 2,09] p=0,8109
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	54/98 (55,1%)	21,68 [10,15; 33,22]	50/103 (48,5%)	17,35 [10,15; 33,84]	1,22 [0,70; 2,14] p=0,5694	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4778	5,10% [-8,90%; 19,10%] p=0,4766	0,92 [0,62; 1,36] p=0,6745
II	74/163 (45,4%)	32,26 [16,30; NA]	74/156 (47,4%)	15,70 [7,59; 26,81]	0,89 [0,57; 1,39] p=0,6929	0,94 [0,74; 1,19] p=0,6125	-2,90% [-13,80%; 8,10%] p=0,6098	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1141
III	40/107 (37,4%)	40,84 [10,68; 40,84]	46/110 (41,8%)	11,56 [7,88; 21,98]	0,79 [0,45; 1,37] p=0,4782	0,86 [0,62; 1,21] p=0,3968	-5,70% [-18,80%; 7,30%] p=0,3903	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0708

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	97/225 (43,1%)	32,33 [16,30; NA]	108/231 (46,8%)	11,56 [8,61; 21,52]	0,85 [0,59; 1,24] p=0,4652	0,92 [0,75; 1,13] p=0,4097	-3,90% [-13,00%; 5,30%] p=0,4077	0,73 [0,55; 0,96] p=0,0255
Nicht-IgG	37/74 (50,0%)	27,20 [5,03; NA]	36/76 (47,4%)	15,74 [7,49; 26,02]	1,02 [0,51; 2,05] p=1,0000	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9477	0,50% [-15,70%; 16,80%] p=0,9472	0,82 [0,49; 1,37] p=0,4545
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	18/48 (37,5%)	NA [15,70; NA]	25/44 (56,8%)	5,58 [2,04; 21,26]	0,49 [0,20; 1,18] p=0,1481	0,67 [0,41; 1,07] p=0,0980	-18,20% [-39,40%; 3,10%] p=0,0941	0,50 [0,25; 0,99] p=0,0455
Standardrisiko	129/271 (47,6%)	21,72 [10,74; 34,99]	130/279 (46,6%)	15,74 [10,19; 22,08]	1,04 [0,75; 1,46] p=0,8714	1,02 [0,86; 1,22] p=0,8047	1,10% [-7,30%; 9,40%] p=0,8037	0,81 [0,63; 1,03] p=0,0892
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	70/127 (55,1%)	16,59 [7,49; 32,43]	65/123 (52,8%)	15,70 [7,98; 26,97]	1,11 [0,66; 1,85] p=0,7890	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6914	2,50% [-9,90%; 15,00%] p=0,6890	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9063
ECOG-PS 1	77/178 (43,3%)	32,92 [21,29; NA]	84/187 (44,9%)	15,61 [7,52; 21,98]	0,90 [0,59; 1,37] p=0,7042	0,94 [0,74; 1,20] p=0,6274	-2,60% [-12,90%; 7,70%] p=0,6235	0,62 [0,45; 0,85] p=0,0035
ECOG-PS ≥2	21/63 (33,3%)	NA [6,83; NA]	21/59 (35,6%)	39,62 [10,19; 39,62]	0,90 [0,42; 1,91] p=0,9339	0,93 [0,57; 1,54] p=0,7821	-2,40% [-19,90%; 15,00%] p=0,7846	0,94 [0,50; 1,80] p=0,8615
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	141/305 (46,2%)	26,55 [15,70; 34,99]	145/307 (47,2%)	15,70 [10,25; 22,64]	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8635	0,98 [0,83; 1,16] p=0,8005	-1,00% [-9,00%; 6,90%] p=0,8005	0,82 [0,65; 1,03] p=0,0919
Nicht EMA-Population	27/63 (42,9%)	NA [8,41; NA]	25/62 (40,3%)	17,94 [7,52; NA]	1,21 [0,58; 2,52] p=0,7561	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6203	4,50% [-13,00%; 21,90%] p=0,6148	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5502

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10								
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	184/368 (50,0%)	16,92 [10,15; 28,45]	166/369 (45,0%)	16,46 [10,19; 27,76]	1,22 [0,91; 1,63] p=0,2033	1,11 [0,95; 1,29] p=0,1786	5,00% [-2,20%; 12,10%] p=0,1763	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5501
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	90/189 (47,6%)	18,17 [10,15; 39,20]	86/195 (44,1%)	15,90 [7,46; 28,98]	1,15 [0,77; 1,72] p=0,5736	1,08 [0,87; 1,34] p=0,5061	3,40% [-6,60%; 13,40%] p=0,5049	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4193
weiblich	94/179 (52,5%)	15,77 [7,56; 32,33]	80/174 (46,0%)	20,11 [8,57; 28,52]	1,30 [0,85; 1,98] p=0,2668	1,14 [0,92; 1,42] p=0,2242	6,50% [-3,90%; 17,00%] p=0,2213	1,01 [0,75; 1,38] p=0,9366
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	105/208 (50,5%)	16,92 [10,15; 32,33]	95/208 (45,7%)	16,00 [9,96; 28,52]	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3822	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3316	4,80% [-4,80%; 14,30%] p=0,3297	0,90 [0,68; 1,19] p=0,4569
Alter ≥75 Jahre	79/160 (49,4%)	21,52 [7,52; 32,20]	71/161 (44,1%)	20,11 [7,46; 30,55]	1,23 [0,79; 1,92] p=0,4109	1,12 [0,89; 1,41] p=0,3510	5,20% [-5,70%; 16,10%] p=0,3473	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9599
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	165/336 (49,1%)	18,17 [10,15; 32,20]	151/339 (44,5%)	17,12 [10,22; 28,29]	1,20 [0,88; 1,62] p=0,2829	1,10 [0,94; 1,29] p=0,2501	4,40% [-3,10%; 11,90%] p=0,2479	0,93 [0,74; 1,16] p=0,5224
andere	19/32 (59,4%)	15,93 [2,10; 29,18]	15/30 (50,0%)	14,32 [4,70; 41,89]	1,33 [0,47; 3,73] p=0,7843	1,14 [0,70; 1,87] p=0,5957	7,50% [-19,70%; 34,60%] p=0,5899	1,22 [0,50; 3,01] p=0,6620
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	43/101 (42,6%)	33,35 [10,38; 43,76]	44/102 (43,1%)	8,61 [7,39; 41,89]	0,97 [0,55; 1,69] p=1,0000	0,98 [0,72; 1,35] p=0,9081	-0,80% [-14,40%; 12,80%] p=0,9074	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2253

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	141/267 (52,8%)	15,01 [7,85; 27,04]	122/267 (45,7%)	17,12 [10,78; 28,29]	1,33 [0,95; 1,88] p=0,1179	1,16 [0,97; 1,37] p=0,0993	7,10% [-1,30%; 15,60%] p=0,0971	1,00 [0,78; 1,28] p=1,0000
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	107/206 (51,9%)	15,77 [7,69; 27,57]	104/227 (45,8%)	15,87 [8,48; 27,30]	1,32 [0,90; 1,94] p=0,1878	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1579	6,90% [-2,60%; 16,30%] p=0,1537	0,97 [0,74; 1,28] p=0,8462
≤60 ml/min	77/162 (47,5%)	21,91 [8,12; 33,97]	62/142 (43,7%)	24,31 [7,85; 33,81]	1,13 [0,72; 1,80] p=0,6784	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5957	3,00% [-8,10%; 14,10%] p=0,5919	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8618
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	168/335 (50,1%)	21,59 [10,15; 29,44]	153/340 (45,0%)	16,46 [10,22; 28,19]	1,22 [0,90; 1,65] p=0,2331	1,11 [0,95; 1,30] p=0,2046	4,90% [-2,60%; 12,40%] p=0,2030	0,93 [0,74; 1,16] p=0,4977
beeinträchtigt	15/31 (48,4%)	10,38 [4,67; NA]	13/29 (44,8%)	10,09 [5,03; NA]	1,30 [0,46; 3,65] p=0,8043	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6000	6,90% [-20,10%; 34,00%] p=0,6163	0,95 [0,40; 2,25] p=0,9108
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	56/98 (57,1%)	15,70 [4,73; 33,97]	49/103 (47,6%)	16,46 [4,83; 33,81]	1,46 [0,83; 2,57] p=0,2470	1,19 [0,91; 1,56] p=0,1946	9,30% [-4,60%; 23,20%] p=0,1886	1,00 [0,68; 1,49] p=0,9827
II	83/163 (50,9%)	21,59 [10,15; 32,20]	73/156 (46,8%)	15,90 [7,69; 28,19]	1,14 [0,73; 1,77] p=0,6387	1,07 [0,85; 1,34] p=0,5612	3,30% [-7,80%; 14,30%] p=0,5610	0,87 [0,63; 1,20] p=0,4027
III	45/107 (42,1%)	18,17 [7,56; NA]	44/110 (40,0%)	21,52 [7,85; 32,49]	1,03 [0,60; 1,78] p=1,0000	1,02 [0,74; 1,41] p=0,9194	0,70% [-12,60%; 13,90%] p=0,9189	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7277
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	118/225 (52,4%)	15,70 [7,69; 27,24]	108/231 (46,8%)	16,00 [8,48; 27,76]	1,30 [0,89; 1,88] p=0,2075	1,14 [0,95; 1,36] p=0,1761	6,40% [-2,80%; 15,50%] p=0,1719	1,00 [0,76; 1,30] p=0,9768
Nicht-IgG	38/74 (51,4%)	15,93 [4,86; NA]	33/76 (43,4%)	15,90 [4,93; NA]	1,46 [0,71; 3,02] p=0,4122	1,20 [0,84; 1,71] p=0,3195	8,20% [-7,40%; 23,80%] p=0,3010	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5112

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	24/48 (50,0%)	9,89 [2,04; NA]	22/44 (50,0%)	7,42 [2,07; 30,55]	0,91 [0,38; 2,14] p=1,0000	0,95 [0,62; 1,46] p=0,8239	-2,40% [-24,00%; 19,10%] p=0,8244	0,83 [0,44; 1,57] p=0,5665
Standardrisiko	130/271 (48,0%)	21,72 [10,41; 33,35]	124/279 (44,4%)	17,12 [10,78; 28,29]	1,15 [0,82; 1,61] p=0,4665	1,08 [0,90; 1,29] p=0,4161	3,50% [-4,80%; 11,80%] p=0,4139	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3707
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	70/127 (55,1%)	21,52 [7,69; 33,97]	61/123 (49,6%)	20,11 [7,23; 33,81]	1,39 [0,83; 2,34] p=0,2620	1,16 [0,92; 1,48] p=0,2109	7,90% [-4,40%; 20,20%] p=0,2096	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9211
ECOG-PS 1	86/178 (48,3%)	11,11 [7,69; 32,33]	82/187 (43,9%)	15,77 [8,57; 27,76]	1,18 [0,77; 1,80] p=0,5126	1,09 [0,87; 1,37] p=0,4470	4,00% [-6,20%; 14,20%] p=0,4421	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5816
ECOG-PS ≥2	28/63 (44,4%)	21,68 [4,73; NA]	23/59 (39,0%)	16,92 [5,29; 39,62]	1,37 [0,65; 2,89] p=0,5208	1,19 [0,79; 1,79] p=0,4070	7,50% [-10,10%; 25,10%] p=0,4049	1,20 [0,67; 2,16] p=0,5397
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	153/305 (50,2%)	15,93 [10,09; 28,45]	140/307 (45,6%)	16,46 [9,96; 28,19]	1,20 [0,87; 1,65] p=0,3038	1,10 [0,93; 1,30] p=0,2677	4,50% [-3,40%; 12,40%] p=0,2658	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6841
Nicht EMA-Population	31/63 (49,2%)	21,72 [4,73; NA]	26/62 (41,9%)	21,52 [7,23; 41,89]	1,39 [0,67; 2,89] p=0,4837	1,19 [0,81; 1,76] p=0,3786	8,10% [-9,50%; 25,70%] p=0,3685	1,10 [0,62; 1,94] p=0,7530
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	149/368 (40,5%)	34,43 [27,66; NA]	155/369 (42,0%)	26,02 [11,53; 32,23]	0,93 [0,70; 1,26] p=0,7114	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6566	-1,60% [-8,70%; 5,50%] p=0,6547	0,80 [0,64; 1,01] p=0,0593
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	76/189 (40,2%)	33,38 [26,88; NA]	85/195 (43,6%)	23,06 [10,15; 30,55]	0,87 [0,58; 1,30] p=0,5643	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4971	-3,50% [-13,40%; 6,50%] p=0,4962	0,72 [0,53; 0,99] p=0,0445
weiblich	73/179 (40,8%)	38,08 [16,30; NA]	70/174 (40,2%)	26,91 [10,78; NA]	1,02 [0,66; 1,58] p=1,0000	1,01 [0,79; 1,30] p=0,9256	0,50% [-9,60%; 10,60%] p=0,9250	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6027
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	81/208 (38,9%)	38,08 [27,66; NA]	87/208 (41,8%)	26,81 [10,61; NA]	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5994	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5320	-3,00% [-12,40%; 6,40%] p=0,5298	0,74 [0,54; 1,00] p=0,0505
Alter ≥75 Jahre	68/160 (42,5%)	32,72 [10,45; NA]	68/161 (42,2%)	26,02 [10,45; 30,55]	1,01 [0,65; 1,57] p=1,0000	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9730	0,20% [-10,60%; 11,00%] p=0,9728	0,89 [0,64; 1,26] p=0,5199
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	138/336 (41,1%)	34,43 [26,94; NA]	147/339 (43,4%)	24,28 [10,68; 30,19]	0,90 [0,67; 1,23] p=0,5770	0,94 [0,79; 1,13] p=0,5252	-2,40% [-9,80%; 5,00%] p=0,5224	0,79 [0,62; 0,99] p=0,0439
andere	11/32 (34,4%)	33,02 [7,56; NA]	8/30 (26,7%)	NA [5,22; NA]	1,54 [0,42; 5,65] p=0,7493	1,24 [0,66; 2,31] p=0,5211	7,10% [-14,30%; 28,60%] p=0,5141	1,46 [0,51; 4,18] p=0,4782
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	42/101 (41,6%)	32,72 [7,66; NA]	39/102 (38,2%)	23,06 [10,61; NA]	1,14 [0,65; 2,01] p=0,7617	1,08 [0,77; 1,51] p=0,6560	3,10% [-10,30%; 16,40%] p=0,6519	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9756
andere	107/267 (40,1%)	38,08 [27,66; NA]	116/267 (43,4%)	26,81 [10,61; 32,26]	0,87 [0,61; 1,23] p=0,4787	0,92 [0,76; 1,13] p=0,4262	-3,40% [-11,70%; 4,90%] p=0,4241	0,74 [0,57; 0,97] p=0,0266
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	79/206 (38,3%)	NA [27,66; NA]	94/227 (41,4%)	26,81 [8,61; NA]	0,87 [0,59; 1,29] p=0,5576	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4936	-3,30% [-12,60%; 6,00%] p=0,4920	0,74 [0,55; 1,01] p=0,0551
≤60 ml/min	70/162 (43,2%)	32,72 [10,45; NA]	61/142 (43,0%)	24,31 [11,53; 30,55]	1,01 [0,63; 1,62] p=1,0000	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9632	0,30% [-10,70%; 11,20%] p=0,9629	0,90 [0,63; 1,28] p=0,5496

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	139/335 (41,5%)	34,43 [26,94; NA]	139/340 (40,9%)	26,91 [15,67; 33,81]	1,02 [0,75; 1,39] p=0,9635	1,01 [0,85; 1,21] p=0,9012	0,50% [-6,90%; 7,80%] p=0,9005	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1462
beeinträchtigt	10/31 (32,3%)	27,66 [10,25; NA]	16/29 (55,2%)	8,48 [2,79; 28,95]	0,42 [0,13; 1,38] p=0,2418	0,65 [0,35; 1,19] p=0,1484	-18,40% [-43,00%; 6,10%] p=0,1408	0,38 [0,14; 1,02] p=0,0557
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	41/98 (41,8%)	NA [10,88; NA]	38/103 (36,9%)	NA [11,53; NA]	1,22 [0,69; 2,18] p=0,5930	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4971	4,80% [-8,80%; 18,30%] p=0,4924	1,04 [0,66; 1,64] p=0,8605
II	73/163 (44,8%)	32,53 [21,42; NA]	77/156 (49,4%)	10,64 [7,46; 27,20]	0,81 [0,53; 1,26] p=0,4249	0,90 [0,71; 1,14] p=0,3642	-5,20% [-16,20%; 5,90%] p=0,3595	0,70 [0,51; 0,98] p=0,0358
III	35/107 (32,7%)	NA [21,52; NA]	40/110 (36,4%)	26,81 [10,78; NA]	0,78 [0,44; 1,38] p=0,4827	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3979	-5,50% [-18,20%; 7,20%] p=0,3945	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1795
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	86/225 (38,2%)	NA [26,74; NA]	98/231 (42,4%)	26,81 [12,75; 33,81]	0,85 [0,58; 1,24] p=0,4563	0,91 [0,73; 1,13] p=0,4008	-3,90% [-12,90%; 5,10%] p=0,3989	0,80 [0,59; 1,07] p=0,1361
Nicht-IgG	35/74 (47,3%)	32,20 [10,22; NA]	33/76 (43,4%)	15,74 [7,46; 32,23]	1,11 [0,56; 2,22] p=0,8955	1,06 [0,75; 1,49] p=0,7585	2,50% [-13,80%; 18,90%] p=0,7598	0,65 [0,38; 1,12] p=0,1187
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/48 (33,3%)	NA [10,45; NA]	20/44 (45,5%)	26,78 [4,67; NA]	0,55 [0,21; 1,43] p=0,3242	0,71 [0,42; 1,22] p=0,2248	-12,60% [-32,20%; 7,10%] p=0,2108	0,35 [0,16; 0,78] p=0,0107
Standardrisiko	114/271 (42,1%)	33,38 [21,52; NA]	120/279 (43,0%)	24,25 [10,61; 32,23]	0,95 [0,68; 1,34] p=0,8521	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7851	-1,20% [-9,40%; 7,10%] p=0,7835	0,84 [0,65; 1,08] p=0,1768
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	58/127 (45,7%)	34,43 [11,14; NA]	66/123 (53,7%)	11,53 [7,42; 27,20]	0,71 [0,43; 1,18] p=0,2379	0,85 [0,66; 1,08] p=0,1915	-8,50% [-21,00%; 4,10%] p=0,1852	0,69 [0,48; 1,01] p=0,0542
ECOG-PS 1	72/178 (40,4%)	33,38 [21,91; NA]	72/187 (38,5%)	24,31 [10,28; 33,81]	1,15 [0,75; 1,76] p=0,5899	1,09 [0,85; 1,40] p=0,5179	3,40% [-6,80%; 13,50%] p=0,5166	0,82 [0,58; 1,14] p=0,2325
ECOG-PS ≥2	19/63 (30,2%)	NA [21,52; NA]	17/59 (28,8%)	39,62 [32,23; 39,62]	1,12 [0,51; 2,45] p=0,9287	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7685	2,50% [-14,30%; 19,20%] p=0,7733	1,13 [0,56; 2,29] p=0,7270
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	125/305 (41,0%)	33,02 [22,64; NA]	126/307 (41,0%)	26,81 [15,74; 33,81]	0,98 [0,71; 1,36] p=0,9824	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9168	-0,40% [-8,20%; 7,40%] p=0,9167	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2462
Nicht EMA-Population	24/63 (38,1%)	NA [26,74; NA]	29/62 (46,8%)	10,28 [7,42; NA]	0,76 [0,38; 1,54] p=0,5527	0,85 [0,55; 1,30] p=0,4395	-7,10% [-25,40%; 11,20%] p=0,4476	0,57 [0,32; 1,01] p=0,0532
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10								
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	174/368 (47,3%)	21,68 [10,48; 32,46]	167/369 (45,3%)	16,13 [7,72; 26,02]	1,09 [0,81; 1,46] p=0,6158	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5650	2,10% [-5,00%; 9,30%] p=0,5624	0,86 [0,70; 1,07] p=0,1814
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	90/189 (47,6%)	18,17 [7,42; 33,77]	92/195 (47,2%)	9,96 [4,76; 23,06]	1,01 [0,68; 1,52] p=1,0000	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9554	0,30% [-9,70%; 10,30%] p=0,9551	0,84 [0,63; 1,14] p=0,2642
weiblich	84/179 (46,9%)	27,04 [10,58; NA]	75/174 (43,1%)	26,02 [7,66; NA]	1,16 [0,76; 1,78] p=0,5654	1,08 [0,86; 1,36] p=0,4956	3,60% [-6,70%; 14,00%] p=0,4910	0,90 [0,65; 1,23] p=0,4938
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	97/208 (46,6%)	22,21 [10,48; NA]	100/208 (48,1%)	10,15 [4,76; 21,22]	0,95 [0,64; 1,40] p=0,8576	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7813	-1,40% [-10,90%; 8,20%] p=0,7798	0,75 [0,57; 0,99] p=0,0444

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	77/160 (48,1%)	21,42 [7,42; 33,77]	67/161 (41,6%)	26,02 [7,66; NA]	1,31 [0,84; 2,04] p=0,2809	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2345	6,60% [-4,20%; 17,40%] p=0,2299	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7682
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	156/336 (46,4%)	21,95 [10,48; NA]	154/339 (45,4%)	16,13 [7,72; 26,74]	1,04 [0,77; 1,42] p=0,8420	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7821	1,10% [-6,40%; 8,50%] p=0,7809	0,84 [0,67; 1,05] p=0,1219
andere	18/32 (56,3%)	16,16 [4,67; 33,77]	13/30 (43,3%)	17,02 [3,12; NA]	1,48 [0,49; 4,46] p=0,6730	1,20 [0,71; 2,03] p=0,4792	9,00% [-16,40%; 34,50%] p=0,4864	0,96 [0,38; 2,41] p=0,9238
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	45/101 (44,6%)	18,17 [5,29; NA]	43/102 (42,2%)	15,74 [6,80; NA]	1,11 [0,64; 1,94] p=0,8227	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7159	2,60% [-11,10%; 16,20%] p=0,7129	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5920
andere	129/267 (48,3%)	21,88 [10,25; 33,77]	124/267 (46,4%)	16,20 [7,46; 27,70]	1,08 [0,77; 1,53] p=0,7154	1,04 [0,87; 1,24] p=0,6517	1,90% [-6,50%; 10,30%] p=0,6501	0,85 [0,67; 1,10] p=0,2167
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	100/206 (48,5%)	16,82 [10,19; 32,46]	110/227 (48,5%)	8,48 [4,73; 23,06]	1,02 [0,69; 1,50] p=1,0000	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9234	0,50% [-8,90%; 9,80%] p=0,9229	0,81 [0,62; 1,07] p=0,1394
≤60 ml/min	74/162 (45,7%)	22,21 [10,15; NA]	57/142 (40,1%)	27,27 [10,78; NA]	1,24 [0,78; 1,96] p=0,4230	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3599	5,30% [-5,90%; 16,50%] p=0,3538	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8704
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	158/335 (47,2%)	22,21 [10,88; 34,27]	152/340 (44,7%)	16,53 [7,72; 27,27]	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5882	1,05 [0,90; 1,24] p=0,5363	2,40% [-5,10%; 9,80%] p=0,5332	0,87 [0,69; 1,08] p=0,2117
beeinträchtigt	15/31 (48,4%)	10,19 [2,37; NA]	15/29 (51,7%)	4,67 [1,94; NA]	0,86 [0,26; 2,84] p=1,0000	0,95 [0,62; 1,45] p=0,8159	-2,90% [-26,40%; 20,60%] p=0,8081	0,54 [0,22; 1,35] p=0,1884
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	56/98 (57,1%)	10,88 [4,83; 34,27]	54/103 (52,4%)	8,12 [4,70; 33,51]	1,20 [0,68; 2,10] p=0,6359	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5385	4,40% [-9,50%; 18,30%] p=0,5346	0,90 [0,62; 1,32] p=0,5925
II	75/163 (46,0%)	27,57 [10,48; NA]	73/156 (46,8%)	16,13 [4,70; NA]	0,98 [0,63; 1,53] p=1,0000	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9310	-0,50% [-11,30%; 10,40%] p=0,9305	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1119
III	43/107 (40,2%)	21,95 [10,15; NA]	40/110 (36,4%)	22,21 [10,15; NA]	1,20 [0,69; 2,09] p=0,6103	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5166	4,40% [-8,70%; 17,40%] p=0,5136	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9651
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	98/225 (43,6%)	27,57 [15,77; NA]	113/231 (48,9%)	8,48 [4,73; 21,22]	0,82 [0,57; 1,20] p=0,3658	0,90 [0,74; 1,10] p=0,3183	-4,70% [-13,80%; 4,40%] p=0,3137	0,72 [0,54; 0,94] p=0,0172
Nicht-IgG	38/74 (51,4%)	16,69 [4,73; NA]	24/76 (31,6%)	NA [21,26; NA]	2,15 [1,05; 4,39] p=0,0561	1,55 [1,02; 2,36] p=0,0377	17,40% [1,40%; 33,30%] p=0,0325	1,48 [0,83; 2,61] p=0,1829
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	18/48 (37,5%)	NA [7,46; NA]	21/44 (47,7%)	10,64 [2,86; NA]	0,62 [0,25; 1,49] p=0,4025	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2929	-11,60% [-32,50%; 9,30%] p=0,2767	0,58 [0,29; 1,18] p=0,1349
Standardrisiko	134/271 (49,4%)	21,29 [10,19; 32,33]	122/279 (43,7%)	21,03 [8,48; 33,51]	1,26 [0,90; 1,76] p=0,2155	1,13 [0,94; 1,35] p=0,1859	5,70% [-2,70%; 14,00%] p=0,1823	0,96 [0,75; 1,23] p=0,7359
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	76/127 (59,8%)	7,42 [4,67; 21,29]	72/123 (58,5%)	6,80 [4,70; 16,13]	1,09 [0,65; 1,85] p=0,8424	1,04 [0,84; 1,27] p=0,7407	2,10% [-10,10%; 14,30%] p=0,7378	0,96 [0,69; 1,34] p=0,8277
ECOG-PS 1	77/178 (43,3%)	32,20 [16,69; NA]	76/187 (40,6%)	23,06 [7,56; NA]	1,18 [0,77; 1,80] p=0,5132	1,10 [0,86; 1,40] p=0,4476	4,00% [-6,20%; 14,20%] p=0,4409	0,80 [0,58; 1,12] p=0,1925
ECOG-PS ≥2	21/63 (33,3%)	34,27 [21,68; NA]	19/59 (32,2%)	39,62 [9,96; 39,62]	0,94 [0,43; 2,08] p=1,0000	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8897	-1,20% [-17,80%; 15,50%] p=0,8880	0,84 [0,42; 1,66] p=0,6103
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	142/305 (46,6%)	21,88 [10,48; 33,77]	135/307 (44,0%)	21,22 [8,12; 28,65]	1,11 [0,81; 1,54] p=0,5616	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5085	2,70% [-5,20%; 10,50%] p=0,5054	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4257
Nicht EMA-Population	32/63 (50,8%)	21,29 [5,16; NA]	32/62 (51,6%)	7,56 [4,67; 25,76]	1,01 [0,49; 2,09] p=1,0000	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9844	0,20% [-17,40%; 17,80%] p=0,9841	0,76 [0,46; 1,26] p=0,2878
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	227/368 (61,7%)	15,70 [10,25; 16,33]	196/369 (53,1%)	10,64 [9,96; 15,97]	1,43 [1,06; 1,92] p=0,0222	1,16 [1,03; 1,31] p=0,0183	8,50% [1,50%; 15,60%] p=0,0176	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8454
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	109/189 (57,7%)	16,16 [10,74; 21,26]	101/195 (51,8%)	10,58 [8,48; 16,92]	1,31 [0,87; 1,96] p=0,2298	1,13 [0,94; 1,35] p=0,1928	6,60% [-3,40%; 16,60%] p=0,1932	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3355
weiblich	118/179 (65,9%)	10,15 [7,66; 15,74]	95/174 (54,6%)	10,64 [7,66; 17,12]	1,61 [1,03; 2,49] p=0,0449	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0347	10,90% [0,90%; 20,90%] p=0,0331	1,10 [0,83; 1,46] p=0,5090
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	144/208 (69,2%)	10,45 [7,88; 15,74]	115/208 (55,3%)	10,64 [7,69; 16,33]	1,84 [1,22; 2,76] p=0,0044	1,25 [1,08; 1,45] p=0,0033	13,90% [4,80%; 23,00%] p=0,0029	1,09 [0,85; 1,40] p=0,4990
Alter ≥75 Jahre	83/160 (51,9%)	17,05 [10,51; 27,40]	81/161 (50,3%)	10,58 [7,66; 17,12]	1,07 [0,69; 1,65] p=0,8639	1,03 [0,83; 1,28] p=0,7778	1,60% [-9,40%; 12,50%] p=0,7766	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2369
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	212/336 (63,1%)	10,78 [10,09; 16,13]	181/339 (53,4%)	10,68 [8,48; 16,13]	1,49 [1,10; 2,03] p=0,0133	1,18 [1,04; 1,34] p=0,0107	9,60% [2,30%; 17,00%] p=0,0105	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9852
andere	15/32 (46,9%)	21,59 [15,67; 22,73]	15/30 (50,0%)	10,25 [4,67; NA]	0,65 [0,20; 2,10] p=0,6890	0,84 [0,52; 1,33] p=0,4988	-9,00% [-32,90%; 14,90%] p=0,4602	0,58 [0,24; 1,41] p=0,2273

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	58/101 (57,4%)	16,33 [10,15; 21,52]	51/102 (50,0%)	10,19 [7,42; 15,70]	1,35 [0,77; 2,36] p=0,3646	1,15 [0,89; 1,47] p=0,2954	7,30% [-6,30%; 20,80%] p=0,2920	0,90 [0,61; 1,33] p=0,5944
andere	169/267 (63,3%)	12,26 [8,35; 15,93]	145/267 (54,3%)	13,44 [10,15; 16,92]	1,46 [1,03; 2,07] p=0,0412	1,17 [1,01; 1,34] p=0,0334	9,00% [0,80%; 17,30%] p=0,0324	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9360
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	125/206 (60,7%)	15,80 [10,25; 21,52]	126/227 (55,5%)	10,45 [7,66; 16,13]	1,23 [0,84; 1,81] p=0,3359	1,09 [0,93; 1,28] p=0,2894	5,10% [-4,30%; 14,40%] p=0,2878	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2432
≤60 ml/min	102/162 (63,0%)	10,74 [7,72; 15,93]	70/142 (49,3%)	10,78 [10,19; 21,22]	1,70 [1,07; 2,71] p=0,0322	1,26 [1,03; 1,53] p=0,0241	12,80% [1,70%; 23,90%] p=0,0233	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2670
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	208/335 (62,1%)	15,70 [10,25; 16,33]	176/340 (51,8%)	10,68 [10,19; 16,33]	1,52 [1,12; 2,08] p=0,0097	1,19 [1,05; 1,36] p=0,0078	10,10% [2,70%; 17,40%] p=0,0074	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9430
beeinträchtigt	18/31 (58,1%)	10,51 [7,46; 18,17]	20/29 (69,0%)	8,48 [4,63; 21,42]	0,74 [0,23; 2,43] p=0,8515	0,91 [0,63; 1,31] p=0,6324	-6,00% [-29,70%; 17,70%] p=0,6189	0,51 [0,23; 1,13] p=0,0944
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	67/98 (68,4%)	15,67 [8,08; 21,22]	58/103 (56,3%)	8,61 [7,42; 21,32]	1,65 [0,92; 2,96] p=0,1265	1,20 [0,97; 1,50] p=0,0949	11,60% [-1,80%; 25,00%] p=0,0904	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6925
II	99/163 (60,7%)	10,78 [7,72; 16,16]	87/156 (55,8%)	10,64 [7,66; 17,12]	1,21 [0,77; 1,90] p=0,4900	1,08 [0,90; 1,30] p=0,4210	4,40% [-6,30%; 15,10%] p=0,4183	0,99 [0,73; 1,33] p=0,9350
III	61/107 (57,0%)	16,33 [7,88; 21,52]	51/110 (46,4%)	15,70 [9,96; 21,22]	1,47 [0,86; 2,52] p=0,2005	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1573	9,70% [-3,80%; 23,20%] p=0,1581	1,00 [0,68; 1,47] p=0,9970
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	139/225 (61,8%)	10,64 [8,08; 15,84]	119/231 (51,5%)	10,78 [8,61; 17,05]	1,52 [1,04; 2,22] p=0,0373	1,19 [1,02; 1,40] p=0,0297	10,10% [1,00%; 19,10%] p=0,0290	1,14 [0,89; 1,47] p=0,2995
Nicht-IgG	47/74 (63,5%)	15,97 [7,59; 27,20]	42/76 (55,3%)	10,19 [4,76; 16,66]	1,46 [0,69; 3,10] p=0,4329	1,14 [0,89; 1,46] p=0,3330	7,60% [-7,40%; 22,70%] p=0,3194	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1818
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	28/48 (58,3%)	15,74 [7,66; 23,20]	19/44 (43,2%)	21,22 [7,42; NA]	1,68 [0,72; 3,92] p=0,3262	1,28 [0,86; 1,91] p=0,2339	13,50% [-8,40%; 35,30%] p=0,2264	0,93 [0,48; 1,81] p=0,8353
Standardrisiko	163/271 (60,1%)	15,74 [10,25; 18,17]	151/279 (54,1%)	10,35 [8,48; 15,77]	1,30 [0,92; 1,84] p=0,1714	1,11 [0,96; 1,28] p=0,1459	6,00% [-2,00%; 14,10%] p=0,1423	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3151
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	85/127 (66,9%)	15,80 [8,28; 18,99]	73/123 (59,3%)	10,19 [7,42; 17,12]	1,46 [0,87; 2,45] p=0,1775	1,16 [0,95; 1,41] p=0,1395	9,30% [-3,10%; 21,70%] p=0,1433	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9476
ECOG-PS 1	109/178 (61,2%)	10,64 [7,88; 15,90]	98/187 (52,4%)	10,25 [7,49; 15,97]	1,40 [0,92; 2,14] p=0,1430	1,16 [0,96; 1,39] p=0,1166	8,30% [-2,00%; 18,50%] p=0,1143	0,88 [0,66; 1,16] p=0,3560
ECOG-PS ≥2	33/63 (52,4%)	17,05 [7,66; 21,88]	25/59 (42,4%)	16,92 [10,45; 32,23]	1,50 [0,72; 3,12] p=0,3691	1,23 [0,84; 1,80] p=0,2796	9,90% [-8,00%; 27,80%] p=0,2774	1,59 [0,85; 2,97] p=0,1430
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	179/305 (58,7%)	15,74 [10,38; 17,05]	164/307 (53,4%)	10,78 [10,19; 16,66]	1,24 [0,90; 1,72] p=0,2202	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1912	5,20% [-2,60%; 13,00%] p=0,1883	0,94 [0,76; 1,17] p=0,5954
Nicht EMA-Population	48/63 (76,2%)	10,25 [4,89; 16,36]	32/62 (51,6%)	7,69 [4,76; 21,42]	2,87 [1,36; 6,07] p=0,0074	1,50 [1,11; 2,02] p=0,0045	25,30% [8,10%; 42,50%] p=0,0039	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2714

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	80/368 (21,7%)	NA [NA; NA]	95/369 (25,7%)	39,62 [39,23; NA]	0,80 [0,57; 1,12] p=0,2298	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1982	-4,00% [-10,10%; 2,10%] p=0,1958	0,70 [0,52; 0,95] p=0,0213
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	40/189 (21,2%)	NA [39,20; NA]	52/195 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,45; 1,19] p=0,2540	0,80 [0,56; 1,13] p=0,2069	-5,40% [-13,70%; 2,90%] p=0,2019	0,62 [0,41; 0,94] p=0,0259
weiblich	40/179 (22,3%)	NA [NA; NA]	43/174 (24,7%)	39,62 [37,78; NA]	0,91 [0,55; 1,49] p=0,7946	0,93 [0,63; 1,37] p=0,6998	-1,80% [-10,70%; 7,10%] p=0,6995	0,80 [0,51; 1,24] p=0,3215
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	44/208 (21,2%)	NA [NA; NA]	50/208 (24,0%)	39,62 [37,78; NA]	0,84 [0,53; 1,34] p=0,5467	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4718	-2,90% [-10,90%; 5,00%] p=0,4696	0,74 [0,49; 1,11] p=0,1431
Alter ≥75 Jahre	36/160 (22,5%)	NA [39,20; NA]	45/161 (28,0%)	NA [30,55; NA]	0,75 [0,45; 1,24] p=0,3203	0,81 [0,55; 1,18] p=0,2620	-5,40% [-14,80%; 4,00%] p=0,2590	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0713
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	73/336 (21,7%)	NA [NA; NA]	89/339 (26,3%)	39,62 [39,23; NA]	0,77 [0,54; 1,10] p=0,1759	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1491	-4,70% [-11,10%; 1,70%] p=0,1469	0,68 [0,50; 0,94] p=0,0172
andere	7/32 (21,9%)	NA [27,11; NA]	6/30 (20,0%)	NA [21,45; NA]	1,18 [0,35; 3,91] p=1,0000	1,14 [0,46; 2,86] p=0,7739	3,20% [-20,30%; 26,80%] p=0,7867	1,06 [0,30; 3,70] p=0,9242
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	28/101 (27,7%)	NA [NA; NA]	34/102 (33,3%)	37,78 [16,13; NA]	0,76 [0,42; 1,39] p=0,4660	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3792	-5,70% [-18,30%; 6,90%] p=0,3752	0,73 [0,44; 1,21] p=0,2213

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	52/267 (19,5%)	NA [39,20; NA]	61/267 (22,8%)	39,62 [39,23; NA]	0,82 [0,54; 1,24] p=0,3954	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3394	-3,40% [-10,30%; 3,50%] p=0,3375	0,69 [0,47; 1,00] p=0,0499
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	48/206 (23,3%)	NA [39,20; NA]	65/227 (28,6%)	NA [37,78; NA]	0,73 [0,47; 1,15] p=0,2207	0,81 [0,59; 1,10] p=0,1818	-5,60% [-13,60%; 2,50%] p=0,1753	0,61 [0,42; 0,90] p=0,0126
≤60 ml/min	32/162 (19,8%)	NA [NA; NA]	30/142 (21,1%)	39,62 [39,23; NA]	0,93 [0,54; 1,61] p=0,9016	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7927	-1,20% [-10,60%; 8,10%] p=0,7949	0,81 [0,49; 1,35] p=0,4276
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	72/335 (21,5%)	NA [NA; NA]	87/340 (25,6%)	39,62 [39,23; NA]	0,79 [0,55; 1,13] p=0,2290	0,84 [0,64; 1,10] p=0,1960	-4,20% [-10,60%; 2,10%] p=0,1943	0,67 [0,49; 0,92] p=0,0143
beeinträchtigt	8/31 (25,8%)	NA [7,46; NA]	8/29 (27,6%)	NA [15,70; NA]	0,86 [0,26; 2,91] p=1,0000	0,90 [0,37; 2,17] p=0,8072	-2,80% [-26,00%; 20,40%] p=0,8134	0,94 [0,31; 2,89] p=0,9187
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	20/98 (20,4%)	NA [NA; NA]	36/103 (35,0%)	37,78 [21,45; NA]	0,46 [0,24; 0,88] p=0,0277	0,58 [0,36; 0,92] p=0,0189	-15,10% [-27,40%; -2,80%] p=0,0161	0,45 [0,26; 0,77] p=0,0039
II	37/163 (22,7%)	NA [39,20; NA]	36/156 (23,1%)	39,62 [39,62; NA]	0,94 [0,55; 1,60] p=0,9255	0,95 [0,64; 1,43] p=0,8192	-1,10% [-10,20%; 8,10%] p=0,8186	0,82 [0,52; 1,32] p=0,4189
III	23/107 (21,5%)	NA [NA; NA]	23/110 (20,9%)	NA [39,23; NA]	1,00 [0,51; 1,94] p=1,0000	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9971	0,00% [-10,90%; 10,90%] p=0,9970	0,93 [0,51; 1,68] p=0,8012
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	44/225 (19,6%)	NA [NA; NA]	59/231 (25,5%)	NA [39,23; NA]	0,69 [0,44; 1,07] p=0,1240	0,75 [0,53; 1,06] p=0,0995	-6,50% [-14,20%; 1,20%] p=0,0964	0,66 [0,44; 0,97] p=0,0368
Nicht-IgG	16/74 (21,6%)	NA [NA; NA]	20/76 (26,3%)	NA [26,74; NA]	0,93 [0,40; 2,18] p=1,0000	0,95 [0,56; 1,64] p=0,8678	-1,10% [-14,40%; 12,10%] p=0,8677	0,87 [0,41; 1,87] p=0,7261

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [30,55; NA]	1,29 [0,34; 4,83] p=0,9655	1,21 [0,46; 3,21] p=0,7106	2,80% [-11,30%; 16,80%] p=0,7020	1,28 [0,40; 4,14] p=0,6768
Standardrisiko	68/271 (25,1%)	NA [39,20; NA]	80/279 (28,7%)	39,23 [37,78; NA]	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3731	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3238	-3,70% [-11,10%; 3,60%] p=0,3201	0,73 [0,53; 1,01] p=0,0594
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	24/127 (18,9%)	NA [39,20; NA]	36/123 (29,3%)	NA [37,78; NA]	0,62 [0,34; 1,14] p=0,1663	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1254	-8,40% [-19,10%; 2,20%] p=0,1208	0,61 [0,36; 1,05] p=0,0750
ECOG-PS 1	39/178 (21,9%)	NA [NA; NA]	43/187 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,59; 1,61] p=1,0000	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9249	-0,40% [-9,10%; 8,20%] p=0,9243	0,74 [0,47; 1,15] p=0,1795
ECOG-PS ≥2	17/63 (27,0%)	NA [28,22; NA]	16/59 (27,1%)	39,23 [27,63; 39,62]	0,92 [0,40; 2,12] p=1,0000	0,94 [0,51; 1,72] p=0,8409	-1,60% [-17,30%; 14,00%] p=0,8379	1,14 [0,51; 2,58] p=0,7472
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	70/305 (23,0%)	NA [39,20; NA]	81/307 (26,4%)	39,62 [37,78; NA]	0,83 [0,57; 1,20] p=0,3609	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3139	-3,50% [-10,30%; 3,30%] p=0,3126	0,76 [0,55; 1,05] p=0,0966
Nicht-EMA-Population	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	14/62 (22,6%)	NA [15,93; NA]	0,72 [0,29; 1,75] p=0,6124	0,76 [0,36; 1,59] p=0,4629	-5,40% [-19,80%; 9,10%] p=0,4664	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1649

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und FunktionskalenAnhang 4-J Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Verbesserung um \geq MCID 10 Punkte* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	203/368 (55,2%)	8,15 [5,13; 10,64]	186/369 (50,4%)	7,46 [4,89; 10,15]	1,21 [0,91; 1,62] p=0,2232	1,09 [0,95; 1,25] p=0,1966	4,70% [-2,40%; 11,90%] p=0,1947	0,95 [0,78; 1,16] p=0,5950
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	99/189 (52,4%)	10,32 [4,89; 26,71]	88/195 (45,1%)	7,69 [4,93; 12,75]	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1957	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1631	7,10% [-2,90%; 17,20%] p=0,1644	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8272
weiblich	104/179 (58,1%)	7,56 [4,73; 10,45]	98/174 (56,3%)	6,11 [4,70; 7,92]	1,08 [0,70; 1,65] p=0,8242	1,03 [0,86; 1,23] p=0,7413	1,70% [-8,50%; 12,00%] p=0,7392	0,91 [0,69; 1,21] p=0,5271
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	118/208 (56,7%)	7,49 [4,73; 10,22]	102/208 (49,0%)	6,70 [4,70; 10,25]	1,38 [0,93; 2,04] p=0,1371	1,16 [0,97; 1,38] p=0,1133	7,70% [-1,70%; 17,10%] p=0,1098	0,97 [0,74; 1,26] p=0,8103
Alter \geq 75 Jahre	85/160 (53,1%)	10,45 [4,89; 26,94]	84/161 (52,2%)	7,66 [4,93; 10,78]	1,04 [0,67; 1,61] p=0,9612	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8726	0,90% [-10,00%; 11,80%] p=0,8726	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5943
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	186/336 (55,4%)	9,43 [5,13; 11,07]	169/339 (49,9%)	7,46 [4,86; 10,28]	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1609	1,11 [0,97; 1,28] p=0,1394	5,70% [-1,80%; 13,10%] p=0,1372	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6602
andere	17/32 (53,1%)	7,46 [1,97; NA]	17/30 (56,7%)	7,49 [3,12; 15,80]	0,71 [0,25; 2,00] p=0,6972	0,84 [0,50; 1,42] p=0,5125	-9,10% [-36,20%; 17,90%] p=0,5089	0,88 [0,39; 1,97] p=0,7516

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	47/101 (46,5%)	11,07 [5,13; NA]	37/102 (36,3%)	27,20 [6,70; NA]	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1847	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1431	10,20% [-3,30%; 23,70%] p=0,1379	1,21 [0,78; 1,87] p=0,3873
andere	156/267 (58,4%)	7,56 [4,73; 10,41]	149/267 (55,8%)	5,09 [4,73; 7,69]	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5971	1,05 [0,90; 1,21] p=0,5384	2,60% [-5,80%; 11,10%] p=0,5374	0,89 [0,71; 1,11] p=0,2918
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	123/206 (59,7%)	7,56 [4,73; 10,45]	119/227 (52,4%)	7,42 [4,80; 10,15]	1,32 [0,90; 1,95] p=0,1860	1,13 [0,96; 1,33] p=0,1559	6,80% [-2,50%; 16,10%] p=0,1537	0,97 [0,75; 1,25] p=0,8131
\leq 60 ml/min	80/162 (49,4%)	10,19 [4,80; 37,85]	67/142 (47,2%)	7,49 [4,86; 15,80]	1,07 [0,67; 1,69] p=0,8806	1,03 [0,82; 1,30] p=0,7895	1,50% [-9,50%; 12,60%] p=0,7878	0,96 [0,69; 1,33] p=0,8008
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	188/335 (56,1%)	10,15 [4,89; 11,11]	173/340 (50,9%)	7,46 [4,89; 10,25]	1,23 [0,91; 1,67] p=0,2139	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1870	5,00% [-2,40%; 12,50%] p=0,1851	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5574
beeinträchtigt	14/31 (45,2%)	7,42 [4,67; NA]	13/29 (44,8%)	4,86 [4,60; NA]	1,13 [0,38; 3,37] p=1,0000	1,07 [0,61; 1,86] p=0,8300	2,90% [-22,80%; 28,50%] p=0,8274	1,06 [0,47; 2,40] p=0,8885
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	52/98 (53,1%)	16,16 [7,46; NA]	49/103 (47,6%)	7,92 [4,89; NA]	1,29 [0,73; 2,28] p=0,4656	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3828	6,20% [-7,60%; 20,00%] p=0,3817	0,90 [0,61; 1,33] p=0,5911
II	92/163 (56,4%)	7,72 [4,73; 11,14]	82/156 (52,6%)	7,46 [4,83; 10,38]	1,20 [0,77; 1,87] p=0,4959	1,08 [0,89; 1,32] p=0,4278	4,40% [-6,50%; 15,40%] p=0,4260	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5994
III	59/107 (55,1%)	4,80 [2,50; 10,22]	55/110 (50,0%)	4,86 [4,70; 10,68]	1,23 [0,72; 2,12] p=0,5358	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4499	5,20% [-8,20%; 18,50%] p=0,4476	1,10 [0,76; 1,60] p=0,6145

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	133/225 (59,1%)	7,46 [4,70; 10,25]	120/231 (51,9%)	7,46 [4,86; 10,15]	1,36 [0,93; 1,98] p=0,1384	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1151	7,30% [-1,70%; 16,30%] p=0,1133	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7664
Nicht-IgG	39/74 (52,7%)	10,19 [4,67; NA]	34/76 (44,7%)	15,80 [4,67; 35,25]	1,49 [0,75; 2,96] p=0,3447	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2661	9,60% [-6,80%; 26,00%] p=0,2527	1,04 [0,64; 1,70] p=0,8600
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	25/48 (52,1%)	10,22 [2,00; NA]	19/44 (43,2%)	15,87 [4,67; NA]	1,27 [0,53; 3,09] p=0,7573	1,13 [0,73; 1,73] p=0,5968	5,80% [-15,20%; 26,70%] p=0,5888	1,01 [0,53; 1,94] p=0,9706
Standardrisiko	146/271 (53,9%)	10,19 [7,36; 15,87]	143/279 (51,3%)	6,11 [4,76; 7,88]	1,13 [0,81; 1,58] p=0,5344	1,06 [0,90; 1,24] p=0,4797	3,00% [-5,30%; 11,30%] p=0,4781	0,86 [0,68; 1,09] p=0,2238
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	60/127 (47,2%)	32,76 [10,22; NA]	52/123 (42,3%)	35,25 [7,75; NA]	1,12 [0,67; 1,86] p=0,7604	1,06 [0,80; 1,41] p=0,6650	2,80% [-9,80%; 15,40%] p=0,6643	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6433
ECOG-PS 1	101/178 (56,7%)	7,69 [4,70; 15,87]	95/187 (50,8%)	7,42 [4,73; 10,15]	1,27 [0,84; 1,93] p=0,3088	1,12 [0,92; 1,35] p=0,2615	5,90% [-4,40%; 16,30%] p=0,2619	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7425
ECOG-PS \geq 2	42/63 (66,7%)	2,43 [1,97; 4,67]	39/59 (66,1%)	3,09 [2,00; 4,83]	0,94 [0,43; 2,04] p=1,0000	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8718	-1,40% [-18,30%; 15,50%] p=0,8710	0,96 [0,59; 1,57] p=0,8804
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	169/305 (55,4%)	7,72 [4,80; 10,84]	159/307 (51,8%)	7,42 [4,86; 10,15]	1,18 [0,86; 1,63] p=0,3527	1,08 [0,93; 1,25] p=0,3123	4,10% [-3,80%; 11,90%] p=0,3106	0,98 [0,79; 1,23] p=0,8813
Nicht EMA-Population	34/63 (54,0%)	10,22 [4,70; NA]	27/62 (43,5%)	7,88 [4,47; NA]	1,50 [0,73; 3,08] p=0,3624	1,22 [0,86; 1,75] p=0,2763	10,00% [-7,80%; 27,80%] p=0,2690	0,91 [0,54; 1,55] p=0,7385

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	184/368 (50,0%)	10,41 [5,45; 21,62]	153/369 (41,5%)	15,61 [7,59; NA]	1,41 [1,06; 1,89] p=0,0251	1,20 [1,03; 1,41] p=0,0208	8,50% [1,40%; 15,60%] p=0,0197	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3761
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	83/189 (43,9%)	16,46 [9,63; NA]	69/195 (35,4%)	NA [10,35; NA]	1,39 [0,91; 2,10] p=0,1537	1,21 [0,95; 1,55] p=0,1260	7,60% [-2,10%; 17,40%] p=0,1227	1,06 [0,77; 1,47] p=0,7171
weiblich	101/179 (56,4%)	7,46 [4,70; 10,58]	84/174 (48,3%)	7,69 [4,80; 25,82]	1,40 [0,92; 2,13] p=0,1477	1,17 [0,96; 1,44] p=0,1207	8,40% [-2,10%; 18,80%] p=0,1171	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4128
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	107/208 (51,4%)	7,69 [4,73; 21,68]	84/208 (40,4%)	22,80 [7,49; NA]	1,57 [1,06; 2,33] p=0,0299	1,27 [1,03; 1,57] p=0,0235	11,00% [1,60%; 20,50%] p=0,0220	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3005
Alter \geq 75 Jahre	77/160 (48,1%)	13,40 [7,49; 35,25]	69/161 (42,9%)	10,41 [5,29; NA]	1,23 [0,79; 1,92] p=0,4136	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3535	5,20% [-5,70%; 16,00%] p=0,3494	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8740
Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	169/336 (50,3%)	10,41 [5,45; 21,68]	136/339 (40,1%)	21,22 [7,52; NA]	1,51 [1,11; 2,05] p=0,0111	1,25 [1,06; 1,48] p=0,0089	10,00% [2,60%; 17,40%] p=0,0083	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2617
andere	15/32 (46,9%)	7,49 [2,04; NA]	17/30 (56,7%)	7,88 [4,80; 25,82]	0,56 [0,19; 1,65] p=0,4309	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2945	-14,70% [-40,80%; 11,50%] p=0,2714	0,97 [0,43; 2,18] p=0,9448

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	42/101 (41,6%)	27,43 [7,85; NA]	39/102 (38,2%)	15,61 [6,11; NA]	1,14 [0,65; 2,01] p=0,7579	1,08 [0,77; 1,51] p=0,6522	3,10% [-10,30%; 16,50%] p=0,6486	0,97 [0,62; 1,51] p=0,8924
andere	142/267 (53,2%)	7,69 [4,73; 15,74]	114/267 (42,7%)	15,80 [7,49; NA]	1,53 [1,09; 2,15] p=0,0190	1,25 [1,04; 1,49] p=0,0152	10,50% [2,10%; 18,90%] p=0,0142	1,15 [0,90; 1,47] p=0,2761
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	114/206 (55,3%)	7,46 [4,73; 10,64]	98/227 (43,2%)	10,41 [4,96; NA]	1,61 [1,10; 2,37] p=0,0196	1,27 [1,05; 1,54] p=0,0153	11,80% [2,40%; 21,10%] p=0,0141	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1649
≤60 ml/min	70/162 (43,2%)	21,68 [7,49; NA]	55/142 (38,7%)	15,80 [7,49; NA]	1,18 [0,74; 1,88] p=0,5730	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4959	3,90% [-7,10%; 14,80%] p=0,4906	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9253
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	172/335 (51,3%)	10,22 [4,83; 21,62]	143/340 (42,1%)	12,48 [7,49; NA]	1,44 [1,06; 1,96] p=0,0234	1,21 [1,03; 1,43] p=0,0192	9,00% [1,50%; 16,50%] p=0,0181	1,10 [0,88; 1,38] p=0,3967
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	10,61 [4,67; NA]	10/29 (34,5%)	NA [4,70; NA]	1,36 [0,47; 3,92] p=0,7612	1,23 [0,61; 2,49] p=0,5646	7,80% [-18,90%; 34,40%] p=0,5679	1,11 [0,45; 2,73] p=0,8166
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	55/98 (56,1%)	10,19 [4,67; NA]	41/103 (39,8%)	28,45 [7,69; NA]	2,00 [1,12; 3,59] p=0,0291	1,41 [1,05; 1,88] p=0,0205	16,30% [2,80%; 29,80%] p=0,0177	1,31 [0,87; 1,98] p=0,1924
II	77/163 (47,2%)	16,20 [7,72; NA]	69/156 (44,2%)	15,80 [4,73; NA]	1,16 [0,75; 1,79] p=0,5926	1,08 [0,85; 1,38] p=0,5187	3,70% [-7,40%; 14,70%] p=0,5154	0,91 [0,66; 1,27] p=0,5864
III	52/107 (48,6%)	4,83 [3,02; 10,91]	43/110 (39,1%)	7,79 [4,83; NA]	1,41 [0,82; 2,43] p=0,2793	1,21 [0,89; 1,65] p=0,2236	8,30% [-4,90%; 21,60%] p=0,2179	1,22 [0,81; 1,85] p=0,3387

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	110/225 (48,9%)	11,37 [5,13; 32,76]	91/231 (39,4%)	28,52 [7,79; NA]	1,47 [1,01; 2,13] p=0,0555	1,24 [1,00; 1,53] p=0,0448	9,40% [0,30%; 18,50%] p=0,0432	1,16 [0,87; 1,53] p=0,3125
Nicht-IgG	36/74 (48,6%)	7,46 [4,70; NA]	35/76 (46,1%)	5,29 [4,70; NA]	1,07 [0,56; 2,04] p=0,9755	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8432	1,70% [-15,60%; 19,00%] p=0,8451	0,97 [0,59; 1,60] p=0,9111
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	25/48 (52,1%)	4,80 [2,00; NA]	18/44 (40,9%)	15,61 [4,70; NA]	1,35 [0,58; 3,16] p=0,6343	1,18 [0,75; 1,84] p=0,4947	7,80% [-14,00%; 29,70%] p=0,4818	1,10 [0,57; 2,15] p=0,7694
Standardrisiko	129/271 (47,6%)	11,37 [7,46; NA]	114/279 (40,9%)	15,84 [7,66; NA]	1,33 [0,95; 1,88] p=0,1185	1,17 [0,97; 1,41] p=0,0998	7,00% [-1,30%; 15,20%] p=0,0970	1,05 [0,82; 1,36] p=0,6783
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	43/127 (33,9%)	NA [NA; NA]	33/123 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,78; 2,37] p=0,3514	1,23 [0,84; 1,81] p=0,2842	6,30% [-5,20%; 17,80%] p=0,2804	1,10 [0,69; 1,75] p=0,6921
ECOG-PS 1	99/178 (55,6%)	5,13 [4,67; 10,61]	83/187 (44,4%)	7,88 [4,89; 15,84]	1,57 [1,02; 2,39] p=0,0507	1,24 [1,01; 1,53] p=0,0397	10,90% [0,70%; 21,10%] p=0,0367	1,18 [0,88; 1,58] p=0,2797
ECOG-PS ≥2	42/63 (66,7%)	2,79 [1,97; 4,73]	37/59 (62,7%)	4,70 [2,00; 4,76]	1,18 [0,55; 2,52] p=0,8184	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6715	3,70% [-13,50%; 20,90%] p=0,6733	1,24 [0,74; 2,09] p=0,4119
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	153/305 (50,2%)	9,63 [4,83; 16,46]	135/307 (44,0%)	10,41 [7,49; 28,45]	1,30 [0,94; 1,79] p=0,1286	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1098	6,50% [-1,40%; 14,30%] p=0,1069	1,11 [0,88; 1,41] p=0,3684
Nicht EMA-Population	31/63 (49,2%)	15,74 [4,73; NA]	18/62 (29,0%)	NA [4,83; NA]	2,21 [1,04; 4,69] p=0,0636	1,61 [1,01; 2,56] p=0,0421	18,40% [1,20%; 35,50%] p=0,0356	1,15 [0,62; 2,10] p=0,6632
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	199/368 (54,1%)	10,15 [5,22; 12,98]	174/369 (47,2%)	7,92 [5,03; 15,87]	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0669	1,15 [1,00; 1,32] p=0,0568	7,00% [-0,20%; 14,10%] p=0,0553	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9425
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	94/189 (49,7%)	10,19 [4,80; 30,13]	83/195 (42,6%)	15,70 [5,03; NA]	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1728	1,18 [0,95; 1,46] p=0,1430	7,40% [-2,40%; 17,30%] p=0,1401	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8714
weiblich	105/179 (58,7%)	8,15 [5,13; 15,74]	91/174 (52,3%)	7,62 [4,70; 10,48]	1,34 [0,87; 2,05] p=0,2184	1,14 [0,94; 1,37] p=0,1815	7,10% [-3,20%; 17,40%] p=0,1771	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7327
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	114/208 (54,8%)	8,44 [4,99; 15,70]	96/208 (46,2%)	7,69 [4,83; 15,87]	1,43 [0,97; 2,12] p=0,0877	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0712	8,70% [-0,70%; 18,20%] p=0,0694	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8975
Alter ≥75 Jahre	85/160 (53,1%)	10,19 [4,83; 23,72]	78/161 (48,4%)	10,25 [4,96; 22,37]	1,21 [0,78; 1,87] p=0,4658	1,10 [0,88; 1,36] p=0,4013	4,70% [-6,20%; 15,60%] p=0,3982	0,96 [0,70; 1,31] p=0,7979
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	183/336 (54,5%)	10,19 [5,52; 15,70]	160/339 (47,2%)	10,19 [4,96; 15,87]	1,35 [0,99; 1,83] p=0,0648	1,16 [1,00; 1,34] p=0,0546	7,40% [-0,10%; 14,80%] p=0,0529	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9439
andere	16/32 (50,0%)	4,83 [2,04; 39,49]	14/30 (46,7%)	7,79 [3,29; NA]	0,93 [0,30; 2,86] p=1,0000	0,97 [0,57; 1,64] p=0,8959	-1,60% [-26,50%; 23,30%] p=0,8994	1,56 [0,64; 3,81] p=0,3259
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	48/101 (47,5%)	12,98 [4,86; NA]	41/102 (40,2%)	10,41 [4,83; NA]	1,36 [0,78; 2,39] p=0,3501	1,19 [0,87; 1,62] p=0,2830	7,50% [-6,00%; 21,00%] p=0,2764	0,97 [0,64; 1,49] p=0,8997

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	151/267 (56,6%)	7,88 [4,86; 10,58]	133/267 (49,8%)	7,69 [4,89; 15,70]	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1360	1,14 [0,97; 1,33] p=0,1151	6,80% [-1,60%; 15,20%] p=0,1139	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9899
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	119/206 (57,8%)	5,78 [4,73; 10,22]	106/227 (46,7%)	10,19 [4,96; 23,00]	1,63 [1,11; 2,40] p=0,0166	1,26 [1,05; 1,52] p=0,0129	12,00% [2,70%; 21,30%] p=0,0118	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3033
≤60 ml/min	80/162 (49,4%)	15,74 [8,02; 27,04]	68/142 (47,9%)	7,62 [4,73; 15,87]	1,02 [0,64; 1,60] p=1,0000	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9459	0,40% [-10,90%; 11,60%] p=0,9457	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2303
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	184/335 (54,9%)	10,19 [5,26; 15,74]	166/340 (48,8%)	7,66 [4,89; 11,70]	1,28 [0,94; 1,73] p=0,1353	1,12 [0,97; 1,30] p=0,1165	6,00% [-1,50%; 13,50%] p=0,1146	0,93 [0,76; 1,16] p=0,5300
beeinträchtigt	14/31 (45,2%)	5,13 [2,00; NA]	8/29 (27,6%)	NA [5,03; NA]	2,75 [0,84; 8,96] p=0,1600	1,89 [0,89; 4,02] p=0,0978	22,70% [-1,80%; 47,10%] p=0,0692	2,26 [0,88; 5,81] p=0,0900
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	60/98 (61,2%)	7,69 [4,70; 22,37]	42/103 (40,8%)	32,59 [7,92; NA]	2,32 [1,28; 4,21] p=0,0082	1,47 [1,12; 1,94] p=0,0055	19,30% [6,10%; 32,60%] p=0,0043	1,28 [0,86; 1,92] p=0,2260
II	83/163 (50,9%)	10,41 [5,52; 24,87]	78/156 (50,0%)	7,62 [4,70; 18,50]	1,05 [0,68; 1,63] p=0,9035	1,03 [0,83; 1,28] p=0,8158	1,30% [-9,70%; 12,40%] p=0,8156	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2311
III	56/107 (52,3%)	7,29 [4,67; 12,48]	54/110 (49,1%)	4,96 [4,63; 7,88]	1,09 [0,64; 1,88] p=0,8537	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7486	2,20% [-11,20%; 15,60%] p=0,7467	0,96 [0,65; 1,40] p=0,8185
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	125/225 (55,6%)	8,15 [4,99; 12,48]	109/231 (47,2%)	10,25 [7,36; 23,00]	1,41 [0,97; 2,05] p=0,0893	1,18 [0,98; 1,41] p=0,0732	8,40% [-0,70%; 17,50%] p=0,0713	1,10 [0,84; 1,42] p=0,4933

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	33/74 (44,6%)	15,70 [4,70; NA]	35/76 (46,1%)	5,29 [4,63; NA]	0,95 [0,49; 1,86] p=1,0000	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8808	-1,30% [-18,10%; 15,50%] p=0,8798	0,79 [0,48; 1,31] p=0,3629
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/48 (45,8%)	21,72 [4,80; NA]	17/44 (38,6%)	NA [2,00; NA]	1,04 [0,43; 2,55] p=1,0000	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9296	1,00% [-19,70%; 21,60%] p=0,9271	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6036
Standardrisiko	146/271 (53,9%)	9,43 [5,13; 12,98]	134/279 (48,0%)	7,69 [4,89; 15,70]	1,29 [0,92; 1,80] p=0,1732	1,13 [0,96; 1,33] p=0,1480	6,10% [-2,10%; 14,40%] p=0,1457	0,98 [0,77; 1,24] p=0,8395
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	54/127 (42,5%)	39,49 [15,93; 39,49]	44/123 (35,8%)	NA [22,37; NA]	1,24 [0,74; 2,06] p=0,4945	1,14 [0,83; 1,57] p=0,4163	5,20% [-7,30%; 17,60%] p=0,4181	0,93 [0,61; 1,40] p=0,7229
ECOG-PS 1	105/178 (59,0%)	4,99 [4,70; 10,22]	99/187 (52,9%)	4,86 [4,60; 7,88]	1,31 [0,86; 1,98] p=0,2505	1,12 [0,94; 1,35] p=0,2097	6,60% [-3,70%; 16,90%] p=0,2108	0,99 [0,74; 1,31] p=0,9221
ECOG-PS ≥2	40/63 (63,5%)	4,67 [2,07; 5,13]	31/59 (52,5%)	4,83 [2,60; 10,19]	1,51 [0,74; 3,10] p=0,3368	1,21 [0,86; 1,68] p=0,2538	10,60% [-7,70%; 28,90%] p=0,2568	1,37 [0,81; 2,29] p=0,2378
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	163/305 (53,4%)	9,43 [4,99; 15,74]	149/307 (48,5%)	7,79 [4,96; 15,74]	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1980	1,11 [0,95; 1,30] p=0,1716	5,50% [-2,30%; 13,40%] p=0,1688	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9627
Nicht EMA-Population	36/63 (57,1%)	10,19 [2,14; NA]	25/62 (40,3%)	15,70 [4,63; 39,85]	1,85 [0,89; 3,86] p=0,1445	1,34 [0,95; 1,91] p=0,1012	14,80% [-2,70%; 32,20%] p=0,0977	1,06 [0,63; 1,81] p=0,8170
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	175/368 (47,6%)	16,39 [10,19; 28,45]	160/369 (43,4%)	10,61 [7,39; 32,46]	1,19 [0,89; 1,59] p=0,2764	1,10 [0,94; 1,29] p=0,2453	4,30% [-2,90%; 11,40%] p=0,2427	0,89 [0,72; 1,11] p=0,2989
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	79/189 (41,8%)	32,33 [16,00; NA]	77/195 (39,5%)	15,87 [5,55; NA]	1,10 [0,73; 1,67] p=0,7314	1,06 [0,83; 1,34] p=0,6543	2,20% [-7,50%; 12,00%] p=0,6504	0,80 [0,58; 1,10] p=0,1746
weiblich	96/179 (53,6%)	8,35 [4,89; 17,05]	83/174 (47,7%)	7,98 [4,83; 28,39]	1,28 [0,84; 1,95] p=0,3045	1,13 [0,92; 1,38] p=0,2571	6,00% [-4,40%; 16,40%] p=0,2573	0,96 [0,71; 1,30] p=0,8005
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	99/208 (47,6%)	16,39 [7,39; NA]	94/208 (45,2%)	10,61 [4,73; 32,46]	1,11 [0,75; 1,63] p=0,6797	1,06 [0,86; 1,30] p=0,6094	2,50% [-7,00%; 12,00%] p=0,6076	0,83 [0,63; 1,11] p=0,2112
Alter \geq 75 Jahre	76/160 (47,5%)	16,16 [9,23; 32,33]	66/161 (41,0%)	22,21 [6,11; NA]	1,31 [0,84; 2,03] p=0,2855	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2386	6,60% [-4,30%; 17,40%] p=0,2350	0,98 [0,70; 1,36] p=0,8900
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	163/336 (48,5%)	15,90 [7,75; 28,45]	145/339 (42,8%)	10,68 [7,46; 33,77]	1,27 [0,94; 1,73] p=0,1423	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1228	5,90% [-1,50%; 13,40%] p=0,1202	0,93 [0,74; 1,16] p=0,5068
andere	12/32 (37,5%)	28,25 [7,62; NA]	15/30 (50,0%)	5,09 [2,17; NA]	0,55 [0,19; 1,61] p=0,4059	0,69 [0,35; 1,35] p=0,2750	-15,10% [-41,40%; 11,10%] p=0,2579	0,50 [0,20; 1,23] p=0,1314

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	42/101 (41,6%)	21,42 [10,15; NA]	36/102 (35,3%)	NA [7,46; NA]	1,32 [0,75; 2,33] p=0,4229	1,19 [0,83; 1,68] p=0,3460	6,50% [-6,80%; 19,80%] p=0,3390	1,04 [0,66; 1,63] p=0,8690
andere	133/267 (49,8%)	15,90 [7,49; 32,33]	124/267 (46,4%)	7,98 [4,89; 22,90]	1,15 [0,82; 1,61] p=0,4830	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4311	3,40% [-5,10%; 11,90%] p=0,4298	0,85 [0,67; 1,09] p=0,2012
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	101/206 (49,0%)	15,90 [7,36; NA]	102/227 (44,9%)	10,48 [4,89; 33,77]	1,18 [0,81; 1,72] p=0,4578	1,09 [0,89; 1,34] p=0,4020	4,10% [-5,40%; 13,60%] p=0,4006	0,89 [0,67; 1,17] p=0,3917
\leq 60 ml/min	74/162 (45,7%)	21,26 [9,23; NA]	58/142 (40,8%)	10,61 [5,55; NA]	1,21 [0,76; 1,92] p=0,4954	1,11 [0,86; 1,44] p=0,4254	4,60% [-6,50%; 15,70%] p=0,4180	0,93 [0,65; 1,31] p=0,6632
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	162/335 (48,4%)	16,39 [10,19; 32,33]	148/340 (43,5%)	10,61 [5,58; 32,46]	1,22 [0,90; 1,66] p=0,2264	1,11 [0,95; 1,31] p=0,1985	4,90% [-2,50%; 12,40%] p=0,1959	0,88 [0,70; 1,10] p=0,2659
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	7,42 [2,04; NA]	12/29 (41,4%)	10,58 [4,70; NA]	0,95 [0,33; 2,79] p=1,0000	0,97 [0,53; 1,80] p=0,9307	-1,20% [-27,10%; 24,80%] p=0,9308	1,00 [0,43; 2,36] p=0,9923
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	48/98 (49,0%)	23,79 [7,75; NA]	46/103 (44,7%)	11,60 [4,67; NA]	1,17 [0,66; 2,06] p=0,6948	1,09 [0,80; 1,47] p=0,5923	3,80% [-10,00%; 17,60%] p=0,5903	0,80 [0,53; 1,22] p=0,2975
II	78/163 (47,9%)	16,62 [5,29; NA]	66/156 (42,3%)	15,74 [7,42; NA]	1,28 [0,82; 1,99] p=0,3300	1,14 [0,90; 1,46] p=0,2779	6,10% [-4,90%; 17,10%] p=0,2749	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9104

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	49/107 (45,8%)	15,70 [7,36; 28,25]	48/110 (43,6%)	5,09 [4,70; 22,21]	1,06 [0,62; 1,81] p=0,9534	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8454	1,30% [-12,10%; 14,80%] p=0,8447	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4106
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	112/225 (49,8%)	15,90 [7,62; 26,74]	96/231 (41,6%)	15,74 [7,42; NA]	1,46 [1,00; 2,13] p=0,0595	1,23 [1,00; 1,50] p=0,0482	9,30% [0,20%; 18,30%] p=0,0454	1,05 [0,80; 1,39] p=0,7176
Nicht-IgG	34/74 (45,9%)	21,88 [4,70; NA]	43/76 (56,6%)	4,63 [1,97; 10,41]	0,66 [0,34; 1,30] p=0,3097	0,81 [0,58; 1,15] p=0,2379	-10,30% [-27,00%; 6,40%] p=0,2253	0,61 [0,38; 0,99] p=0,0452
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	24/48 (50,0%)	15,70 [4,70; NA]	20/44 (45,5%)	7,46 [2,00; NA]	0,86 [0,36; 2,03] p=0,8991	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7320	-3,90% [-25,40%; 17,60%] p=0,7255	0,69 [0,37; 1,31] p=0,2609
Standardrisiko	126/271 (46,5%)	16,39 [10,19; NA]	118/279 (42,3%)	10,68 [7,46; 33,77]	1,19 [0,85; 1,67] p=0,3677	1,10 [0,91; 1,32] p=0,3241	4,20% [-4,10%; 12,40%] p=0,3199	0,90 [0,70; 1,16] p=0,4095
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	55/127 (43,3%)	NA [21,42; NA]	46/123 (37,4%)	NA [22,90; NA]	1,27 [0,75; 2,13] p=0,4521	1,15 [0,84; 1,57] p=0,3774	5,60% [-6,70%; 17,80%] p=0,3738	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5564
ECOG-PS 1	86/178 (48,3%)	10,41 [4,99; 32,33]	86/187 (46,0%)	5,09 [4,70; 10,68]	1,09 [0,72; 1,66] p=0,7629	1,05 [0,84; 1,31] p=0,6838	2,20% [-8,20%; 12,50%] p=0,6817	0,86 [0,63; 1,16] p=0,3211
ECOG-PS ≥2	34/63 (54,0%)	5,13 [2,10; 11,14]	28/59 (47,5%)	7,46 [2,04; 16,56]	1,29 [0,64; 2,58] p=0,5822	1,15 [0,78; 1,68] p=0,4655	6,90% [-12,00%; 25,80%] p=0,4739	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7642

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	152/305 (49,8%)	11,14 [7,42; 21,88]	133/307 (43,3%)	10,48 [5,55; NA]	1,33 [0,96; 1,83] p=0,1008	1,16 [0,98; 1,38] p=0,0854	7,00% [-0,90%; 14,80%] p=0,0826	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9432
Nicht EMA-Population	23/63 (36,5%)	NA [15,74; NA]	27/62 (43,5%)	15,74 [2,33; 33,77]	0,63 [0,30; 1,33] p=0,3075	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2293	-10,80% [-28,20%; 6,50%] p=0,2220	0,46 [0,26; 0,84] p=0,0108
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	136/368 (37,0%)	NA [37,81; NA]	129/369 (35,0%)	NA [24,25; NA]	1,09 [0,81; 1,47] p=0,6261	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5732	2,00% [-5,00%; 9,00%] p=0,5754	0,90 [0,70; 1,14] p=0,3837
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	57/189 (30,2%)	NA [NA; NA]	68/195 (34,9%)	NA [12,75; NA]	0,78 [0,51; 1,20] p=0,3111	0,85 [0,63; 1,13] p=0,2624	-5,40% [-14,90%; 4,10%] p=0,2636	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0208
weiblich	79/179 (44,1%)	30,16 [8,15; NA]	61/174 (35,1%)	NA [16,00; NA]	1,48 [0,96; 2,27] p=0,0951	1,27 [0,97; 1,65] p=0,0761	9,40% [-0,90%; 19,60%] p=0,0728	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3425
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	81/208 (38,9%)	NA [17,77; NA]	59/208 (28,4%)	NA [33,77; NA]	1,59 [1,06; 2,39] p=0,0296	1,37 [1,04; 1,81] p=0,0230	10,60% [1,50%; 19,70%] p=0,0230	1,18 [0,84; 1,65] p=0,3396
Alter \geq 75 Jahre	55/160 (34,4%)	NA [30,16; NA]	70/161 (43,5%)	11,37 [7,46; NA]	0,68 [0,43; 1,07] p=0,1200	0,79 [0,60; 1,04] p=0,0958	-9,10% [-19,80%; 1,50%] p=0,0924	0,66 [0,47; 0,95] p=0,0237
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	126/336 (37,5%)	NA [37,81; NA]	121/339 (35,7%)	NA [23,75; NA]	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6803	1,05 [0,86; 1,29] p=0,6231	1,80% [-5,50%; 9,20%] p=0,6252	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3140

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	10/32 (31,3%)	NA [2,17; NA]	8/30 (26,7%)	NA [7,88; NA]	1,32 [0,40; 4,33] p=0,8779	1,22 [0,52; 2,85] p=0,6590	5,70% [-18,00%; 29,40%] p=0,6389	1,33 [0,42; 4,18] p=0,6260
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	40/101 (39,6%)	33,28 [7,72; NA]	32/102 (31,4%)	NA [15,84; NA]	1,42 [0,80; 2,52] p=0,2800	1,27 [0,86; 1,86] p=0,2212	8,30% [-5,00%; 21,60%] p=0,2220	1,13 [0,71; 1,81] p=0,6037
andere	96/267 (36,0%)	NA [37,81; NA]	97/267 (36,3%)	NA [15,87; NA]	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9983	0,99 [0,79; 1,24] p=0,9268	-0,40% [-8,60%; 7,80%] p=0,9272	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1827
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	84/206 (40,8%)	NA [10,19; NA]	76/227 (33,5%)	NA [33,71; NA]	1,36 [0,92; 2,02] p=0,1455	1,22 [0,95; 1,58] p=0,1202	7,30% [-1,90%; 16,50%] p=0,1216	1,10 [0,80; 1,50] p=0,5541
≤60 ml/min	52/162 (32,1%)	NA [33,28; NA]	53/142 (37,3%)	16,56 [7,59; NA]	0,80 [0,50; 1,28] p=0,4207	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3556	-5,10% [-16,10%; 5,80%] p=0,3580	0,73 [0,50; 1,08] p=0,1160
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	125/335 (37,3%)	NA [37,81; NA]	120/340 (35,3%)	NA [23,75; NA]	1,09 [0,80; 1,49] p=0,6297	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5744	2,10% [-5,20%; 9,40%] p=0,5759	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3463
beeinträchtigt	11/31 (35,5%)	NA [1,97; NA]	9/29 (31,0%)	NA [4,70; NA]	1,50 [0,49; 4,58] p=0,6728	1,32 [0,60; 2,92] p=0,4860	9,20% [-15,90%; 34,20%] p=0,4730	1,20 [0,49; 2,96] p=0,6862
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	43/98 (43,9%)	NA [8,15; NA]	28/103 (27,2%)	NA [33,77; NA]	1,99 [1,10; 3,61] p=0,0296	1,59 [1,06; 2,39] p=0,0206	15,80% [2,50%; 29,20%] p=0,0200	1,37 [0,84; 2,23] p=0,2016
II	58/163 (35,6%)	NA [NA; NA]	59/156 (37,8%)	33,71 [10,25; NA]	0,91 [0,57; 1,44] p=0,7661	0,94 [0,71; 1,25] p=0,6786	-2,20% [-12,80%; 8,30%] p=0,6783	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2649

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	35/107 (32,7%)	37,81 [13,40; NA]	42/110 (38,2%)	10,68 [4,93; NA]	0,78 [0,44; 1,37] p=0,4701	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3882	-5,70% [-18,60%; 7,10%] p=0,3830	0,69 [0,44; 1,09] p=0,1107
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	84/225 (37,3%)	NA [30,16; NA]	77/231 (33,3%)	NA [26,81; NA]	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3724	1,14 [0,88; 1,48] p=0,3226	4,50% [-4,40%; 13,40%] p=0,3253	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9236
Nicht-IgG	23/74 (31,1%)	NA [NA; NA]	32/76 (42,1%)	10,41 [4,63; NA]	0,80 [0,39; 1,64] p=0,6682	0,87 [0,57; 1,35] p=0,5439	-4,90% [-20,60%; 10,80%] p=0,5397	0,66 [0,37; 1,16] p=0,1455
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	18/48 (37,5%)	NA [4,80; NA]	20/44 (45,5%)	10,64 [2,00; NA]	0,54 [0,22; 1,32] p=0,2590	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1791	-14,60% [-35,30%; 6,10%] p=0,1661	0,64 [0,33; 1,26] p=0,1986
Standardrisiko	97/271 (35,8%)	NA [37,81; NA]	95/279 (34,1%)	NA [23,75; NA]	1,07 [0,76; 1,52] p=0,7528	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6862	1,60% [-6,40%; 9,70%] p=0,6886	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4150
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	35/127 (27,6%)	NA [NA; NA]	43/123 (35,0%)	NA [33,77; NA]	0,60 [0,34; 1,05] p=0,0980	0,71 [0,49; 1,03] p=0,0736	-10,60% [-22,10%; 0,80%] p=0,0688	0,54 [0,34; 0,85] p=0,0088
ECOG-PS 1	69/178 (38,8%)	NA [11,17; NA]	62/187 (33,2%)	33,71 [16,00; NA]	1,21 [0,79; 1,86] p=0,4410	1,14 [0,85; 1,51] p=0,3792	4,50% [-5,60%; 14,60%] p=0,3825	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8349
ECOG-PS ≥2	32/63 (50,8%)	2,14 [1,94; 8,15]	24/59 (40,7%)	10,64 [2,14; NA]	1,35 [0,66; 2,73] p=0,5124	1,19 [0,78; 1,80] p=0,4042	7,80% [-10,70%; 26,40%] p=0,4082	1,51 [0,83; 2,75] p=0,1807
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	113/305 (37,0%)	NA [33,28; NA]	116/307 (37,8%)	33,71 [11,37; NA]	0,98 [0,71; 1,35] p=0,9648	0,99 [0,80; 1,21] p=0,8987	-0,50% [-8,30%; 7,30%] p=0,8994	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2622

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	23/63 (36,5%)	37,81 [7,88; NA]	13/62 (21,0%)	NA [33,77; NA]	2,15 [0,96; 4,81] p=0,0886	1,74 [0,97; 3,12] p=0,0587	15,90% [-0,30%; 32,20%] p=0,0538	1,52 [0,76; 3,06] p=0,2414
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	168/368 (45,7%)	16,85 [8,44; NA]	144/369 (39,0%)	28,98 [8,08; NA]	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0799	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0682	6,70% [-0,50%; 13,80%] p=0,0671	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7179
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	82/189 (43,4%)	40,74 [7,49; NA]	68/195 (34,9%)	NA [16,66; NA]	1,45 [0,96; 2,21] p=0,0991	1,25 [0,97; 1,61] p=0,0799	8,80% [-0,90%; 18,50%] p=0,0761	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6267
weiblich	86/179 (48,0%)	16,00 [7,49; NA]	76/174 (43,7%)	8,61 [7,42; NA]	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4967	1,10 [0,87; 1,38] p=0,4323	4,20% [-6,30%; 14,80%] p=0,4323	0,98 [0,72; 1,34] p=0,8992
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	95/208 (45,7%)	21,95 [7,42; NA]	82/208 (39,4%)	28,98 [6,70; NA]	1,29 [0,88; 1,91] p=0,2336	1,16 [0,93; 1,45] p=0,1976	6,30% [-3,20%; 15,80%] p=0,1943	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8622
Alter ≥75 Jahre	73/160 (45,6%)	15,70 [7,56; NA]	62/161 (38,5%)	NA [8,61; NA]	1,34 [0,86; 2,07] p=0,2355	1,19 [0,91; 1,54] p=0,1947	7,20% [-3,70%; 18,10%] p=0,1949	1,14 [0,81; 1,60] p=0,4561
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	156/336 (46,4%)	16,85 [8,15; NA]	130/339 (38,3%)	NA [10,12; NA]	1,40 [1,03; 1,90] p=0,0393	1,21 [1,02; 1,45] p=0,0326	8,20% [0,70%; 15,60%] p=0,0314	1,08 [0,86; 1,37] p=0,5089
andere	12/32 (37,5%)	NA [4,80; NA]	14/30 (46,7%)	7,79 [3,09; NA]	0,51 [0,16; 1,66] p=0,4070	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2706	-14,60% [-39,00%; 9,70%] p=0,2395	0,59 [0,23; 1,46] p=0,2528

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	42/101 (41,6%)	40,74 [5,58; NA]	39/102 (38,2%)	10,41 [6,11; NA]	1,16 [0,66; 2,02] p=0,7163	1,09 [0,78; 1,53] p=0,6138	3,50% [-10,00%; 17,00%] p=0,6116	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8641
andere	126/267 (47,2%)	16,00 [7,62; NA]	105/267 (39,3%)	28,98 [8,08; NA]	1,38 [0,98; 1,94] p=0,0810	1,20 [0,99; 1,46] p=0,0674	7,90% [-0,50%; 16,30%] p=0,0664	1,07 [0,83; 1,39] p=0,6030
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	98/206 (47,6%)	10,41 [5,26; NA]	95/227 (41,9%)	15,77 [7,42; NA]	1,31 [0,90; 1,92] p=0,1889	1,17 [0,94; 1,45] p=0,1588	6,80% [-2,70%; 16,30%] p=0,1600	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8547
\leq 60 ml/min	70/162 (43,2%)	23,72 [8,44; NA]	49/142 (34,5%)	NA [8,64; NA]	1,45 [0,91; 2,33] p=0,1523	1,26 [0,94; 1,69] p=0,1221	8,70% [-2,20%; 19,60%] p=0,1163	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5297
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	154/335 (46,0%)	21,55 [10,15; NA]	139/340 (40,9%)	28,16 [7,56; NA]	1,23 [0,91; 1,67] p=0,2083	1,13 [0,95; 1,34] p=0,1821	5,10% [-2,40%; 12,60%] p=0,1806	0,97 [0,77; 1,22] p=0,8097
beeinträchtigt	13/31 (41,9%)	7,49 [4,67; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	4,08 [1,05; 15,82] p=0,0391	2,79 [1,10; 7,07] p=0,0223	29,70% [6,20%; 53,10%] p=0,0133	2,69 [0,93; 7,83] p=0,0692
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	51/98 (52,0%)	16,00 [5,58; 40,74]	39/103 (37,9%)	NA [7,82; NA]	1,74 [0,99; 3,06] p=0,0690	1,37 [1,00; 1,88] p=0,0506	14,00% [0,00%; 28,00%] p=0,0494	1,14 [0,74; 1,74] p=0,5602
II	72/163 (44,2%)	21,95 [7,49; NA]	62/156 (39,7%)	28,85 [7,42; NA]	1,22 [0,78; 1,91] p=0,4457	1,12 [0,87; 1,46] p=0,3815	4,90% [-6,00%; 15,70%] p=0,3800	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9211
III	45/107 (42,1%)	10,64 [5,13; NA]	43/110 (39,1%)	7,88 [4,73; NA]	1,08 [0,62; 1,86] p=0,8988	1,05 [0,75; 1,45] p=0,7911	1,80% [-11,40%; 15,00%] p=0,7892	0,95 [0,62; 1,45] p=0,7989

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	105/225 (46,7%)	16,85 [7,49; NA]	88/231 (38,1%)	NA [8,64; NA]	1,41 [0,98; 2,04] p=0,0813	1,23 [0,98; 1,53] p=0,0665	8,60% [-0,60%; 17,90%] p=0,0666	1,14 [0,85; 1,52] p=0,3818
Nicht-IgG	26/74 (35,1%)	NA [10,25; NA]	30/76 (39,5%)	17,22 [4,70; NA]	0,71 [0,35; 1,45] p=0,4576	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3586	-7,60% [-23,40%; 8,10%] p=0,3426	0,63 [0,36; 1,11] p=0,1118
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/48 (45,8%)	21,55 [4,67; NA]	17/44 (38,6%)	NA [7,56; NA]	1,12 [0,46; 2,72] p=0,9715	1,07 [0,66; 1,71] p=0,7983	2,80% [-18,20%; 23,70%] p=0,7944	1,13 [0,56; 2,30] p=0,7297
Standardrisiko	123/271 (45,4%)	16,85 [8,15; NA]	112/279 (40,1%)	28,16 [7,49; NA]	1,22 [0,87; 1,72] p=0,2858	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2490	4,90% [-3,40%; 13,10%] p=0,2458	0,96 [0,74; 1,24] p=0,7304
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	39/127 (30,7%)	NA [NA; NA]	39/123 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,75] p=1,0000	1,01 [0,69; 1,46] p=0,9722	0,20% [-11,40%; 11,90%] p=0,9717	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6720
ECOG-PS 1	90/178 (50,6%)	10,15 [4,73; 22,08]	73/187 (39,0%)	16,66 [5,03; NA]	1,55 [1,02; 2,36] p=0,0550	1,27 [1,01; 1,61] p=0,0432	10,70% [0,40%; 21,00%] p=0,0410	1,12 [0,81; 1,53] p=0,4905
ECOG-PS \geq 2	39/63 (61,9%)	4,70 [1,97; 5,22]	32/59 (54,2%)	4,63 [2,00; 7,46]	1,24 [0,60; 2,55] p=0,6937	1,10 [0,79; 1,52] p=0,5641	5,30% [-12,80%; 23,50%] p=0,5638	1,15 [0,69; 1,93] p=0,5932
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	138/305 (45,2%)	16,85 [8,44; NA]	128/307 (41,7%)	16,66 [7,49; NA]	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3890	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3462	3,80% [-4,10%; 11,70%] p=0,3451	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9856
Nicht EMA-Population	30/63 (47,6%)	10,64 [4,63; NA]	16/62 (25,8%)	NA [28,16; NA]	2,66 [1,24; 5,70] p=0,0155	1,87 [1,15; 3,03] p=0,0097	23,10% [6,10%; 40,10%] p=0,0079	1,58 [0,84; 2,99] p=0,1574

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

Anhang 4-J Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	167/368 (45,4%)	26,74 [17,51; NA]	160/369 (43,4%)	21,26 [11,37; 27,66]	1,09 [0,81; 1,46] p=0,6301	1,05 [0,89; 1,23] p=0,5780	2,00% [-5,00%; 9,10%] p=0,5759	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2006
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	92/189 (48,7%)	22,47 [10,25; 32,20]	86/195 (44,1%)	17,02 [10,19; 27,66]	1,20 [0,79; 1,82] p=0,4633	1,09 [0,89; 1,35] p=0,4017	4,20% [-5,50%; 13,80%] p=0,3990	0,94 [0,69; 1,27] p=0,6795
weiblich	75/179 (41,9%)	NA [16,23; NA]	74/174 (42,5%)	21,62 [10,78; 38,08]	1,00 [0,65; 1,53] p=1,0000	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9881	-0,10% [-10,40%; 10,20%] p=0,9880	0,83 [0,60; 1,16] p=0,2841
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	89/208 (42,8%)	33,15 [21,52; NA]	84/208 (40,4%)	26,81 [10,88; 39,62]	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6954	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6233	2,40% [-7,00%; 11,70%] p=0,6214	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3237
Alter \geq 75 Jahre	78/160 (48,8%)	17,41 [10,19; 29,31]	76/161 (47,2%)	16,62 [10,22; 24,31]	1,07 [0,68; 1,67] p=0,8643	1,03 [0,83; 1,29] p=0,7763	1,60% [-9,20%; 12,30%] p=0,7751	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4128
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	156/336 (46,4%)	26,74 [17,05; NA]	147/339 (43,4%)	21,26 [11,37; 27,66]	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4890	1,07 [0,91; 1,26] p=0,4415	2,90% [-4,50%; 10,30%] p=0,4397	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3254

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	11/32 (34,4%)	33,15 [15,87; NA]	13/30 (43,3%)	17,02 [3,29; NA]	0,66 [0,21; 2,08] p=0,6699	0,79 [0,42; 1,50] p=0,4814	-9,10% [-33,90%; 15,70%] p=0,4717	0,50 [0,18; 1,33] p=0,1623
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	53/101 (52,5%)	11,04 [7,46; 22,47]	46/102 (45,1%)	10,68 [7,72; 26,81]	1,36 [0,77; 2,42] p=0,3593	1,16 [0,88; 1,52] p=0,2899	7,30% [-6,00%; 20,50%] p=0,2840	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9683
andere	114/267 (42,7%)	32,20 [21,59; NA]	114/267 (42,7%)	21,62 [15,87; 38,08]	1,00 [0,71; 1,41] p=1,0000	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9958	0,00% [-8,30%; 8,30%] p=0,9958	0,82 [0,63; 1,06] p=0,1343
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	87/206 (42,2%)	32,20 [22,47; NA]	97/227 (42,7%)	21,22 [10,32; 33,68]	1,00 [0,68; 1,47] p=1,0000	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9969	0,00% [-9,30%; 9,30%] p=0,9969	0,80 [0,60; 1,08] p=0,1440
≤60 ml/min	80/162 (49,4%)	16,03 [7,66; 26,74]	63/142 (44,4%)	21,26 [10,61; 26,02]	1,17 [0,73; 1,86] p=0,5912	1,08 [0,86; 1,36] p=0,5129	3,70% [-7,30%; 14,70%] p=0,5099	1,00 [0,71; 1,41] p=0,9901
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	150/335 (44,8%)	27,57 [21,39; NA]	146/340 (42,9%)	21,26 [11,37; 28,68]	1,07 [0,78; 1,46] p=0,7385	1,04 [0,88; 1,22] p=0,6802	1,60% [-5,80%; 8,90%] p=0,6786	0,84 [0,67; 1,06] p=0,1440
beeinträchtigt	16/31 (51,6%)	10,19 [3,06; 21,68]	14/29 (48,3%)	9,96 [2,10; NA]	1,20 [0,39; 3,66] p=0,9722	1,09 [0,66; 1,78] p=0,7500	4,10% [-21,00%; 29,20%] p=0,7476	0,87 [0,38; 2,01] p=0,7430

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	54/98 (55,1%)	16,00 [7,52; NA]	56/103 (54,4%)	11,37 [7,46; 21,32]	0,97 [0,55; 1,73] p=1,0000	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9311	-0,60% [-14,30%; 13,10%] p=0,9307	0,87 [0,59; 1,27] p=0,4657
II	72/163 (44,2%)	32,20 [21,26; NA]	67/156 (42,9%)	24,31 [10,22; NA]	1,03 [0,66; 1,61] p=0,9900	1,02 [0,79; 1,31] p=0,8996	0,70% [-10,10%; 11,50%] p=0,8990	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2184
III	41/107 (38,3%)	21,52 [15,93; NA]	37/110 (33,6%)	22,54 [10,78; NA]	1,14 [0,65; 2,01] p=0,7511	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6461	3,00% [-9,80%; 15,90%] p=0,6441	0,91 [0,58; 1,44] p=0,6873
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	96/225 (42,7%)	27,43 [17,41; NA]	104/231 (45,0%)	21,22 [10,78; 28,68]	0,92 [0,63; 1,34] p=0,7215	0,95 [0,78; 1,17] p=0,6512	-2,10% [-11,10%; 6,90%] p=0,6494	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1378
Nicht-IgG	34/74 (45,9%)	32,20 [10,19; NA]	33/76 (43,4%)	15,70 [5,03; 38,08]	1,19 [0,59; 2,39] p=0,7655	1,10 [0,75; 1,59] p=0,6354	4,00% [-12,10%; 20,10%] p=0,6300	0,73 [0,43; 1,26] p=0,2616
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	24/48 (50,0%)	15,87 [7,52; 29,31]	23/44 (52,3%)	5,58 [2,00; 21,26]	1,07 [0,46; 2,50] p=1,0000	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8669	1,90% [-20,00%; 23,80%] p=0,8680	0,60 [0,30; 1,19] p=0,1420
Standardrisiko	128/271 (47,2%)	26,74 [17,05; 34,99]	117/279 (41,9%)	22,54 [16,62; 32,23]	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2803	1,12 [0,93; 1,34] p=0,2437	4,90% [-3,30%; 13,10%] p=0,2412	0,96 [0,74; 1,23] p=0,7282

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	78/127 (61,4%)	10,19 [7,46; 21,45]	71/123 (57,7%)	10,41 [5,85; 24,77]	1,36 [0,80; 2,34] p=0,3239	1,12 [0,92; 1,38] p=0,2632	6,90% [-4,90%; 18,80%] p=0,2529	1,10 [0,78; 1,56] p=0,5731
ECOG-PS 1	73/178 (41,0%)	33,15 [21,91; NA]	72/187 (38,5%)	22,18 [10,68; NA]	1,09 [0,71; 1,68] p=0,7706	1,05 [0,82; 1,36] p=0,6893	2,10% [-8,00%; 12,10%] p=0,6877	0,76 [0,54; 1,06] p=0,1023
ECOG-PS ≥2	16/63 (25,4%)	NA [21,68; NA]	17/59 (28,8%)	39,62 [11,37; 39,62]	0,76 [0,32; 1,79] p=0,6873	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5401	-4,90% [-20,30%; 10,40%] p=0,5279	0,70 [0,33; 1,53] p=0,3758
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	138/305 (45,2%)	21,91 [17,05; 34,99]	137/307 (44,6%)	21,26 [10,88; 27,66]	1,01 [0,73; 1,40] p=1,0000	1,01 [0,85; 1,19] p=0,9481	0,30% [-7,50%; 8,00%] p=0,9477	0,87 [0,69; 1,11] p=0,2584
Nicht EMA-Population	29/63 (46,0%)	33,15 [8,80; NA]	23/62 (37,1%)	NA [4,93; NA]	1,59 [0,77; 3,29] p=0,2808	1,32 [0,85; 2,05] p=0,2083	11,40% [-6,30%; 29,10%] p=0,2052	0,84 [0,47; 1,49] p=0,5469
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	147/368 (39,9%)	NA [27,76; NA]	158/369 (42,8%)	21,52 [12,75; 33,51]	0,88 [0,66; 1,19] p=0,4508	0,93 [0,78; 1,10] p=0,4072	-3,00% [-10,10%; 4,10%] p=0,4058	0,76 [0,61; 0,95] p=0,0181

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	81/189 (42,9%)	32,72 [18,17; NA]	85/195 (43,6%)	17,02 [8,61; 27,76]	0,94 [0,63; 1,42] p=0,8619	0,97 [0,77; 1,21] p=0,7811	-1,40% [-11,30%; 8,50%] p=0,7807	0,74 [0,55; 1,02] p=0,0625
weiblich	66/179 (36,9%)	NA [32,33; NA]	73/174 (42,0%)	24,31 [15,93; 36,37]	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3808	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3246	-5,10% [-15,30%; 5,00%] p=0,3211	0,76 [0,54; 1,06] p=0,1038
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	75/208 (36,1%)	NA [32,72; NA]	82/208 (39,4%)	22,41 [15,80; NA]	0,86 [0,57; 1,28] p=0,5205	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4570	-3,50% [-12,70%; 5,70%] p=0,4545	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0331
Alter ≥75 Jahre	72/160 (45,0%)	27,01 [9,89; NA]	76/161 (47,2%)	16,66 [7,49; 33,51]	0,91 [0,59; 1,41] p=0,7614	0,95 [0,75; 1,21] p=0,6784	-2,30% [-13,30%; 8,60%] p=0,6783	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2316
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	139/336 (41,4%)	NA [21,65; NA]	146/339 (43,1%)	21,29 [11,50; 33,51]	0,93 [0,68; 1,27] p=0,7042	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6471	-1,70% [-9,10%; 5,70%] p=0,6461	0,79 [0,62; 1,00] p=0,0471
andere	8/32 (25,0%)	NA [15,67; NA]	12/30 (40,0%)	22,41 [4,73; NA]	0,53 [0,17; 1,58] p=0,3836	0,65 [0,31; 1,38] p=0,2515	-14,70% [-40,20%; 10,70%] p=0,2565	0,43 [0,15; 1,25] p=0,1232
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	45/101 (44,6%)	29,01 [7,49; NA]	35/102 (34,3%)	NA [10,35; NA]	1,55 [0,87; 2,77] p=0,1854	1,29 [0,92; 1,81] p=0,1425	9,90% [-3,10%; 23,00%] p=0,1365	1,17 [0,75; 1,82] p=0,4954

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	102/267 (38,2%)	NA [30,16; NA]	123/267 (46,1%)	18,50 [10,78; 27,01]	0,72 [0,51; 1,02] p=0,0778	0,83 [0,68; 1,01] p=0,0644	-7,90% [-16,20%; 0,40%] p=0,0625	0,65 [0,50; 0,85] p=0,0016
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	74/206 (35,9%)	NA [35,28; NA]	95/227 (41,9%)	22,21 [15,80; 34,99]	0,79 [0,53; 1,17] p=0,2785	0,87 [0,68; 1,10] p=0,2371	-5,60% [-14,70%; 3,60%] p=0,2336	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0466
≤60 ml/min	73/162 (45,1%)	21,65 [10,35; NA]	63/142 (44,4%)	17,97 [5,55; 33,81]	1,01 [0,64; 1,60] p=1,0000	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9530	0,30% [-10,90%; 11,50%] p=0,9528	0,80 [0,57; 1,13] p=0,2020
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	134/335 (40,0%)	NA [29,01; NA]	144/340 (42,4%)	21,29 [12,75; 33,51]	0,90 [0,66; 1,22] p=0,5385	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4877	-2,60% [-9,90%; 4,70%] p=0,4867	0,75 [0,59; 0,95] p=0,0169
beeinträchtigt	13/31 (41,9%)	18,17 [4,63; NA]	14/29 (48,3%)	22,96 [1,97; NA]	0,74 [0,26; 2,10] p=0,7576	0,84 [0,47; 1,51] p=0,5645	-7,80% [-34,80%; 19,30%] p=0,5739	0,83 [0,34; 1,99] p=0,6699
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	36/98 (36,7%)	NA [NA; NA]	45/103 (43,7%)	27,01 [11,50; 36,37]	0,73 [0,41; 1,30] p=0,3508	0,83 [0,59; 1,17] p=0,2817	-7,50% [-21,20%; 6,10%] p=0,2796	0,63 [0,41; 0,99] p=0,0456
II	73/163 (44,8%)	27,76 [10,25; NA]	69/156 (44,2%)	21,52 [10,22; 37,98]	0,99 [0,63; 1,53] p=1,0000	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9514	-0,30% [-11,30%; 10,60%] p=0,9511	0,86 [0,62; 1,21] p=0,3997

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	38/107 (35,5%)	35,28 [18,17; NA]	44/110 (40,0%)	10,88 [4,80; NA]	0,73 [0,41; 1,28] p=0,3428	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2759	-7,20% [-19,90%; 5,60%] p=0,2692	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0532
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	92/225 (40,9%)	NA [15,74; NA]	102/231 (44,2%)	18,50 [10,88; 33,51]	0,85 [0,58; 1,24] p=0,4481	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3927	-3,90% [-12,90%; 5,00%] p=0,3911	0,75 [0,56; 0,99] p=0,0460
Nicht-IgG	29/74 (39,2%)	NA [21,19; NA]	30/76 (39,5%)	21,26 [8,61; NA]	1,12 [0,57; 2,19] p=0,8825	1,07 [0,71; 1,63] p=0,7483	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7490	0,85 [0,48; 1,50] p=0,5826
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/48 (33,3%)	NA [9,89; NA]	21/44 (47,7%)	7,49 [4,67; 37,98]	0,63 [0,26; 1,52] p=0,4120	0,74 [0,41; 1,31] p=0,2974	-11,10% [-32,20%; 9,90%] p=0,2986	0,65 [0,30; 1,40] p=0,2703
Standardrisiko	116/271 (42,8%)	35,28 [16,69; NA]	121/279 (43,4%)	21,52 [11,50; 27,76]	0,97 [0,69; 1,37] p=0,9489	0,99 [0,81; 1,19] p=0,8801	-0,60% [-8,90%; 7,60%] p=0,8803	0,82 [0,63; 1,06] p=0,1289
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	69/127 (54,3%)	15,70 [7,49; 32,72]	64/123 (52,0%)	17,02 [7,39; 27,66]	1,08 [0,65; 1,81] p=0,8677	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7666	1,90% [-10,50%; 14,30%] p=0,7650	0,95 [0,66; 1,36] p=0,7712
ECOG-PS 1	66/178 (37,1%)	NA [29,01; NA]	75/187 (40,1%)	21,26 [10,35; 37,98]	0,86 [0,56; 1,32] p=0,5516	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4814	-3,60% [-13,60%; 6,40%] p=0,4775	0,71 [0,50; 0,99] p=0,0452

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS ≥2	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	19/59 (32,2%)	39,62 [10,78; 39,62]	0,47 [0,20; 1,12] p=0,1378	0,57 [0,30; 1,09] p=0,0922	-13,80% [-29,30%; 1,60%] p=0,0798	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1106
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	124/305 (40,7%)	35,28 [21,52; NA]	130/307 (42,3%)	21,29 [12,75; 33,81]	0,93 [0,67; 1,28] p=0,6994	0,96 [0,79; 1,15] p=0,6395	-1,90% [-9,60%; 5,90%] p=0,6383	0,80 [0,63; 1,03] p=0,0835
Nicht EMA-Population	23/63 (36,5%)	NA [15,67; NA]	28/62 (45,2%)	21,52 [7,23; 37,98]	0,74 [0,35; 1,56] p=0,5505	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4350	-7,00% [-24,20%; 10,20%] p=0,4260	0,58 [0,32; 1,05] p=0,0714
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	197/368 (53,5%)	10,22 [7,33; 18,17]	189/369 (51,2%)	10,19 [6,80; 15,70]	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5855	1,04 [0,91; 1,20] p=0,5356	2,30% [-4,90%; 9,40%] p=0,5355	0,90 [0,73; 1,10] p=0,3012
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	104/189 (55,0%)	10,32 [7,33; 18,17]	101/195 (51,8%)	8,15 [4,76; 12,75]	1,14 [0,76; 1,72] p=0,5967	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5274	3,20% [-6,70%; 13,10%] p=0,5241	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3216
weiblich	93/179 (52,0%)	8,35 [4,73; 27,43]	88/174 (50,6%)	10,64 [4,86; 22,90]	1,07 [0,70; 1,63] p=0,8396	1,03 [0,84; 1,26] p=0,7569	1,70% [-8,80%; 12,10%] p=0,7572	0,91 [0,68; 1,23] p=0,5399

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	105/208 (50,5%)	16,26 [7,62; 32,30]	105/208 (50,5%)	10,41 [7,52; 17,12]	1,00 [0,68; 1,47] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,21] p=0,9925	0,00% [-9,50%; 9,40%] p=0,9925	0,82 [0,62; 1,08] p=0,1543
Alter ≥75 Jahre	92/160 (57,5%)	4,83 [2,43; 10,35]	84/161 (52,2%)	4,86 [4,63; 18,50]	1,24 [0,80; 1,92] p=0,4026	1,10 [0,90; 1,34] p=0,3430	5,30% [-5,60%; 16,10%] p=0,3441	1,00 [0,75; 1,35] p=0,9810
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	183/336 (54,5%)	10,09 [4,86; 18,17]	176/339 (51,9%)	10,19 [4,93; 15,70]	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5781	1,05 [0,91; 1,21] p=0,5264	2,40% [-5,10%; 9,90%] p=0,5269	0,91 [0,74; 1,12] p=0,3597
andere	14/32 (43,8%)	13,18 [4,73; NA]	13/30 (43,3%)	10,15 [1,97; NA]	0,86 [0,28; 2,61] p=1,0000	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7847	-3,50% [-28,70%; 21,70%] p=0,7863	0,65 [0,28; 1,50] p=0,3112
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	59/101 (58,4%)	4,83 [4,67; 11,04]	45/102 (44,1%)	10,45 [7,42; 27,66]	1,83 [1,03; 3,25] p=0,0556	1,32 [1,01; 1,72] p=0,0403	14,10% [0,80%; 27,30%] p=0,0370	1,32 [0,89; 1,95] p=0,1685
andere	138/267 (51,7%)	15,74 [7,62; 27,43]	144/267 (53,9%)	7,75 [4,70; 14,32]	0,91 [0,65; 1,29] p=0,6686	0,96 [0,82; 1,13] p=0,6069	-2,20% [-10,70%; 6,20%] p=0,6063	0,78 [0,62; 0,99] p=0,0413
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	103/206 (50,0%)	18,56 [7,62; 32,30]	116/227 (51,1%)	10,19 [4,93; 17,05]	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8791	0,98 [0,81; 1,17] p=0,8031	-1,20% [-10,60%; 8,20%] p=0,8028	0,81 [0,62; 1,06] p=0,1332

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	94/162 (58,0%)	7,39 [4,63; 10,41]	73/142 (51,4%)	7,75 [4,83; 17,97]	1,27 [0,81; 2,01] p=0,3508	1,11 [0,91; 1,36] p=0,2942	6,00% [-5,30%; 17,20%] p=0,2974	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7379
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	182/335 (54,3%)	10,15 [7,33; 18,56]	169/340 (49,7%)	10,41 [7,42; 16,53]	1,20 [0,88; 1,63] p=0,2785	1,09 [0,94; 1,26] p=0,2457	4,40% [-3,00%; 11,90%] p=0,2449	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5438
beeinträchtigt	14/31 (45,2%)	13,18 [4,63; NA]	20/29 (69,0%)	4,70 [1,94; 9,96]	0,34 [0,10; 1,11] p=0,1383	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0804	-23,00% [-47,20%; 1,20%] p=0,0623	0,30 [0,13; 0,70] p=0,0052
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	59/98 (60,2%)	10,09 [4,76; 23,79]	59/103 (57,3%)	6,80 [4,67; 10,97]	1,11 [0,62; 1,97] p=0,8402	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7278	2,40% [-11,20%; 16,00%] p=0,7270	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3821
II	92/163 (56,4%)	7,49 [4,73; 18,56]	83/156 (53,2%)	10,41 [4,86; 22,11]	1,11 [0,72; 1,70] p=0,7290	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6477	2,60% [-8,60%; 13,80%] p=0,6503	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7873
III	46/107 (43,0%)	18,17 [4,76; NA]	47/110 (42,7%)	10,64 [4,89; 32,26]	0,93 [0,54; 1,60] p=0,8964	0,96 [0,70; 1,32] p=0,7885	-1,80% [-15,10%; 11,50%] p=0,7881	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5319
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	114/225 (50,7%)	15,74 [4,86; 27,76]	119/231 (51,5%)	10,19 [4,89; 15,93]	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9861	0,99 [0,83; 1,18] p=0,9096	-0,50% [-9,60%; 8,50%] p=0,9097	0,85 [0,66; 1,11] p=0,2401

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	40/74 (54,1%)	7,49 [4,70; NA]	42/76 (55,3%)	7,56 [2,10; 10,64]	0,99 [0,49; 1,97] p=1,0000	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9673	-0,30% [-16,50%; 15,90%] p=0,9669	0,82 [0,52; 1,31] p=0,4154
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	25/48 (52,1%)	4,80 [2,07; NA]	22/44 (50,0%)	4,63 [1,97; NA]	1,13 [0,48; 2,67] p=0,9460	1,07 [0,69; 1,65] p=0,7778	3,10% [-18,40%; 24,70%] p=0,7759	0,98 [0,52; 1,83] p=0,9453
Standardrisiko	150/271 (55,4%)	9,33 [4,83; 16,26]	146/279 (52,3%)	10,19 [7,42; 15,74]	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5874	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5298	2,70% [-5,60%; 11,00%] p=0,5297	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5292
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	90/127 (70,9%)	5,16 [4,70; 10,22]	78/123 (63,4%)	7,42 [4,70; 10,64]	1,59 [0,92; 2,76] p=0,1318	1,16 [0,97; 1,38] p=0,1012	10,00% [-1,70%; 21,60%] p=0,0932	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7643
ECOG-PS 1	91/178 (51,1%)	10,35 [4,80; 29,01]	84/187 (44,9%)	10,19 [7,39; 22,96]	1,21 [0,80; 1,83] p=0,4178	1,11 [0,89; 1,38] p=0,3602	4,90% [-5,60%; 15,30%] p=0,3628	0,93 [0,68; 1,27] p=0,6566
ECOG-PS ≥2	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	27/59 (45,8%)	21,32 [2,14; 39,62]	0,40 [0,18; 0,87] p=0,0307	0,55 [0,33; 0,92] p=0,0195	-20,90% [-37,90%; -3,80%] p=0,0163	0,46 [0,24; 0,89] p=0,0200
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	168/305 (55,1%)	7,49 [4,76; 15,74]	154/307 (50,2%)	10,41 [5,19; 17,05]	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2934	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2578	4,50% [-3,30%; 12,40%] p=0,2571	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8631

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	29/63 (46,0%)	NA [7,62; NA]	35/62 (56,5%)	8,48 [4,70; 15,74]	0,72 [0,35; 1,49] p=0,4868	0,85 [0,59; 1,22] p=0,3817	-8,00% [-25,80%; 9,80%] p=0,3776	0,65 [0,38; 1,10] p=0,1074
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	140/368 (38,0%)	NA [32,46; NA]	138/369 (37,4%)	28,58 [16,53; 40,51]	1,03 [0,76; 1,39] p=0,9234	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8628	0,60% [-6,30%; 7,60%] p=0,8631	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1397
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	72/189 (38,1%)	NA [24,34; NA]	78/195 (40,0%)	17,12 [10,19; NA]	0,93 [0,62; 1,40] p=0,8114	0,96 [0,74; 1,23] p=0,7309	-1,70% [-11,60%; 8,10%] p=0,7329	0,76 [0,55; 1,05] p=0,1018
weiblich	68/179 (38,0%)	NA [28,75; NA]	60/174 (34,5%)	33,87 [22,96; NA]	1,23 [0,79; 1,91] p=0,4313	1,14 [0,86; 1,50] p=0,3687	4,60% [-5,30%; 14,40%] p=0,3660	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7371
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	84/208 (40,4%)	NA [22,21; NA]	67/208 (32,2%)	39,62 [21,88; NA]	1,43 [0,95; 2,15] p=0,1022	1,25 [0,97; 1,61] p=0,0828	8,10% [-1,00%; 17,20%] p=0,0819	1,05 [0,76; 1,45] p=0,7556
Alter \geq 75 Jahre	56/160 (35,0%)	NA [28,75; NA]	71/161 (44,1%)	15,87 [7,75; 33,87]	0,68 [0,43; 1,07] p=0,1184	0,79 [0,61; 1,04] p=0,0943	-9,10% [-19,60%; 1,50%] p=0,0913	0,63 [0,44; 0,90] p=0,0116

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	130/336 (38,7%)	NA [32,46; NA]	127/339 (37,5%)	28,58 [16,53; 40,51]	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7813	1,04 [0,86; 1,25] p=0,7208	1,30% [-5,90%; 8,60%] p=0,7205	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2481
andere	10/32 (31,3%)	NA [10,32; NA]	11/30 (36,7%)	NA [4,80; NA]	0,75 [0,26; 2,16] p=0,7727	0,82 [0,41; 1,65] p=0,5757	-7,20% [-33,50%; 19,10%] p=0,5936	0,78 [0,31; 1,97] p=0,5957
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	27/101 (26,7%)	NA [NA; NA]	36/102 (35,3%)	32,23 [10,64; NA]	0,65 [0,35; 1,20] p=0,2249	0,75 [0,50; 1,14] p=0,1726	-8,70% [-21,20%; 3,70%] p=0,1684	0,62 [0,37; 1,03] p=0,0637
andere	113/267 (42,3%)	35,45 [24,25; NA]	102/267 (38,2%)	28,58 [15,87; 40,51]	1,19 [0,84; 1,68] p=0,3697	1,11 [0,90; 1,36] p=0,3247	4,20% [-4,10%; 12,50%] p=0,3253	0,91 [0,70; 1,19] p=0,5018
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	79/206 (38,3%)	NA [27,01; NA]	82/227 (36,1%)	33,48 [21,22; 40,51]	1,11 [0,75; 1,65] p=0,6597	1,07 [0,84; 1,37] p=0,5890	2,50% [-6,60%; 11,70%] p=0,5894	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4345
≤60 ml/min	61/162 (37,7%)	NA [22,21; NA]	56/142 (39,4%)	21,95 [9,96; NA]	0,88 [0,55; 1,42] p=0,6895	0,93 [0,70; 1,22] p=0,6033	-2,90% [-13,70%; 7,90%] p=0,6027	0,78 [0,54; 1,14] p=0,1998
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	129/335 (38,5%)	NA [32,46; NA]	122/340 (35,9%)	33,48 [21,22; 40,51]	1,10 [0,81; 1,51] p=0,5887	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5345	2,30% [-5,00%; 9,50%] p=0,5372	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2568

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	10/31 (32,3%)	NA [10,32; NA]	16/29 (55,2%)	10,09 [7,42; 28,58]	0,49 [0,17; 1,48] p=0,2678	0,65 [0,33; 1,28] p=0,1658	-17,60% [-44,10%; 8,80%] p=0,1913	0,53 [0,21; 1,29] p=0,1620
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	47/98 (48,0%)	32,46 [17,05; NA]	43/103 (41,7%)	32,23 [10,19; 40,51]	1,22 [0,70; 2,12] p=0,5711	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4787	5,10% [-9,10%; 19,20%] p=0,4851	0,90 [0,59; 1,37] p=0,6072
II	60/163 (36,8%)	NA [27,01; NA]	62/156 (39,7%)	22,18 [10,84; NA]	0,84 [0,53; 1,33] p=0,5301	0,90 [0,68; 1,19] p=0,4577	-4,10% [-14,70%; 6,60%] p=0,4562	0,77 [0,53; 1,11] p=0,1611
III	33/107 (30,8%)	NA [23,98; NA]	33/110 (30,0%)	NA [10,78; NA]	0,90 [0,49; 1,65] p=0,8544	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7364	-2,10% [-14,00%; 9,90%] p=0,7340	0,76 [0,46; 1,24] p=0,2690
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	81/225 (36,0%)	NA [32,76; NA]	89/231 (38,5%)	28,58 [15,87; NA]	0,90 [0,61; 1,34] p=0,6809	0,94 [0,74; 1,19] p=0,6098	-2,30% [-11,00%; 6,40%] p=0,6085	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1511
Nicht-IgG	31/74 (41,9%)	32,20 [16,39; NA]	25/76 (32,9%)	26,78 [10,32; NA]	1,65 [0,80; 3,38] p=0,2289	1,33 [0,87; 2,03] p=0,1659	10,90% [-4,80%; 26,50%] p=0,1730	1,19 [0,67; 2,12] p=0,5564
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/48 (33,3%)	NA [4,73; NA]	20/44 (45,5%)	10,19 [6,74; NA]	0,59 [0,23; 1,50] p=0,3857	0,74 [0,43; 1,25] p=0,2737	-11,40% [-31,40%; 8,60%] p=0,2632	0,77 [0,37; 1,59] p=0,4790

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	102/271 (37,6%)	NA [32,20; NA]	101/279 (36,2%)	32,23 [17,12; NA]	1,07 [0,75; 1,51] p=0,7867	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7194	1,50% [-6,60%; 9,50%] p=0,7200	0,83 [0,63; 1,10] p=0,2025
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	60/127 (47,2%)	32,76 [17,12; NA]	50/123 (40,7%)	33,87 [15,93; NA]	1,52 [0,90; 2,58] p=0,1491	1,25 [0,94; 1,67] p=0,1161	9,80% [-2,40%; 21,90%] p=0,1145	1,16 [0,78; 1,72] p=0,4657
ECOG-PS 1	59/178 (33,1%)	NA [32,46; NA]	69/187 (36,9%)	22,18 [10,28; NA]	0,87 [0,56; 1,35] p=0,6131	0,92 [0,69; 1,21] p=0,5378	-3,10% [-13,00%; 6,70%] p=0,5342	0,69 [0,48; 0,98] p=0,0377
ECOG-PS ≥2	21/63 (33,3%)	NA [17,05; NA]	19/59 (32,2%)	39,62 [9,96; 39,62]	1,08 [0,50; 2,33] p=0,9927	1,06 [0,62; 1,79] p=0,8389	1,80% [-15,30%; 18,90%] p=0,8379	1,00 [0,51; 1,94] p=0,9944
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	117/305 (38,4%)	37,81 [27,01; NA]	117/307 (38,1%)	28,58 [15,93; 40,51]	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9891	1,01 [0,83; 1,23] p=0,9223	0,40% [-7,30%; 8,10%] p=0,9229	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2560
Nicht EMA-Population	23/63 (36,5%)	NA [26,74; NA]	21/62 (33,9%)	33,48 [8,48; NA]	1,20 [0,55; 2,64] p=0,7917	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6445	3,90% [-12,50%; 20,30%] p=0,6405	0,91 [0,48; 1,71] p=0,7584
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	221/368 (60,1%)	7,98 [7,42; 15,70]	193/369 (52,3%)	10,15 [7,52; 11,56]	1,38 [1,03; 1,85] p=0,0392	1,15 [1,01; 1,30] p=0,0328	7,70% [0,70%; 14,80%] p=0,0321	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6887

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	119/189 (63,0%)	7,62 [7,39; 15,70]	94/195 (48,2%)	10,15 [7,69; 17,97]	1,88 [1,24; 2,85] p=0,0041	1,31 [1,10; 1,57] p=0,0031	15,10% [5,30%; 24,80%] p=0,0024	1,10 [0,84; 1,45] p=0,4887
weiblich	102/179 (57,0%)	8,90 [4,96; 21,59]	99/174 (56,9%)	7,66 [5,29; 15,70]	1,02 [0,67; 1,57] p=0,9994	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9119	0,60% [-9,70%; 10,90%] p=0,9125	0,84 [0,64; 1,12] p=0,2335
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	123/208 (59,1%)	10,22 [7,46; 18,17]	112/208 (53,8%)	9,96 [7,49; 11,56]	1,25 [0,84; 1,86] p=0,3176	1,10 [0,93; 1,30] p=0,2718	5,30% [-4,10%; 14,60%] p=0,2695	0,87 [0,67; 1,13] p=0,2897
Alter ≥75 Jahre	98/160 (61,3%)	7,49 [4,93; 15,70]	81/161 (50,3%)	10,19 [7,42; 22,80]	1,56 [1,00; 2,42] p=0,0625	1,22 [1,00; 1,49] p=0,0488	11,00% [0,10%; 21,80%] p=0,0476	1,10 [0,81; 1,48] p=0,5461
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	202/336 (60,1%)	7,69 [7,39; 12,45]	177/339 (52,2%)	10,19 [7,66; 15,70]	1,39 [1,02; 1,89] p=0,0435	1,15 [1,01; 1,32] p=0,0362	8,00% [0,60%; 15,40%] p=0,0351	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9269
andere	19/32 (59,4%)	10,32 [7,39; 27,17]	16/30 (53,3%)	7,42 [4,60; 7,85]	1,02 [0,35; 2,96] p=1,0000	1,01 [0,64; 1,59] p=0,9648	0,60% [-25,80%; 26,90%] p=0,9657	0,53 [0,23; 1,21] p=0,1311
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	52/101 (51,5%)	16,03 [7,46; 27,30]	47/102 (46,1%)	8,61 [4,93; 22,41]	1,24 [0,71; 2,17] p=0,5396	1,11 [0,84; 1,47] p=0,4510	5,20% [-8,30%; 18,80%] p=0,4484	0,84 [0,56; 1,26] p=0,4105

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	169/267 (63,3%)	7,49 [7,39; 10,32]	146/267 (54,7%)	10,19 [7,49; 15,70]	1,44 [1,01; 2,03] p=0,0501	1,16 [1,01; 1,34] p=0,0409	8,70% [0,40%; 17,00%] p=0,0401	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9967
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	121/206 (58,7%)	10,22 [7,39; 21,39]	120/227 (52,9%)	8,38 [6,80; 11,60]	1,29 [0,87; 1,90] p=0,2422	1,11 [0,94; 1,31] p=0,2054	6,00% [-3,20%; 15,30%] p=0,2017	0,89 [0,68; 1,15] p=0,3606
≤60 ml/min	100/162 (61,7%)	7,49 [5,13; 12,45]	73/142 (51,4%)	10,64 [7,59; 21,22]	1,44 [0,90; 2,30] p=0,1615	1,16 [0,96; 1,41] p=0,1292	8,50% [-2,40%; 19,50%] p=0,1274	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6376
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	204/335 (60,9%)	7,85 [7,42; 12,45]	177/340 (52,1%)	9,33 [7,49; 11,60]	1,42 [1,05; 1,94] p=0,0299	1,16 [1,02; 1,33] p=0,0246	8,50% [1,10%; 15,90%] p=0,0241	0,96 [0,78; 1,18] p=0,6990
beeinträchtigt	17/31 (54,8%)	10,32 [4,73; 18,17]	16/29 (55,2%)	10,38 [4,67; 22,96]	1,10 [0,39; 3,12] p=1,0000	1,04 [0,67; 1,62] p=0,8545	2,50% [-24,30%; 29,30%] p=0,8558	1,26 [0,57; 2,77] p=0,5628
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	61/98 (62,2%)	10,22 [7,46; 22,47]	64/103 (62,1%)	7,69 [4,86; 10,41]	0,89 [0,50; 1,60] p=0,8196	0,96 [0,77; 1,19] p=0,7085	-2,60% [-16,20%; 11,00%] p=0,7067	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0730
II	108/163 (66,3%)	7,46 [4,73; 10,38]	81/156 (51,9%)	10,19 [7,46; 21,32]	1,78 [1,13; 2,79] p=0,0164	1,27 [1,05; 1,53] p=0,0122	14,00% [3,20%; 24,80%] p=0,0113	1,11 [0,83; 1,49] p=0,4775

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	52/107 (48,6%)	12,45 [4,93; 26,74]	48/110 (43,6%)	10,38 [7,49; 21,42]	1,15 [0,66; 2,00] p=0,7351	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6327	3,20% [-9,80%; 16,20%] p=0,6297	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5288
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	133/225 (59,1%)	7,62 [7,42; 12,45]	122/231 (52,8%)	10,19 [7,66; 16,53]	1,31 [0,89; 1,91] p=0,2019	1,12 [0,95; 1,31] p=0,1705	6,30% [-2,70%; 15,30%] p=0,1676	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9944
Nicht-IgG	41/74 (55,4%)	17,51 [4,93; 33,02]	39/76 (51,3%)	7,39 [4,73; 10,64]	1,13 [0,56; 2,27] p=0,8800	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7467	2,70% [-13,30%; 18,80%] p=0,7401	0,75 [0,46; 1,21] p=0,2368
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	25/48 (52,1%)	8,02 [4,73; 35,74]	20/44 (45,5%)	17,97 [5,85; NA]	1,47 [0,61; 3,54] p=0,5382	1,22 [0,76; 1,95] p=0,4068	9,20% [-11,80%; 30,20%] p=0,3915	1,33 [0,67; 2,65] p=0,4149
Standardrisiko	166/271 (61,3%)	7,69 [7,39; 15,70]	148/279 (53,0%)	10,12 [7,49; 11,14]	1,42 [1,01; 2,02] p=0,0568	1,16 [1,00; 1,33] p=0,0466	8,30% [0,20%; 16,40%] p=0,0444	0,97 [0,77; 1,21] p=0,7677
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	88/127 (69,3%)	7,49 [4,93; 16,03]	64/123 (52,0%)	15,70 [7,98; 27,14]	2,85 [1,61; 5,05] p=0,0004	1,45 [1,18; 1,79] p=0,0003	22,30% [11,00%; 33,70%] p=0,0001	1,42 [1,01; 2,00] p=0,0410
ECOG-PS 1	108/178 (60,7%)	7,69 [7,39; 10,38]	100/187 (53,5%)	7,49 [4,89; 10,38]	1,42 [0,93; 2,18] p=0,1349	1,16 [0,97; 1,38] p=0,1097	8,40% [-1,70%; 18,50%] p=0,1048	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4123

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS ≥2	25/63 (39,7%)	21,68 [7,39; NA]	29/59 (49,2%)	9,96 [5,13; 21,32]	0,70 [0,33; 1,50] p=0,4791	0,83 [0,56; 1,24] p=0,3711	-8,10% [-25,30%; 9,20%] p=0,3600	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3799
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	186/305 (61,0%)	7,49 [7,33; 10,38]	159/307 (51,8%)	10,19 [7,66; 15,77]	1,48 [1,07; 2,05] p=0,0218	1,18 [1,03; 1,36] p=0,0177	9,50% [1,70%; 17,20%] p=0,0167	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5931
Nicht EMA-Population	35/63 (55,6%)	21,29 [7,46; NA]	34/62 (54,8%)	6,80 [4,73; 10,22]	1,16 [0,56; 2,40] p=0,8303	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6892	3,60% [-14,10%; 21,30%] p=0,6884	0,74 [0,45; 1,22] p=0,2348
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	196/368 (53,3%)	10,68 [7,49; 21,19]	197/369 (53,4%)	7,52 [4,83; 10,41]	0,99 [0,74; 1,33] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,14] p=0,9652	-0,20% [-7,30%; 7,00%] p=0,9650	0,81 [0,66; 0,99] p=0,0380
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	102/189 (54,0%)	10,64 [7,33; 21,22]	106/195 (54,4%)	5,03 [4,67; 9,96]	0,97 [0,65; 1,46] p=0,9785	0,99 [0,82; 1,18] p=0,8968	-0,70% [-10,60%; 9,30%] p=0,8957	0,77 [0,58; 1,01] p=0,0614
weiblich	94/179 (52,5%)	15,70 [5,78; 32,76]	91/174 (52,3%)	10,41 [5,16; 21,22]	1,06 [0,69; 1,63] p=0,8770	1,03 [0,84; 1,25] p=0,7923	1,40% [-8,80%; 11,60%] p=0,7899	0,89 [0,66; 1,19] p=0,4236

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	105/208 (50,5%)	18,50 [8,90; 32,76]	99/208 (47,6%)	11,56 [7,46; 22,96]	1,12 [0,76; 1,65] p=0,6297	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5618	2,80% [-6,70%; 12,40%] p=0,5614	0,86 [0,65; 1,13] p=0,2774
Alter \geq 75 Jahre	91/160 (56,9%)	7,49 [4,63; 12,48]	98/161 (60,9%)	4,73 [3,09; 7,46]	0,84 [0,54; 1,32] p=0,5343	0,93 [0,78; 1,12] p=0,4629	-4,00% [-14,70%; 6,60%] p=0,4590	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0623
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	181/336 (53,9%)	10,41 [7,46; 18,17]	184/339 (54,3%)	7,46 [4,80; 10,25]	0,98 [0,72; 1,33] p=0,9766	0,99 [0,86; 1,14] p=0,9148	-0,40% [-7,90%; 7,10%] p=0,9147	0,81 [0,66; 1,00] p=0,0489
andere	15/32 (46,9%)	27,11 [4,67; NA]	13/30 (43,3%)	21,26 [3,29; NA]	0,91 [0,30; 2,78] p=1,0000	0,95 [0,55; 1,66] p=0,8693	-2,20% [-27,20%; 22,80%] p=0,8617	0,71 [0,29; 1,70] p=0,4387
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Nordamerika	48/101 (47,5%)	16,59 [4,76; NA]	49/102 (48,0%)	8,61 [4,70; 27,20]	0,97 [0,56; 1,70] p=1,0000	0,99 [0,74; 1,31] p=0,9210	-0,70% [-14,30%; 12,90%] p=0,9205	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2829
andere	148/267 (55,4%)	10,64 [7,49; 21,29]	148/267 (55,4%)	7,42 [4,70; 10,64]	1,00 [0,71; 1,41] p=1,0000	1,00 [0,86; 1,16] p=0,9920	0,00% [-8,30%; 8,40%] p=0,9920	0,81 [0,65; 1,02] p=0,0757
Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	109/206 (52,9%)	10,64 [7,42; 21,52]	114/227 (50,2%)	7,72 [4,73; 17,02]	1,12 [0,76; 1,65] p=0,6320	1,05 [0,88; 1,26] p=0,5647	2,80% [-6,60%; 12,20%] p=0,5620	0,85 [0,65; 1,12] p=0,2471

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	87/162 (53,7%)	15,70 [4,76; 27,11]	83/142 (58,5%)	7,39 [4,70; 10,78]	0,77 [0,48; 1,23] p=0,3406	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2852	-6,10% [-17,10%; 4,90%] p=0,2770	0,73 [0,54; 1,00] p=0,0510
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	176/335 (52,5%)	15,70 [7,82; 22,21]	176/340 (51,8%)	7,72 [5,03; 15,61]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9812	1,01 [0,87; 1,16] p=0,9192	0,40% [-7,00%; 7,80%] p=0,9190	0,81 [0,65; 1,00] p=0,0456
beeinträchtigt	20/31 (64,5%)	2,79 [1,94; 16,59]	21/29 (72,4%)	4,63 [1,94; 8,48]	0,72 [0,22; 2,42] p=0,8309	0,92 [0,68; 1,24] p=0,6171	-6,20% [-29,40%; 17,00%] p=0,6008	0,79 [0,38; 1,66] p=0,5346
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
I	57/98 (58,2%)	16,59 [7,98; 32,46]	60/103 (58,3%)	7,72 [4,67; 15,87]	0,98 [0,55; 1,74] p=1,0000	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9491	-0,40% [-14,20%; 13,30%] p=0,9489	0,73 [0,50; 1,06] p=0,0984
II	90/163 (55,2%)	7,56 [4,73; 21,19]	87/156 (55,8%)	7,49 [4,70; 17,97]	0,96 [0,62; 1,49] p=0,9495	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8614	-1,00% [-12,10%; 10,10%] p=0,8608	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3469
III	49/107 (45,8%)	15,70 [4,67; 35,45]	50/110 (45,5%)	7,56 [4,63; 22,93]	0,92 [0,53; 1,59] p=0,8678	0,96 [0,71; 1,28] p=0,7599	-2,10% [-15,30%; 11,10%] p=0,7587	0,78 [0,51; 1,17] p=0,2252
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	118/225 (52,4%)	10,64 [7,42; 26,84]	124/231 (53,7%)	7,46 [4,70; 15,61]	0,98 [0,67; 1,44] p=1,0000	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9316	-0,40% [-9,30%; 8,50%] p=0,9313	0,82 [0,63; 1,05] p=0,1210

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	40/74 (54,1%)	15,70 [4,67; 33,02]	42/76 (55,3%)	5,29 [4,60; 15,70]	1,05 [0,52; 2,13] p=1,0000	1,02 [0,76; 1,36] p=0,9014	1,00% [-14,80%; 16,90%] p=0,8979	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5919
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	26/48 (54,2%)	10,25 [4,70; 33,02]	29/44 (65,9%)	2,86 [2,00; 7,52]	0,67 [0,29; 1,58] p=0,4751	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3536	-10,40% [-32,30%; 11,50%] p=0,3519	0,65 [0,36; 1,18] p=0,1577
Standardrisiko	147/271 (54,2%)	10,64 [7,39; 18,17]	145/279 (52,0%)	8,61 [4,89; 15,93]	1,10 [0,78; 1,55] p=0,6357	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5753	2,40% [-5,80%; 10,60%] p=0,5735	0,86 [0,68; 1,09] p=0,2080
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	85/127 (66,9%)	7,46 [4,70; 15,70]	77/123 (62,6%)	7,46 [4,67; 17,02]	1,32 [0,77; 2,26] p=0,3845	1,10 [0,92; 1,32] p=0,3156	6,20% [-5,70%; 18,00%] p=0,3096	1,03 [0,74; 1,42] p=0,8699
ECOG-PS 1	88/178 (49,4%)	15,93 [7,49; 33,05]	96/187 (51,3%)	4,80 [4,60; 8,48]	0,96 [0,63; 1,47] p=0,9492	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8649	-0,90% [-11,20%; 9,40%] p=0,8644	0,71 [0,53; 0,95] p=0,0235
ECOG-PS ≥2	23/63 (36,5%)	NA [6,83; NA]	24/59 (40,7%)	21,32 [9,96; 39,62]	0,91 [0,42; 2,00] p=0,9787	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8263	-1,90% [-18,70%; 14,90%] p=0,8222	1,06 [0,58; 1,92] p=0,8593
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	159/305 (52,1%)	10,48 [5,42; 21,29]	167/307 (54,4%)	7,49 [4,76; 10,64]	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5919	0,95 [0,82; 1,11] p=0,5368	-2,50% [-10,30%; 5,30%] p=0,5343	0,80 [0,64; 0,99] p=0,0407

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	37/63 (58,7%)	15,70 [7,46; 35,02]	30/62 (48,4%)	8,48 [4,67; 26,78]	1,56 [0,75; 3,23] p=0,3147	1,22 [0,88; 1,71] p=0,2367	10,90% [-6,80%; 28,50%] p=0,2267	0,86 [0,52; 1,44] p=0,5695

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Hauptanalysen

Anhang 4-J Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE								
Jegliche UE - Subgruppe: Alle								
Alle	364/364 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	362/365 (99,2%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0843	0,80% [-0,10%; 1,70%] p=0,0823	1,57 [1,34; 1,83] p<0,0001
Jegliche UE - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	188/188 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	190/193 (98,4%)	0,16 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,03] p=0,1101	1,50% [-0,20%; 3,20%] p=0,0931	1,62 [1,30; 2,01] p<0,0001
weiblich	176/176 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	172/172 (100,0%)	0,20 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 [1,19; 1,89] p=0,0005
Jegliche UE - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	207/207 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	203/206 (98,5%)	0,16 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,03] p=0,0843	1,40% [-0,20%; 3,10%] p=0,0819	1,56 [1,27; 1,91] p<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter \geq 75 Jahre	157/157 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	159/159 (100,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,58 [1,25; 2,00] p=0,0001
Jegliche UE - Subgruppe: Ethnie								
weiß	334/334 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	332/335 (99,1%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0725	0,90% [-0,10%; 2,00%] p=0,0763	1,56 [1,33; 1,84] p<0,0001
andere	30/30 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	30/30 (100,0%)	0,12 [0,03; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80 [0,92; 3,52] p=0,0865
Jegliche UE - Subgruppe: Region								
Nordamerika	99/99 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	97/99 (98,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,99; 1,05] p=0,1573	2,00% [-0,80%; 4,80%] p=0,1531	1,64 [1,21; 2,22] p=0,0014
andere	265/265 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	265/266 (99,6%)	0,18 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,00 [1,00; 1,01] p=0,3222	0,40% [-0,40%; 1,10%] p=0,3184	1,54 [1,29; 1,84] p<0,0001
Jegliche UE - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq90)								
<30 ml/min	7/7 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,26]	4/4 (100,0%)	0,07 [0,03; 1,02]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,31; 28,84] p=0,3414
30 bis <60 ml/min	151/151 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	133/134 (99,3%)	0,16 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,02] p=0,2888	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	1,61 [1,25; 2,07] p=0,0002
60 bis <90 ml/min	145/145 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	165/167 (98,8%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,03] p=0,2162	1,10% [-0,50%; 2,80%] p=0,1728	1,52 [1,19; 1,94] p=0,0007
\geq 90 ml/min	61/61 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	60/60 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,30]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,66 [1,09; 2,51] p=0,0179
Jegliche UE - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	332/332 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	333/336 (99,1%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0931	0,90% [-0,10%; 1,90%] p=0,0860	1,56 [1,33; 1,83] p<0,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	31/31 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	29/29 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,45 [1,24; 4,86] p=0,0102
Jegliche UE - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	301/301 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	301/304 (99,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0839	1,00% [-0,10%; 2,10%] p=0,0820	1,62 [1,36; 1,92] p<0,0001
Nicht EMA-Population	63/63 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,13]	61/61 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,30]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30 [0,89; 1,88] p=0,1713
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Alle								
Alle	336/364 (92,3%)	0,72 [0,69; 1,08]	315/365 (86,3%)	1,91 [1,64; 2,86]	1,93 [1,18; 3,16] p=0,0110	1,07 [1,02; 1,12] p=0,0081	6,00% [1,60%; 10,40%] p=0,0077	1,35 [1,15; 1,57] p=0,0002
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	174/188 (92,6%)	0,79 [0,69; 1,51]	168/193 (87,0%)	1,64 [1,02; 2,76]	1,71 [0,85; 3,44] p=0,1792	1,05 [0,99; 1,13] p=0,1310	4,70% [-1,30%; 10,60%] p=0,1262	1,31 [1,05; 1,63] p=0,0157
weiblich	162/176 (92,0%)	0,72 [0,66; 0,95]	147/172 (85,5%)	2,50 [1,64; 3,65]	2,10 [1,04; 4,24] p=0,0528	1,08 [1,00; 1,17] p=0,0359	7,10% [0,50%; 13,70%] p=0,0343	1,48 [1,17; 1,87] p=0,0010
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	187/207 (90,3%)	0,85 [0,72; 1,61]	168/206 (81,6%)	2,40 [1,64; 3,58]	2,12 [1,18; 3,80] p=0,0150	1,11 [1,02; 1,20] p=0,0105	8,70% [2,10%; 15,30%] p=0,0098	1,20 [0,97; 1,49] p=0,0889
Alter ≥75 Jahre	149/157 (94,9%)	0,69 [0,56; 0,92]	147/159 (92,5%)	1,71 [1,38; 3,02]	1,52 [0,61; 3,83] p=0,5056	1,03 [0,97; 1,09] p=0,3697	2,50% [-2,90%; 7,80%] p=0,3673	1,54 [1,22; 1,95] p=0,0003

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Ethnie								
weiß	306/334 (91,6%)	0,72 [0,69; 1,15]	286/335 (85,4%)	2,07 [1,64; 3,06]	1,90 [1,16; 3,13] p=0,0145	1,07 [1,02; 1,13] p=0,0106	6,30% [1,50%; 11,00%] p=0,0100	1,36 [1,16; 1,61] p=0,0003
andere	30/30 (100,0%)	0,61 [0,46; 1,41]	29/30 (96,7%)	1,23 [0,49; 4,96]	NA [NA; NA] NA	1,03 [0,98; 1,08] p=0,4795	2,50% [-3,60%; 8,70%] p=0,4191	1,54 [0,78; 3,04] p=0,2123
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Region								
Nordamerika	91/99 (91,9%)	0,85 [0,69; 1,22]	90/99 (90,9%)	1,84 [0,95; 2,89]	1,13 [0,41; 3,08] p=1,0000	1,01 [0,93; 1,10] p=0,8168	0,90% [-6,80%; 8,60%] p=0,8158	1,11 [0,82; 1,50] p=0,4967
andere	245/265 (92,5%)	0,72 [0,66; 1,31]	225/266 (84,6%)	1,97 [1,61; 3,58]	2,28 [1,29; 4,04] p=0,0056	1,09 [1,03; 1,16] p=0,0039	7,90% [2,60%; 13,20%] p=0,0036	1,44 [1,20; 1,74] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	7/7 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,95]	4/4 (100,0%)	2,23 [0,49; 10,12]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,58 [0,26; 25,20] p=0,4148
30 bis <60 ml/min	138/151 (91,4%)	0,72 [0,56; 1,02]	124/134 (92,5%)	1,84 [1,18; 3,32]	0,86 [0,36; 2,09] p=0,9232	0,99 [0,92; 1,06] p=0,7483	-1,00% [-7,20%; 5,20%] p=0,7439	1,28 [0,99; 1,65] p=0,0558
60 bis <90 ml/min	132/145 (91,0%)	1,31 [0,69; 2,10]	134/167 (80,2%)	1,91 [1,54; 3,06]	2,54 [1,26; 5,13] p=0,0129	1,13 [1,03; 1,24] p=0,0089	10,60% [3,00%; 18,30%] p=0,0063	1,25 [0,97; 1,62] p=0,0885
≥90 ml/min	59/61 (96,7%)	0,72 [0,49; 1,31]	53/60 (88,3%)	2,76 [0,89; 6,37]	3,27 [0,65; 16,36] p=0,2310	1,09 [0,98; 1,20] p=0,1248	7,60% [-2,00%; 17,20%] p=0,1190	1,89 [1,25; 2,86] p=0,0024
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	307/332 (92,5%)	0,72 [0,69; 1,15]	288/336 (85,7%)	2,30 [1,64; 3,32]	2,08 [1,24; 3,48] p=0,0066	1,08 [1,02; 1,14] p=0,0047	6,70% [2,10%; 11,40%] p=0,0045	1,40 [1,18; 1,65] p<0,0001
beeinträchtigt	28/31 (90,3%)	0,72 [0,49; 1,81]	27/29 (93,1%)	1,51 [0,49; 1,84]	0,59 [0,09; 3,95] p=0,9146	0,95 [0,80; 1,14] p=0,5685	-4,20% [-19,30%; 10,80%] p=0,5795	0,80 [0,42; 1,49] p=0,4775

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	284/301 (94,4%)	0,72 [0,69; 0,95]	265/304 (87,2%)	1,91 [1,61; 2,89]	2,49 [1,37; 4,53] p=0,0031	1,08 [1,03; 1,14] p=0,0022	7,20% [2,60%; 11,80%] p=0,0019	1,44 [1,21; 1,71] p<0,0001
Nicht EMA-Population	52/63 (82,5%)	1,38 [0,69; 3,25]	50/61 (82,0%)	1,84 [0,95; 6,21]	1,00 [0,40; 2,50] p=1,0000	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9984	0,00% [-14,10%; 14,10%] p=0,9984	1,09 [0,71; 1,68] p=0,6823
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Alle								
Alle	248/364 (68,1%)	12,85 [7,56; 16,89]	247/365 (67,7%)	9,82 [7,62; 12,71]	1,02 [0,75; 1,40] p=0,9472	1,01 [0,91; 1,11] p=0,8837	0,50% [-6,30%; 7,30%] p=0,8844	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3335
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	132/188 (70,2%)	11,60 [6,28; 18,14]	129/193 (66,8%)	9,89 [6,37; 12,71]	1,12 [0,73; 1,74] p=0,6746	1,04 [0,91; 1,19] p=0,5949	2,50% [-6,80%; 11,80%] p=0,5989	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5425
weiblich	116/176 (65,9%)	13,08 [5,26; 18,27]	118/172 (68,6%)	9,82 [6,41; 15,84]	0,93 [0,59; 1,47] p=0,8529	0,98 [0,84; 1,13] p=0,7643	-1,50% [-11,40%; 8,40%] p=0,7635	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4145
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	138/207 (66,7%)	14,82 [8,12; 19,48]	125/206 (60,7%)	14,92 [7,85; 18,20]	1,29 [0,86; 1,93] p=0,2497	1,10 [0,95; 1,27] p=0,2104	5,90% [-3,40%; 15,20%] p=0,2136	1,00 [0,78; 1,28] p=0,9854
Alter ≥75 Jahre	110/157 (70,1%)	8,74 [4,01; 15,51]	122/159 (76,7%)	8,02 [4,30; 10,28]	0,71 [0,43; 1,18] p=0,2338	0,91 [0,80; 1,04] p=0,1882	-6,50% [-16,20%; 3,10%] p=0,1850	0,83 [0,64; 1,07] p=0,1535
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Ethnie								
weiß	228/334 (68,3%)	12,81 [7,13; 16,39]	229/335 (68,4%)	9,82 [7,62; 12,71]	1,01 [0,73; 1,40] p=1,0000	1,00 [0,91; 1,11] p=0,9448	0,20% [-6,80%; 7,30%] p=0,9451	0,91 [0,75; 1,09] p=0,3008

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	20/30 (66,7%)	16,89 [3,38; 31,47]	18/30 (60,0%)	10,12 [2,76; NA]	0,99 [0,30; 3,32] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,48] p=0,9923	-0,10% [-24,40%; 24,10%] p=0,9918	0,97 [0,46; 2,03] p=0,9262
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Region								
Nordamerika	71/99 (71,7%)	15,51 [6,28; 19,29]	56/99 (56,6%)	13,67 [9,63; 22,96]	1,94 [1,08; 3,49] p=0,0368	1,27 [1,02; 1,57] p=0,0260	15,20% [2,00%; 28,50%] p=0,0245	1,15 [0,80; 1,64] p=0,4457
andere	177/265 (66,8%)	12,81 [6,21; 17,41]	191/266 (71,8%)	8,08 [5,06; 10,51]	0,79 [0,54; 1,14] p=0,2427	0,93 [0,83; 1,04] p=0,2068	-5,00% [-12,70%; 2,70%] p=0,2063	0,85 [0,69; 1,04] p=0,1185
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	5/7 (71,4%)	1,05 [0,03; NA]	2/4 (50,0%)	NA [3,78; NA]	3,00 [0,16; 55,72] p=1,0000	2,00 [0,28; 14,20] p=0,5127	33,30% [-51,00%; 100,00%] p=0,4386	2,00 [0,18; 22,05] p=0,5715
30 bis <60 ml/min	102/151 (67,5%)	14,09 [9,43; 19,29]	96/134 (71,6%)	8,84 [4,37; 12,35]	0,83 [0,50; 1,39] p=0,5629	0,95 [0,81; 1,10] p=0,4795	-3,90% [-14,50%; 6,70%] p=0,4731	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0713
60 bis <90 ml/min	100/145 (69,0%)	12,91 [5,68; 17,97]	111/167 (66,5%)	10,09 [5,39; 15,77]	1,09 [0,67; 1,76] p=0,8314	1,03 [0,88; 1,20] p=0,7355	1,80% [-8,70%; 12,30%] p=0,7382	0,95 [0,71; 1,26] p=0,7126
≥90 ml/min	41/61 (67,2%)	5,26 [2,60; 20,43]	38/60 (63,3%)	12,71 [7,79; 23,43]	1,13 [0,53; 2,42] p=0,9097	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7593	2,80% [-14,70%; 20,20%] p=0,7567	1,33 [0,83; 2,14] p=0,2314
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	226/332 (68,1%)	13,08 [7,49; 17,41]	227/336 (67,6%)	10,28 [7,85; 13,67]	1,03 [0,74; 1,42] p=0,9457	1,01 [0,91; 1,12] p=0,8794	0,50% [-6,50%; 7,60%] p=0,8799	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4304
beeinträchtigt	22/31 (71,0%)	9,33 [2,23; 29,44]	20/29 (69,0%)	2,33 [1,45; 24,08]	0,82 [0,25; 2,67] p=0,9750	0,94 [0,65; 1,36] p=0,7454	-4,00% [-27,70%; 19,70%] p=0,7402	0,81 [0,41; 1,64] p=0,5660
Schwerwiegende UE - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	216/301 (71,8%)	9,43 [5,36; 14,36]	207/304 (68,1%)	9,82 [7,29; 12,71]	1,23 [0,86; 1,74] p=0,2886	1,06 [0,96; 1,18] p=0,2502	4,30% [-3,00%; 11,60%] p=0,2531	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8245

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	32/63 (50,8%)	30,72 [13,50; NA]	40/61 (65,6%)	13,44 [5,39; 18,20]	0,54 [0,26; 1,10] p=0,1215	0,76 [0,56; 1,04] p=0,0850	-15,90% [-33,90%; 2,10%] p=0,0841	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0434
UE, die zum Therapieabbruch führen								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Alle								
Alle	30/364 (8,2%)	NA [NA; NA]	63/365 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,27; 0,67] p=0,0003	0,48 [0,32; 0,72] p=0,0002	-9,00% [-13,80%; -4,30%] p=0,0002	0,41 [0,26; 0,63] p<0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,22; 0,83] p=0,0158	0,46 [0,25; 0,85] p=0,0106	-8,40% [-14,80%; -2,10%] p=0,0095	0,40 [0,21; 0,76] p=0,0049
weiblich	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	33/172 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,22; 0,81] p=0,0123	0,48 [0,27; 0,84] p=0,0084	-9,90% [-17,20%; -2,60%] p=0,0075	0,41 [0,23; 0,75] p=0,0036
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	13/207 (6,3%)	NA [NA; NA]	29/206 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,20; 0,80] p=0,0122	0,44 [0,24; 0,83] p=0,0082	-7,80% [-13,60%; -2,10%] p=0,0073	0,37 [0,19; 0,71] p=0,0029
Alter ≥75 Jahre	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	34/159 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,24; 0,83] p=0,0157	0,50 [0,29; 0,86] p=0,0108	-10,60% [-18,60%; -2,60%] p=0,0094	0,44 [0,24; 0,79] p=0,0056
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	26/334 (7,8%)	NA [NA; NA]	56/335 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,25; 0,68] p=0,0006	0,46 [0,30; 0,72] p=0,0004	-8,90% [-13,80%; -4,00%] p=0,0004	0,39 [0,24; 0,62] p<0,0001
andere	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,13; 2,68] p=0,7686	0,67 [0,21; 2,19] p=0,5152	-6,90% [-26,70%; 13,00%] p=0,4990	0,58 [0,16; 2,13] p=0,4115

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	10/99 (10,1%)	NA [NA; NA]	14/99 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,28; 1,63] p=0,5143	0,71 [0,34; 1,52] p=0,3843	-4,00% [-12,90%; 4,90%] p=0,3764	0,59 [0,26; 1,34] p=0,2086
andere	20/265 (7,5%)	NA [NA; NA]	49/266 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,20; 0,62] p=0,0002	0,41 [0,25; 0,67] p=0,0002	-10,90% [-16,50%; -5,30%] p=0,0001	0,35 [0,21; 0,59] p<0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	12/151 (7,9%)	NA [NA; NA]	27/134 (20,1%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,16; 0,71] p=0,0056	0,40 [0,21; 0,76] p=0,0035	-11,90% [-19,80%; -3,90%] p=0,0034	0,33 [0,17; 0,66] p=0,0016
60 bis <90 ml/min	13/145 (9,0%)	NA [NA; NA]	20/167 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,33; 1,52] p=0,4922	0,74 [0,38; 1,44] p=0,3810	-3,10% [-9,80%; 3,70%] p=0,3701	0,64 [0,31; 1,30] p=0,2142
≥90 ml/min	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	16/60 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,06; 0,68] p=0,0121	0,28 [0,10; 0,77] p=0,0072	-18,90% [-31,60%; -6,20%] p=0,0036	0,26 [0,09; 0,79] p=0,0177
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	24/332 (7,2%)	NA [NA; NA]	55/336 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,24; 0,66] p=0,0004	0,44 [0,28; 0,70] p=0,0003	-9,10% [-13,90%; -4,30%] p=0,0002	0,37 [0,23; 0,60] p<0,0001
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	8/29 (27,6%)	NA [34,30; NA]	0,55 [0,15; 1,96] p=0,5465	0,61 [0,21; 1,81] p=0,3616	-10,70% [-32,90%; 11,60%] p=0,3476	0,59 [0,20; 1,76] p=0,3453
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	27/301 (9,0%)	NA [NA; NA]	54/304 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,28; 0,75] p=0,0022	0,50 [0,33; 0,78] p=0,0016	-8,80% [-14,10%; -3,40%] p=0,0014	0,44 [0,28; 0,70] p=0,0005
Nicht EMA-Population	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 0,97] p=0,0760	0,25 [0,06; 1,05] p=0,0398	-11,00% [-21,00%; -1,00%] p=0,0308	0,17 [0,04; 0,73] p=0,0180

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - SOCAnhang 4-J Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE – Signifikante SOC (MedDRA) - Studie MAIA*

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Alle								
Alle	281/364 (77,2%)	1,25 [0,72; 1,81]	241/365 (66,0%)	5,42 [3,78; 8,57]	1,78 [1,28; 2,48] p=0,0008	1,17 [1,07; 1,28] p=0,0006	11,30% [4,90%; 17,70%] p=0,0005	1,44 [1,21; 1,71] p<0,0001
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	141/188 (75,0%)	0,87 [0,69; 2,76]	122/193 (63,2%)	5,06 [3,25; 12,91]	1,75 [1,12; 2,75] p=0,0200	1,18 [1,03; 1,35] p=0,0150	11,50% [2,40%; 20,60%] p=0,0134	1,48 [1,15; 1,89] p=0,0019
weiblich	140/176 (79,5%)	1,56 [0,72; 2,40]	119/172 (69,2%)	5,55 [3,61; 10,09]	1,78 [1,08; 2,93] p=0,0319	1,15 [1,02; 1,30] p=0,0236	10,50% [1,50%; 19,60%] p=0,0223	1,36 [1,06; 1,75] p=0,0157
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	149/207 (72,0%)	1,87 [0,89; 4,67]	124/206 (60,2%)	11,11 [4,63; 13,86]	1,71 [1,13; 2,58] p=0,0148	1,20 [1,04; 1,38] p=0,0113	11,80% [2,80%; 20,90%] p=0,0103	1,38 [1,08; 1,75] p=0,0094
Alter ≥75 Jahre	132/157 (84,1%)	0,72 [0,66; 1,61]	117/159 (73,6%)	3,61 [1,84; 5,06]	1,92 [1,10; 3,35] p=0,0276	1,15 [1,02; 1,28] p=0,0198	10,70% [1,70%; 19,60%] p=0,0191	1,51 [1,17; 1,94] p=0,0015
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Ethnie								
weiß	255/334 (76,3%)	1,61 [0,72; 2,56]	223/335 (66,6%)	5,06 [3,75; 8,05]	1,66 [1,18; 2,35] p=0,0049	1,15 [1,05; 1,26] p=0,0038	9,90% [3,30%; 16,60%] p=0,0036	1,39 [1,16; 1,67] p=0,0004
andere	26/30 (86,7%)	0,48 [0,26; 0,72]	18/30 (60,0%)	11,99 [1,54; 34,73]	5,98 [1,12; 31,80] p=0,0510	1,41 [1,05; 1,91] p=0,0261	26,30% [5,30%; 47,40%] p=0,0142	3,77 [1,72; 8,28] p=0,0009

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Region								
Nordamerika	80/99 (80,8%)	0,72 [0,62; 1,61]	63/99 (63,6%)	3,78 [1,64; 10,81]	2,53 [1,29; 4,93] p=0,0084	1,27 [1,07; 1,52] p=0,0055	17,40% [5,40%; 29,40%] p=0,0045	1,65 [1,18; 2,32] p=0,0035
andere	201/265 (75,8%)	1,64 [0,72; 3,25]	178/266 (66,9%)	6,01 [3,81; 10,09]	1,58 [1,07; 2,32] p=0,0254	1,14 [1,02; 1,26] p=0,0200	9,00% [1,50%; 16,60%] p=0,0191	1,36 [1,11; 1,67] p=0,0029
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	7/7 (100,0%)	0,39 [0,03; 0,72]	4/4 (100,0%)	3,29 [0,23; 34,73]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,58 [0,26; 25,20] p=0,4148
30 bis <60 ml/min	127/151 (84,1%)	0,72 [0,66; 1,58]	97/134 (72,4%)	2,83 [1,64; 4,83]	2,00 [1,11; 3,60] p=0,0301	1,15 [1,02; 1,31] p=0,0209	11,20% [1,70%; 20,60%] p=0,0205	1,41 [1,07; 1,86] p=0,0133
60 bis <90 ml/min	100/145 (69,0%)	2,76 [0,95; 6,14]	105/167 (62,9%)	7,36 [3,78; 12,81]	1,41 [0,87; 2,29] p=0,2127	1,12 [0,96; 1,31] p=0,1723	7,40% [-3,00%; 17,90%] p=0,1633	1,32 [0,99; 1,77] p=0,0590
≥90 ml/min	47/61 (77,0%)	1,64 [0,72; 4,40]	35/60 (58,3%)	13,86 [5,06; 30,72]	2,10 [0,95; 4,63] p=0,0814	1,29 [0,98; 1,70] p=0,0531	16,70% [-0,60%; 33,90%] p=0,0578	1,75 [1,10; 2,79] p=0,0176
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	256/332 (77,1%)	1,61 [0,72; 2,56]	217/336 (64,6%)	5,98 [3,84; 10,51]	1,90 [1,34; 2,69] p=0,0003	1,20 [1,09; 1,32] p=0,0003	12,70% [6,00%; 19,40%] p=0,0002	1,45 [1,21; 1,75] p<0,0001
beeinträchtigt	24/31 (77,4%)	0,69 [0,46; 0,72]	24/29 (82,8%)	1,61 [0,66; 4,63]	0,80 [0,22; 2,85] p=0,9819	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7309	-3,90% [-26,20%; 18,30%] p=0,7283	1,15 [0,59; 2,21] p=0,6858
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	236/301 (78,4%)	0,92 [0,72; 1,64]	204/304 (67,1%)	4,63 [3,61; 7,59]	1,83 [1,26; 2,65] p=0,0018	1,17 [1,06; 1,29] p=0,0013	11,50% [4,60%; 18,40%] p=0,0012	1,49 [1,23; 1,80] p<0,0001
Nicht EMA-Population	45/63 (71,4%)	3,19 [0,72; 8,77]	37/61 (60,7%)	9,53 [1,97; 19,32]	1,59 [0,73; 3,43] p=0,3371	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2510	10,10% [-6,70%; 26,90%] p=0,2394	1,23 [0,78; 1,93] p=0,3808

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Augenerkrankungen								
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	134/364 (36,8%)	NA [36,76; NA]	134/365 (36,7%)	28,78 [23,92; NA]	1,00 [0,74; 1,35] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,21] p=0,9946	0,00% [-6,90%; 7,00%] p=0,9946	0,78 [0,61; 0,99] p=0,0431
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	60/188 (31,9%)	NA [NA; NA]	76/193 (39,4%)	25,73 [20,20; 36,11]	0,72 [0,47; 1,10] p=0,1614	0,81 [0,62; 1,07] p=0,1323	-7,40% [-17,10%; 2,20%] p=0,1300	0,61 [0,43; 0,85] p=0,0042
weiblich	74/176 (42,0%)	NA [25,56; NA]	58/172 (33,7%)	33,38 [26,58; NA]	1,38 [0,90; 2,14] p=0,1756	1,22 [0,94; 1,60] p=0,1436	7,70% [-2,60%; 18,00%] p=0,1419	0,98 [0,69; 1,39] p=0,8990
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	84/207 (40,6%)	NA [26,71; NA]	84/206 (40,8%)	25,92 [20,73; 33,38]	0,99 [0,67; 1,47] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9752	-0,20% [-9,60%; 9,30%] p=0,9751	0,74 [0,55; 1,01] p=0,0572
Alter ≥75 Jahre	50/157 (31,8%)	NA [36,76; NA]	50/159 (31,4%)	NA [27,76; NA]	1,01 [0,63; 1,62] p=1,0000	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9616	0,30% [-10,00%; 10,50%] p=0,9615	0,84 [0,57; 1,25] p=0,3963
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	123/334 (36,8%)	NA [36,76; NA]	121/335 (36,1%)	30,26 [25,13; NA]	1,02 [0,75; 1,41] p=0,9453	1,02 [0,83; 1,24] p=0,8818	0,60% [-6,70%; 7,80%] p=0,8811	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0865
andere	11/30 (36,7%)	NA [24,18; NA]	13/30 (43,3%)	23,79 [6,37; NA]	0,88 [0,31; 2,51] p=1,0000	0,92 [0,46; 1,83] p=0,8074	-3,50% [-31,40%; 24,40%] p=0,8074	0,31 [0,11; 0,91] p=0,0336
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	37/99 (37,4%)	NA [26,88; NA]	37/99 (37,4%)	23,79 [15,21; NA]	0,99 [0,56; 1,76] p=1,0000	1,00 [0,69; 1,43] p=0,9790	-0,20% [-13,70%; 13,40%] p=0,9789	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2837

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	97/265 (36,6%)	NA [34,63; NA]	97/266 (36,5%)	30,69 [25,73; NA]	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9806	0,10% [-8,00%; 8,20%] p=0,9805	0,78 [0,59; 1,04] p=0,0864
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,10; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,19; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-92,40%; 92,40%] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000
30 bis <60 ml/min	46/151 (30,5%)	NA [NA; NA]	46/134 (34,3%)	33,05 [21,36; NA]	0,84 [0,50; 1,38] p=0,5718	0,89 [0,63; 1,24] p=0,4896	-3,90% [-14,70%; 7,00%] p=0,4841	0,61 [0,40; 0,93] p=0,0218
60 bis <90 ml/min	68/145 (46,9%)	27,17 [21,22; NA]	68/167 (40,7%)	27,99 [19,75; NA]	1,28 [0,81; 2,01] p=0,3492	1,15 [0,88; 1,49] p=0,2939	6,00% [-5,20%; 17,30%] p=0,2915	0,98 [0,69; 1,38] p=0,8996
≥90 ml/min	18/61 (29,5%)	NA [30,85; NA]	19/60 (31,7%)	33,38 [22,96; NA]	0,95 [0,43; 2,10] p=1,0000	0,97 [0,57; 1,64] p=0,8992	-1,10% [-17,80%; 15,60%] p=0,8975	0,62 [0,32; 1,23] p=0,1749
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	121/332 (36,4%)	NA [NA; NA]	123/336 (36,6%)	28,91 [25,13; NA]	0,99 [0,72; 1,36] p=1,0000	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9485	-0,20% [-7,50%; 7,00%] p=0,9483	0,77 [0,60; 0,99] p=0,0456
beeinträchtigt	13/31 (41,9%)	21,09 [14,75; NA]	11/29 (37,9%)	17,45 [10,15; NA]	1,26 [0,44; 3,63] p=0,8734	1,15 [0,63; 2,09] p=0,6702	5,90% [-20,60%; 32,40%] p=0,6636	0,82 [0,34; 1,95] p=0,6471
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	106/301 (35,2%)	NA [NA; NA]	109/304 (35,9%)	30,69 [23,79; NA]	0,97 [0,69; 1,35] p=0,9222	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8552	-0,70% [-8,30%; 6,90%] p=0,8543	0,80 [0,61; 1,05] p=0,1034
Nicht EMA-Population	28/63 (44,4%)	NA [23,10; NA]	25/61 (41,0%)	27,99 [17,35; 36,11]	1,23 [0,58; 2,58] p=0,7302	1,12 [0,73; 1,72] p=0,5957	4,80% [-12,60%; 22,20%] p=0,5880	0,78 [0,43; 1,41] p=0,4141

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Alle								
Alle	316/364 (86,8%)	1,25 [0,95; 1,74]	274/365 (75,1%)	2,56 [1,64; 3,71]	2,21 [1,50; 3,27] p<0,0001	1,16 [1,08; 1,24] p<0,0001	11,70% [6,10%; 17,30%] p<0,0001	1,44 [1,22; 1,70] p<0,0001
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	165/188 (87,8%)	1,18 [0,79; 1,71]	145/193 (75,1%)	3,71 [1,58; 5,19]	2,32 [1,34; 4,04] p=0,0034	1,16 [1,05; 1,28] p=0,0024	12,10% [4,40%; 19,70%] p=0,0020	1,65 [1,31; 2,09] p<0,0001
weiblich	151/176 (85,8%)	1,38 [0,92; 2,33]	129/172 (75,0%)	1,94 [1,18; 2,92]	1,95 [1,13; 3,38] p=0,0217	1,14 [1,02; 1,26] p=0,0155	10,30% [2,00%; 18,70%] p=0,0150	1,25 [0,98; 1,59] p=0,0696
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	180/207 (87,0%)	1,54 [0,95; 2,33]	153/206 (74,3%)	2,83 [1,31; 5,19]	2,34 [1,39; 3,91] p=0,0016	1,17 [1,06; 1,29] p=0,0011	12,60% [5,10%; 20,10%] p=0,0009	1,41 [1,14; 1,76] p=0,0019
Alter ≥75 Jahre	136/157 (86,6%)	1,18 [0,66; 1,68]	121/159 (76,1%)	2,40 [1,41; 4,11]	2,07 [1,14; 3,73] p=0,0222	1,14 [1,02; 1,27] p=0,0156	10,60% [2,20%; 19,10%] p=0,0139	1,48 [1,15; 1,90] p=0,0020
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Ethnie								
weiß	287/334 (85,9%)	1,25 [0,95; 1,81]	250/335 (74,6%)	2,33 [1,41; 3,71]	2,08 [1,40; 3,10] p=0,0004	1,15 [1,07; 1,24] p=0,0003	11,20% [5,30%; 17,10%] p=0,0002	1,40 [1,18; 1,66] p=0,0001
andere	29/30 (96,7%)	0,94 [0,13; 1,97]	24/30 (80,0%)	3,02 [1,31; 5,42]	2,89 [0,29; 29,21] p=0,6864	1,08 [0,92; 1,27] p=0,3623	7,20% [-7,50%; 21,90%] p=0,3386	1,60 [0,81; 3,16] p=0,1776
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Region								
Nordamerika	91/99 (91,9%)	0,62 [0,49; 0,95]	84/99 (84,8%)	1,31 [0,92; 2,83]	2,09 [0,83; 5,29] p=0,1785	1,08 [0,98; 1,20] p=0,1183	7,10% [-1,60%; 15,80%] p=0,1114	1,56 [1,15; 2,12] p=0,0047

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	225/265 (84,9%)	1,68 [1,18; 2,33]	190/266 (71,4%)	2,86 [1,91; 5,36]	2,24 [1,46; 3,44] p=0,0002	1,19 [1,08; 1,30] p=0,0002	13,50% [6,50%; 20,40%] p=0,0001	1,40 [1,15; 1,70] p=0,0007
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	7/7 (100,0%)	0,33 [0,03; 9,79]	4/4 (100,0%)	1,68 [0,33; 4,47]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,19 [0,16; 8,61] p=0,8659
30 bis <60 ml/min	128/151 (84,8%)	1,18 [0,72; 2,04]	100/134 (74,6%)	2,43 [1,31; 4,63]	1,91 [1,06; 3,44] p=0,0420	1,14 [1,01; 1,29] p=0,0295	10,30% [0,90%; 19,70%] p=0,0312	1,35 [1,02; 1,77] p=0,0330
60 bis <90 ml/min	127/145 (87,6%)	1,35 [0,95; 1,87]	128/167 (76,6%)	2,40 [1,25; 3,71]	2,24 [1,20; 4,21] p=0,0170	1,15 [1,03; 1,27] p=0,0121	11,20% [2,80%; 19,60%] p=0,0086	1,50 [1,16; 1,94] p=0,0021
≥90 ml/min	54/61 (88,5%)	1,41 [0,49; 2,76]	42/60 (70,0%)	4,17 [1,18; 12,65]	2,81 [1,07; 7,34] p=0,0370	1,25 [1,02; 1,53] p=0,0225	17,60% [2,50%; 32,70%] p=0,0226	1,74 [1,12; 2,71] p=0,0141
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	287/332 (86,4%)	1,25 [0,95; 1,87]	247/336 (73,5%)	2,83 [1,87; 4,34]	2,33 [1,56; 3,48] p<0,0001	1,18 [1,09; 1,27] p<0,0001	12,90% [7,00%; 18,90%] p<0,0001	1,47 [1,24; 1,75] p<0,0001
beeinträchtigt	28/31 (90,3%)	0,56 [0,03; 1,64]	27/29 (93,1%)	0,92 [0,36; 1,81]	0,60 [0,10; 3,70] p=0,9164	0,95 [0,80; 1,14] p=0,5752	-4,40% [-19,90%; 11,10%] p=0,5805	1,12 [0,59; 2,11] p=0,7367
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	263/301 (87,4%)	1,18 [0,82; 1,51]	233/304 (76,6%)	2,56 [1,68; 3,42]	2,12 [1,37; 3,28] p=0,0010	1,14 [1,06; 1,22] p=0,0007	10,50% [4,50%; 16,50%] p=0,0006	1,50 [1,25; 1,79] p<0,0001
Nicht EMA-Population	53/63 (84,1%)	2,53 [0,95; 6,50]	41/61 (67,2%)	3,02 [0,92; 17,81]	2,75 [1,14; 6,64] p=0,0364	1,28 [1,03; 1,59] p=0,0224	18,30% [3,10%; 33,50%] p=0,0186	1,36 [0,88; 2,10] p=0,1618

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems								
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Alle								
Alle	30/364 (8,2%)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,44; 5,89] p=0,0031	2,74 [1,40; 5,37] p=0,0021	5,30% [1,90%; 8,60%] p=0,0019	2,27 [1,13; 4,56] p=0,0207
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,80; 5,77] p=0,1873	2,07 [0,80; 5,34] p=0,1195	3,40% [-0,90%; 7,70%] p=0,1257	1,73 [0,63; 4,74] p=0,2874
weiblich	18/176 (10,2%)	NA [NA; NA]	5/172 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,87 [1,40; 10,73] p=0,0096	3,57 [1,35; 9,45] p=0,0059	7,40% [2,30%; 12,60%] p=0,0048	3,08 [1,14; 8,35] p=0,0269
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	15/207 (7,2%)	NA [NA; NA]	6/206 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,60 [0,99; 6,86] p=0,0739	2,48 [0,98; 6,24] p=0,0461	4,30% [0,10%; 8,50%] p=0,0441	2,12 [0,82; 5,48] p=0,1211
Alter ≥75 Jahre	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	5/159 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,29 [1,17; 9,24] p=0,0303	3,07 [1,15; 8,19] p=0,0180	6,50% [1,20%; 11,90%] p=0,0172	2,46 [0,88; 6,86] p=0,0846
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Ethnie								
weiß	30/334 (9,0%)	NA [NA; NA]	10/335 (3,0%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,57; 6,70] p=0,0013	3,04 [1,52; 6,07] p=0,0009	6,10% [2,50%; 9,70%] p=0,0008	2,60 [1,26; 5,34] p=0,0095
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Region								
Nordamerika	7/99 (7,1%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,62; 9,91] p=0,3256	2,34 [0,63; 8,63] p=0,1919	4,10% [-2,00%; 10,10%] p=0,1864	1,85 [0,47; 7,19] p=0,3763

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	23/265 (8,7%)	NA [NA; NA]	8/266 (3,0%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,35; 6,98] p=0,0079	2,90 [1,32; 6,35] p=0,0051	5,70% [1,70%; 9,70%] p=0,0048	2,44 [1,08; 5,49] p=0,0312
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [23,56; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	15/151 (9,9%)	NA [43,50; NA]	6/134 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,94; 7,10] p=0,0947	2,34 [0,94; 5,83] p=0,0602	5,80% [0,00%; 11,60%] p=0,0511	1,94 [0,73; 5,12] p=0,1811
60 bis <90 ml/min	13/145 (9,0%)	NA [NA; NA]	4/167 (2,4%)	NA [NA; NA]	4,05 [1,37; 11,99] p=0,0105	3,80 [1,39; 10,37] p=0,0052	7,30% [1,80%; 12,80%] p=0,0092	3,48 [1,11; 10,87] p=0,0320
≥90 ml/min	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,06; 19,63] p=1,0000	1,08 [0,08; 15,46] p=0,9539	0,10% [-4,50%; 4,70%] p=0,9530	0,99 [0,06; 15,91] p=0,9957
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	26/332 (7,8%)	NA [NA; NA]	11/336 (3,3%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,21; 5,13] p=0,0166	2,37 [1,19; 4,71] p=0,0111	4,50% [1,10%; 8,00%] p=0,0105	1,94 [0,95; 3,96] p=0,0673
beeinträchtigt	4/31 (12,9%)	NA [31,31; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	25/301 (8,3%)	NA [NA; NA]	11/304 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,17; 5,01] p=0,0221	2,31 [1,15; 4,61] p=0,0147	4,70% [0,90%; 8,50%] p=0,0142	1,87 [0,92; 3,84] p=0,0862
Nicht EMA-Population	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Untersuchungen								
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: Alle								
Alle	174/364 (47,8%)	29,86 [16,56; NA]	120/365 (32,9%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,37; 2,48] p<0,0001	1,45 [1,21; 1,75] p<0,0001	14,90% [7,80%; 22,00%] p<0,0001	1,45 [1,15; 1,83] p=0,0020
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	100/188 (53,2%)	18,66 [11,60; 33,58]	60/193 (31,1%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,59; 3,61] p<0,0001	1,70 [1,32; 2,20] p<0,0001	21,80% [11,90%; 31,70%] p<0,0001	1,80 [1,30; 2,49] p=0,0004
weiblich	74/176 (42,0%)	NA [29,47; NA]	60/172 (34,9%)	NA [28,32; NA]	1,32 [0,85; 2,06] p=0,2585	1,18 [0,91; 1,54] p=0,2151	6,50% [-3,70%; 16,60%] p=0,2103	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4794
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	96/207 (46,4%)	35,58 [16,59; NA]	71/206 (34,5%)	NA [34,04; NA]	1,63 [1,10; 2,42] p=0,0185	1,34 [1,06; 1,71] p=0,0143	11,90% [2,40%; 21,30%] p=0,0137	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0628
Alter ≥75 Jahre	78/157 (49,7%)	20,30 [12,91; NA]	49/159 (30,8%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,38; 3,40] p=0,0009	1,61 [1,21; 2,15] p=0,0006	18,90% [8,10%; 29,70%] p=0,0006	1,60 [1,12; 2,30] p=0,0101
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	161/334 (48,2%)	29,47 [15,44; NA]	111/335 (33,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,36; 2,53] p=0,0001	1,45 [1,20; 1,76] p<0,0001	14,90% [7,50%; 22,40%] p<0,0001	1,44 [1,13; 1,84] p=0,0033
andere	13/30 (43,3%)	33,58 [16,59; NA]	9/30 (30,0%)	NA [24,64; NA]	1,46 [0,49; 4,31] p=0,6941	1,27 [0,63; 2,56] p=0,5095	9,30% [-17,50%; 36,20%] p=0,4967	1,41 [0,55; 3,67] p=0,4759
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	57/99 (57,6%)	12,68 [6,90; 20,20]	31/99 (31,3%)	NA [29,21; NA]	2,85 [1,61; 5,05] p=0,0004	1,84 [1,30; 2,60] p=0,0002	26,20% [12,60%; 39,80%] p=0,0002	1,94 [1,25; 3,02] p=0,0033

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	117/265 (44,2%)	42,58 [25,95; NA]	89/266 (33,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,10; 2,22] p=0,0147	1,32 [1,06; 1,64] p=0,0116	10,70% [2,40%; 19,00%] p=0,0114	1,28 [0,97; 1,69] p=0,0777
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [2,00; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,49; NA]	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] p=0,3173	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	NA [NA; NA] p=1,0000
30 bis <60 ml/min	71/151 (47,0%)	35,71 [11,60; NA]	50/134 (37,3%)	NA [22,73; NA]	1,48 [0,92; 2,38] p=0,1325	1,25 [0,95; 1,66] p=0,1048	9,50% [-2,00%; 20,90%] p=0,1042	1,18 [0,82; 1,70] p=0,3804
60 bis <90 ml/min	67/145 (46,2%)	34,50 [16,72; NA]	51/167 (30,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,14; 2,85] p=0,0136	1,46 [1,09; 1,97] p=0,0098	14,50% [3,40%; 25,70%] p=0,0106	1,37 [0,94; 1,98] p=0,0990
≥90 ml/min	34/61 (55,7%)	9,86 [3,22; NA]	18/60 (30,0%)	NA [19,38; NA]	2,36 [1,09; 5,11] p=0,0425	1,62 [1,03; 2,56] p=0,0266	19,80% [2,30%; 37,30%] p=0,0264	1,87 [1,04; 3,38] p=0,0370
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	161/332 (48,5%)	29,47 [16,56; NA]	110/336 (32,7%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,40; 2,60] p<0,0001	1,48 [1,22; 1,80] p<0,0001	15,80% [8,30%; 23,20%] p<0,0001	1,47 [1,15; 1,88] p=0,0020
beeinträchtigt	13/31 (41,9%)	NA [2,37; NA]	10/29 (34,5%)	NA [3,68; NA]	1,11 [0,39; 3,17] p=1,0000	1,07 [0,58; 1,95] p=0,8447	2,70% [-24,10%; 29,40%] p=0,8448	1,25 [0,51; 3,08] p=0,6295
Jegliche UE - Untersuchungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	147/301 (48,8%)	27,30 [13,57; NA]	103/304 (33,9%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,34; 2,57] p=0,0002	1,45 [1,19; 1,77] p=0,0002	15,20% [7,30%; 23,10%] p=0,0001	1,50 [1,17; 1,94] p=0,0016
Nicht EMA-Population	27/63 (42,9%)	NA [18,66; NA]	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,92; 4,15] p=0,1116	1,58 [0,93; 2,69] p=0,0763	15,70% [-1,50%; 32,90%] p=0,0739	1,17 [0,60; 2,27] p=0,6398
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Alle								
Alle	233/364 (64,0%)	6,80 [4,17; 10,55]	185/365 (50,7%)	18,79 [11,50; 31,51]	1,74 [1,29; 2,35] p=0,0003	1,26 [1,11; 1,43] p=0,0002	13,30% [6,20%; 20,30%] p=0,0002	1,45 [1,19; 1,76] p=0,0002
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	118/188 (62,8%)	5,49 [3,02; 11,93]	92/193 (47,7%)	28,02 [16,59; NA]	1,84 [1,22; 2,77] p=0,0041	1,31 [1,09; 1,58] p=0,0030	15,00% [5,00%; 24,90%] p=0,0031	1,55 [1,17; 2,05] p=0,0022
weiblich	115/176 (65,3%)	7,85 [4,14; 14,69]	93/172 (54,1%)	12,48 [8,51; 28,65]	1,66 [1,07; 2,58] p=0,0325	1,22 [1,02; 1,45] p=0,0249	11,70% [1,60%; 21,80%] p=0,0230	1,30 [0,98; 1,72] p=0,0636
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	136/207 (65,7%)	7,33 [4,17; 12,12]	97/206 (47,1%)	31,24 [11,50; NA]	2,19 [1,46; 3,28] p=0,0002	1,39 [1,17; 1,65] p=0,0001	18,50% [9,20%; 27,70%] p<0,0001	1,56 [1,20; 2,03] p=0,0009
Alter ≥75 Jahre	97/157 (61,8%)	5,58 [1,91; 14,69]	88/159 (55,3%)	14,75 [8,64; 28,02]	1,31 [0,83; 2,06] p=0,2839	1,12 [0,93; 1,35] p=0,2360	6,50% [-4,30%; 17,30%] p=0,2379	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0697
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	217/334 (65,0%)	6,50 [4,14; 10,19]	167/335 (49,9%)	25,04 [12,19; 33,15]	1,87 [1,36; 2,55] p=0,0001	1,30 [1,14; 1,48] p<0,0001	14,90% [7,60%; 22,30%] p<0,0001	1,49 [1,22; 1,83] p=0,0001
andere	16/30 (53,3%)	11,86 [0,95; NA]	18/30 (60,0%)	5,55 [2,46; NA]	0,80 [0,27; 2,33] p=0,8813	0,91 [0,63; 1,33] p=0,6732	-5,70% [-32,90%; 21,50%] p=0,6808	1,14 [0,52; 2,48] p=0,7419
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	79/99 (79,8%)	1,18 [0,95; 2,63]	61/99 (61,6%)	7,49 [3,45; 13,83]	2,51 [1,32; 4,79] p=0,0071	1,30 [1,08; 1,56] p=0,0047	18,20% [5,90%; 30,50%] p=0,0038	1,80 [1,27; 2,54] p=0,0009

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	154/265 (58,1%)	14,69 [7,46; 20,53]	124/266 (46,6%)	31,24 [16,99; NA]	1,57 [1,12; 2,21] p=0,0106	1,25 [1,06; 1,47] p=0,0083	11,50% [2,90%; 20,00%] p=0,0084	1,30 [1,03; 1,65] p=0,0289
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	5/7 (71,4%)	0,95 [0,03; NA]	2/4 (50,0%)	NA [1,61; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,25; 4,00] p=1,0000	0,00% [-92,40%; 92,40%] p=1,0000	1,19 [0,16; 8,61] p=0,8659
30 bis <60 ml/min	95/151 (62,9%)	2,83 [1,84; 10,55]	75/134 (56,0%)	9,00 [5,22; 33,15]	1,40 [0,86; 2,28] p=0,2173	1,14 [0,94; 1,38] p=0,1751	7,70% [-3,50%; 18,90%] p=0,1757	1,42 [1,03; 1,95] p=0,0321
60 bis <90 ml/min	90/145 (62,1%)	11,93 [5,22; 19,45]	75/167 (44,9%)	28,65 [14,75; NA]	2,12 [1,32; 3,38] p=0,0022	1,40 [1,14; 1,73] p=0,0016	17,90% [7,00%; 28,80%] p=0,0013	1,59 [1,15; 2,20] p=0,0048
≥90 ml/min	43/61 (70,5%)	6,01 [2,63; 10,19]	33/60 (55,0%)	10,09 [5,03; NA]	1,71 [0,81; 3,60] p=0,2134	1,24 [0,91; 1,68] p=0,1528	13,00% [-4,90%; 31,00%] p=0,1541	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3305
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	213/332 (64,2%)	6,18 [4,14; 10,55]	169/336 (50,3%)	19,35 [12,19; 31,77]	1,80 [1,32; 2,47] p=0,0003	1,28 [1,12; 1,46] p=0,0002	14,00% [6,60%; 21,30%] p=0,0002	1,46 [1,19; 1,80] p=0,0003
beeinträchtigt	20/31 (64,5%)	8,31 [0,99; 18,63]	16/29 (55,2%)	6,34 [2,07; NA]	1,61 [0,54; 4,79] p=0,5784	1,20 [0,80; 1,81] p=0,4135	11,40% [-14,40%; 37,20%] p=0,3856	1,23 [0,57; 2,63] p=0,5946
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	198/301 (65,8%)	5,75 [3,71; 10,05]	158/304 (52,0%)	17,48 [10,19; 28,65]	1,79 [1,29; 2,50] p=0,0006	1,27 [1,11; 1,45] p=0,0005	13,80% [6,10%; 21,50%] p=0,0005	1,47 [1,19; 1,82] p=0,0004
Nicht EMA-Population	35/63 (55,6%)	13,50 [2,76; NA]	27/61 (44,3%)	31,51 [6,01; NA]	1,90 [0,90; 4,00] p=0,1310	1,37 [0,95; 1,97] p=0,0926	15,50% [-1,90%; 33,00%] p=0,0809	1,67 [0,95; 2,91] p=0,0728
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	189/364 (51,9%)	19,58 [12,95; 30,32]	197/365 (54,0%)	13,01 [7,62; 17,94]	0,92 [0,69; 1,23] p=0,6138	0,96 [0,84; 1,10] p=0,5630	-2,10% [-9,40%; 5,10%] p=0,5633	0,81 [0,66; 0,99] p=0,0401
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	99/188 (52,7%)	20,24 [11,34; 30,32]	99/193 (51,3%)	14,72 [6,57; 26,58]	1,06 [0,70; 1,58] p=0,8716	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7915	1,40% [-8,70%; 11,40%] p=0,7905	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1805
weiblich	90/176 (51,1%)	19,58 [11,07; NA]	98/172 (57,0%)	12,09 [7,36; 23,36]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,3207	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2718	-6,00% [-16,50%; 4,60%] p=0,2710	0,80 [0,60; 1,07] p=0,1294
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	114/207 (55,1%)	17,87 [11,07; 30,00]	115/206 (55,8%)	9,79 [6,28; 16,56]	0,97 [0,66; 1,43] p=0,9558	0,99 [0,83; 1,17] p=0,8777	-0,80% [-10,40%; 8,90%] p=0,8778	0,81 [0,63; 1,05] p=0,1176
Alter ≥75 Jahre	75/157 (47,8%)	22,96 [12,19; NA]	82/159 (51,6%)	16,82 [7,52; 30,85]	0,85 [0,55; 1,33] p=0,5548	0,92 [0,74; 1,16] p=0,4825	-4,00% [-15,00%; 7,10%] p=0,4828	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1839
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	178/334 (53,3%)	18,43 [11,99; 29,01]	179/335 (53,4%)	13,83 [7,69; 21,42]	0,99 [0,73; 1,34] p=1,0000	1,00 [0,86; 1,15] p=0,9450	-0,30% [-7,80%; 7,30%] p=0,9451	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1287
andere	11/30 (36,7%)	NA [11,99; NA]	18/30 (60,0%)	7,46 [1,58; 37,91]	0,26 [0,08; 0,91] p=0,0691	0,56 [0,33; 0,95] p=0,0388	-28,90% [-53,10%; -4,60%] p=0,0197	0,43 [0,18; 1,08] p=0,0726
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	49/99 (49,5%)	22,14 [7,75; NA]	57/99 (57,6%)	11,76 [4,17; 24,31]	0,73 [0,42; 1,26] p=0,3113	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2493	-8,20% [-22,20%; 5,80%] p=0,2524	0,71 [0,48; 1,05] p=0,0830

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	140/265 (52,8%)	19,45 [12,81; 38,67]	140/266 (52,6%)	13,83 [7,52; 23,36]	1,00 [0,71; 1,41] p=1,0000	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9793	0,10% [-8,40%; 8,60%] p=0,9792	0,85 [0,67; 1,08] p=0,1786
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,07; NA]	3/4 (75,0%)	1,30 [0,03; NA]	NA [NA; NA] p=1,0000	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3173	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	NA [NA; NA] p=0,9985
30 bis <60 ml/min	73/151 (48,3%)	23,46 [15,84; NA]	77/134 (57,5%)	10,45 [6,28; 23,36]	0,68 [0,43; 1,10] p=0,1415	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1126	-9,40% [-21,00%; 2,20%] p=0,1115	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0269
60 bis <90 ml/min	79/145 (54,5%)	14,75 [10,55; 38,67]	84/167 (50,3%)	16,33 [7,98; 32,07]	1,20 [0,76; 1,89] p=0,5022	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4325	4,50% [-6,70%; 15,80%] p=0,4291	0,97 [0,70; 1,32] p=0,8287
≥90 ml/min	35/61 (57,4%)	11,34 [3,48; NA]	33/60 (55,0%)	11,76 [2,33; 21,42]	0,98 [0,48; 2,00] p=1,0000	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9438	-0,70% [-19,20%; 17,90%] p=0,9452	0,81 [0,49; 1,36] p=0,4356
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	171/332 (51,5%)	21,19 [13,44; 38,67]	183/336 (54,5%)	12,26 [7,62; 19,75]	0,89 [0,66; 1,20] p=0,4820	0,94 [0,82; 1,09] p=0,4353	-3,00% [-10,60%; 4,60%] p=0,4365	0,78 [0,63; 0,96] p=0,0197
beeinträchtigt	17/31 (54,8%)	10,88 [2,33; NA]	14/29 (48,3%)	13,34 [3,91; NA]	1,22 [0,44; 3,36] p=0,8967	1,12 [0,60; 2,08] p=0,6904	5,40% [-22,10%; 32,90%] p=0,7006	0,80 [0,35; 1,83] p=0,5971
Jegliche UE - Psychiatrische Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	150/301 (49,8%)	22,14 [12,95; NA]	161/304 (53,0%)	13,01 [7,46; 23,36]	0,87 [0,63; 1,20] p=0,4463	0,94 [0,80; 1,09] p=0,3996	-3,40% [-11,40%; 4,60%] p=0,3992	0,79 [0,63; 0,99] p=0,0410
Nicht EMA-Population	39/63 (61,9%)	13,44 [9,69; 30,00]	36/61 (59,0%)	9,30 [4,43; 24,90]	1,07 [0,53; 2,19] p=0,9850	1,03 [0,75; 1,43] p=0,8374	1,80% [-16,40%; 20,10%] p=0,8426	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2762

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Alle								
Alle	248/364 (68,1%)	4,70 [2,79; 7,39]	172/365 (47,1%)	19,38 [12,71; 31,31]	2,48 [1,82; 3,38] p<0,0001	1,44 [1,27; 1,64] p<0,0001	20,90% [14,10%; 27,80%] p<0,0001	1,78 [1,46; 2,17] p<0,0001
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	129/188 (68,6%)	4,37 [1,45; 7,13]	91/193 (47,2%)	17,28 [11,96; NA]	2,62 [1,70; 4,03] p<0,0001	1,47 [1,24; 1,76] p<0,0001	22,30% [12,80%; 31,80%] p<0,0001	1,88 [1,43; 2,48] p<0,0001
weiblich	119/176 (67,6%)	5,55 [2,73; 12,22]	81/172 (47,1%)	22,41 [11,89; NA]	2,28 [1,47; 3,54] p=0,0002	1,42 [1,18; 1,72] p=0,0001	20,00% [9,70%; 30,30%] p=0,0001	1,68 [1,25; 2,25] p=0,0005
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	151/207 (72,9%)	3,29 [1,15; 5,55]	95/206 (46,1%)	22,41 [11,66; NA]	3,44 [2,23; 5,31] p<0,0001	1,58 [1,34; 1,86] p<0,0001	26,70% [17,90%; 35,40%] p<0,0001	2,07 [1,60; 2,68] p<0,0001
Alter ≥75 Jahre	97/157 (61,8%)	7,39 [3,65; 13,80]	77/159 (48,4%)	17,28 [11,89; 36,17]	1,73 [1,11; 2,72] p=0,0201	1,28 [1,04; 1,57] p=0,0150	13,50% [2,60%; 24,30%] p=0,0150	1,44 [1,06; 1,95] p=0,0196
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Ethnie								
weiß	225/334 (67,4%)	4,93 [2,79; 8,38]	157/335 (46,9%)	22,41 [13,96; 36,17]	2,40 [1,74; 3,31] p<0,0001	1,43 [1,25; 1,64] p<0,0001	20,30% [13,10%; 27,50%] p<0,0001	1,77 [1,44; 2,17] p<0,0001
andere	23/30 (76,7%)	1,28 [0,23; 10,84]	15/30 (50,0%)	11,66 [2,46; NA]	3,76 [1,06; 13,37] p=0,0787	1,51 [1,01; 2,26] p=0,0421	27,00% [3,30%; 50,70%] p=0,0253	1,51 [0,74; 3,10] p=0,2566

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Region								
Nordamerika	88/99 (88,9%)	0,79 [0,23; 2,10]	60/99 (60,6%)	7,39 [4,07; 10,81]	5,15 [2,44; 10,87] p<0,0001	1,47 [1,23; 1,75] p<0,0001	28,30% [16,90%; 39,80%] p<0,0001	2,15 [1,54; 3,01] p<0,0001
andere	160/265 (60,4%)	10,58 [5,09; 14,75]	112/266 (42,1%)	31,31 [18,17; NA]	2,08 [1,47; 2,94] p<0,0001	1,43 [1,21; 1,70] p<0,0001	18,20% [9,80%; 26,60%] p<0,0001	1,61 [1,26; 2,05] p=0,0001
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	4/7 (57,1%)	8,31 [1,68; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,03; NA]	1,00 [0,02; 50,40] p=1,0000	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	0,00% [-65,30%; 65,30%] p=1,0000	0,71 [0,04; 11,79] p=0,8092
30 bis <60 ml/min	96/151 (63,6%)	8,87 [2,43; 12,68]	63/134 (47,0%)	24,38 [11,99; 36,17]	2,00 [1,24; 3,24] p=0,0058	1,36 [1,09; 1,68] p=0,0041	16,80% [5,40%; 28,20%] p=0,0038	1,61 [1,16; 2,23] p=0,0043
60 bis <90 ml/min	105/145 (72,4%)	4,37 [1,71; 6,21]	84/167 (50,3%)	15,64 [9,10; NA]	2,73 [1,67; 4,46] p<0,0001	1,46 [1,21; 1,74] p<0,0001	22,80% [12,30%; 33,30%] p<0,0001	1,84 [1,36; 2,50] p<0,0001
≥90 ml/min	43/61 (70,5%)	1,48 [0,23; 10,35]	23/60 (38,3%)	NA [12,65; NA]	3,87 [1,67; 8,99] p=0,0013	1,71 [1,24; 2,36] p=0,0008	29,60% [12,80%; 46,30%] p=0,0005	2,52 [1,46; 4,33] p=0,0009
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	227/332 (68,4%)	4,89 [2,92; 8,38]	157/336 (46,7%)	22,41 [13,96; 36,17]	2,59 [1,87; 3,59] p<0,0001	1,47 [1,29; 1,68] p<0,0001	21,90% [14,80%; 29,10%] p<0,0001	1,80 [1,47; 2,22] p<0,0001
beeinträchtigt	20/31 (64,5%)	0,79 [0,07; 29,18]	15/29 (51,7%)	12,71 [1,74; NA]	1,55 [0,54; 4,49] p=0,5760	1,21 [0,77; 1,90] p=0,4083	11,20% [-15,50%; 37,80%] p=0,4112	1,77 [0,83; 3,77] p=0,1420

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	207/301 (68,8%)	4,57 [2,79; 7,29]	143/304 (47,0%)	18,17 [12,65; 36,17]	2,47 [1,76; 3,47] p<0,0001	1,44 [1,26; 1,66] p<0,0001	21,00% [13,40%; 28,60%] p<0,0001	1,80 [1,45; 2,24] p<0,0001
Nicht EMA-Population	41/63 (65,1%)	5,72 [0,79; 17,05]	29/61 (47,5%)	22,41 [6,87; NA]	3,07 [1,35; 6,98] p=0,0116	1,53 [1,11; 2,12] p=0,0072	23,30% [7,40%; 39,30%] p=0,0041	2,35 [1,34; 4,10] p=0,0028

Anhang 4-J Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE (CTCAE ≥3) – Signifikante SOC (MedDRA) - Studie MAIA*

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Alle								
Alle	229/364 (62,9%)	6,50 [1,81; 12,95]	192/365 (52,6%)	14,72 [10,51; 25,07]	1,55 [1,15; 2,10] p=0,0048	1,20 [1,06; 1,36] p=0,0039	10,40% [3,40%; 17,40%] p=0,0037	1,38 [1,14; 1,67] p=0,0012
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	117/188 (62,2%)	3,68 [1,61; 11,27]	102/193 (52,8%)	15,87 [6,44; 28,02]	1,46 [0,96; 2,23] p=0,0977	1,16 [0,98; 1,38] p=0,0784	8,70% [-0,90%; 18,40%] p=0,0763	1,38 [1,06; 1,81] p=0,0180
weiblich	112/176 (63,6%)	11,40 [1,64; 19,32]	90/172 (52,3%)	13,73 [9,53; 26,71]	1,61 [1,05; 2,49] p=0,0385	1,22 [1,02; 1,46] p=0,0297	11,60% [1,20%; 21,90%] p=0,0283	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0404

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	115/207 (55,6%)	16,92 [6,50; 30,36]	98/206 (47,6%)	20,86 [13,37; NA]	1,38 [0,94; 2,05] p=0,1259	1,17 [0,97; 1,41] p=0,1037	8,00% [-1,60%; 17,50%] p=0,1018	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1569
Alter ≥75 Jahre	114/157 (72,6%)	1,64 [0,95; 3,71]	94/159 (59,1%)	9,27 [5,49; 16,53]	1,84 [1,15; 2,95] p=0,0143	1,23 [1,05; 1,45] p=0,0105	13,60% [3,30%; 24,00%] p=0,0100	1,56 [1,19; 2,06] p=0,0015
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Ethnie								
weiß	207/334 (62,0%)	7,72 [2,20; 14,92]	175/335 (52,2%)	14,06 [9,53; 26,32]	1,53 [1,12; 2,09] p=0,0100	1,19 [1,05; 1,36] p=0,0081	9,90% [2,60%; 17,30%] p=0,0078	1,37 [1,12; 1,68] p=0,0022
andere	22/30 (73,3%)	0,97 [0,46; 14,72]	17/30 (56,7%)	16,53 [2,07; 34,73]	2,01 [0,59; 6,87] p=0,4451	1,23 [0,85; 1,77] p=0,2949	13,70% [-10,30%; 37,70%] p=0,2632	2,28 [1,07; 4,87] p=0,0325
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Region								
Nordamerika	62/99 (62,6%)	7,72 [1,22; 18,96]	48/99 (48,5%)	17,25 [4,40; NA]	1,80 [1,02; 3,19] p=0,0547	1,30 [1,01; 1,67] p=0,0395	14,30% [0,70%; 28,00%] p=0,0397	1,49 [1,02; 2,19] p=0,0402
andere	167/265 (63,0%)	6,18 [1,81; 13,83]	144/266 (54,1%)	13,60 [9,53; 25,69]	1,47 [1,03; 2,09] p=0,0416	1,17 [1,01; 1,34] p=0,0337	8,90% [0,80%; 17,10%] p=0,0322	1,34 [1,07; 1,68] p=0,0106
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	7/7 (100,0%)	0,69 [0,03; 1,61]	4/4 (100,0%)	3,29 [0,69; 34,73]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,58 [0,26; 25,20] p=0,4148
30 bis <60 ml/min	103/151 (68,2%)	1,64 [0,72; 6,50]	78/134 (58,2%)	10,51 [4,67; 15,70]	1,50 [0,92; 2,43] p=0,1372	1,16 [0,97; 1,39] p=0,1081	9,30% [-1,90%; 20,50%] p=0,1049	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0536
60 bis <90 ml/min	82/145 (56,6%)	17,97 [6,18; 31,05]	81/167 (48,5%)	21,98 [10,09; NA]	1,47 [0,92; 2,34] p=0,1385	1,18 [0,97; 1,45] p=0,1105	9,00% [-1,90%; 19,90%] p=0,1064	1,35 [0,97; 1,87] p=0,0745

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	37/61 (60,7%)	8,77 [1,61; 30,36]	29/60 (48,3%)	16,26 [9,53; NA]	1,55 [0,74; 3,27] p=0,3296	1,22 [0,86; 1,74] p=0,2464	10,70% [-7,30%; 28,70%] p=0,2434	1,54 [0,92; 2,56] p=0,0997
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	208/332 (62,7%)	8,25 [2,20; 14,92]	171/336 (50,9%)	16,26 [11,99; 27,80]	1,65 [1,21; 2,26] p=0,0021	1,23 [1,08; 1,41] p=0,0016	11,90% [4,50%; 19,20%] p=0,0015	1,42 [1,16; 1,74] p=0,0008
beeinträchtigt	20/31 (64,5%)	0,72 [0,66; 34,99]	21/29 (72,4%)	3,42 [1,41; 12,88]	0,76 [0,25; 2,35] p=0,8470	0,91 [0,62; 1,35] p=0,6381	-6,10% [-31,10%; 18,90%] p=0,6344	0,89 [0,44; 1,79] p=0,7445
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	194/301 (64,5%)	3,91 [1,64; 11,79]	167/304 (54,9%)	13,54 [8,25; 20,47]	1,51 [1,09; 2,11] p=0,0173	1,18 [1,03; 1,34] p=0,0139	9,70% [2,00%; 17,40%] p=0,0135	1,39 [1,13; 1,72] p=0,0018
Nicht EMA-Population	35/63 (55,6%)	17,97 [1,51; NA]	25/61 (41,0%)	NA [9,53; NA]	1,70 [0,81; 3,55] p=0,2211	1,30 [0,91; 1,87] p=0,1606	12,80% [-4,80%; 30,50%] p=0,1532	1,33 [0,79; 2,27] p=0,2864
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alle								
Alle	17/364 (4,7%)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,26; 0,89] p=0,0264	0,52 [0,29; 0,90] p=0,0187	-4,40% [-8,00%; -0,80%] p=0,0177	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0124
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,24; 1,21] p=0,1976	0,58 [0,29; 1,19] p=0,1387	-4,00% [-9,20%; 1,20%] p=0,1314	0,52 [0,24; 1,11] p=0,0896
weiblich	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	15/172 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,13; 0,98] p=0,0664	0,41 [0,17; 0,99] p=0,0404	-5,20% [-10,10%; -0,30%] p=0,0392	0,36 [0,14; 0,94] p=0,0360

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	7/207 (3,4%)	NA [NA; NA]	18/206 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,15; 0,89] p=0,0355	0,39 [0,17; 0,90] p=0,0223	-5,40% [-10,00%; -0,80%] p=0,0212	0,35 [0,15; 0,84] p=0,0187
Alter ≥75 Jahre	10/157 (6,4%)	NA [NA; NA]	15/159 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,28; 1,49] p=0,4127	0,67 [0,32; 1,43] p=0,3036	-3,10% [-9,00%; 2,80%] p=0,2993	0,63 [0,28; 1,40] p=0,2513
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Ethnie								
weiß	17/334 (5,1%)	NA [NA; NA]	32/335 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,27; 0,93] p=0,0389	0,54 [0,31; 0,94] p=0,0276	-4,40% [-8,30%; -0,50%] p=0,0263	0,49 [0,27; 0,88] p=0,0175
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Region								
Nordamerika	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	9/99 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,08; 1,19] p=0,1342	0,34 [0,09; 1,19] p=0,0750	-6,00% [-12,60%; 0,50%] p=0,0713	0,31 [0,08; 1,14] p=0,0769
andere	14/265 (5,3%)	NA [NA; NA]	24/266 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,28; 1,10] p=0,1260	0,58 [0,31; 1,10] p=0,0903	-3,80% [-8,10%; 0,60%] p=0,0880	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0641
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	5/151 (3,3%)	NA [NA; NA]	10/134 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,14; 1,37] p=0,2460	0,48 [0,17; 1,34] p=0,1543	-3,80% [-9,00%; 1,40%] p=0,1543	0,43 [0,15; 1,28] p=0,1318
60 bis <90 ml/min	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	17/167 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,24; 1,32] p=0,2530	0,60 [0,29; 1,26] p=0,1775	-4,30% [-10,40%; 1,90%] p=0,1755	0,54 [0,24; 1,22] p=0,1380

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,09; 1,92] p=0,4420	0,47 [0,12; 1,77] p=0,2640	-5,50% [-15,00%; 3,90%] p=0,2507	0,48 [0,12; 1,96] p=0,3057
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	16/332 (4,8%)	NA [NA; NA]	28/336 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,29; 1,04] p=0,0877	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0633	-3,60% [-7,30%; 0,20%] p=0,0606	0,53 [0,28; 0,97] p=0,0413
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,03; 1,57] p=0,1373	0,21 [0,04; 1,28] p=0,0582	-15,90% [-33,40%; 1,50%] p=0,0735	0,15 [0,02; 1,36] p=0,0914
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	17/301 (5,6%)	NA [NA; NA]	27/304 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1643	0,64 [0,36; 1,13] p=0,1225	-3,30% [-7,40%; 0,90%] p=0,1219	0,58 [0,32; 1,07] p=0,0841
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Anhang 4-J Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende UE – Signifikante SOC (MedDRA) - Studie MAIA*

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	130/364 (35,7%)	NA [44,98; NA]	90/365 (24,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,24; 2,37] p=0,0014	1,45 [1,16; 1,82] p=0,0011	11,10% [4,50%; 17,70%] p=0,0009	1,32 [1,01; 1,74] p=0,0419

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/188 (35,1%)	NA [NA; NA]	45/193 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,15; 2,87] p=0,0132	1,52 [1,10; 2,09] p=0,0097	12,00% [3,00%; 21,10%] p=0,0089	1,42 [0,97; 2,09] p=0,0722
weiblich	64/176 (36,4%)	44,98 [44,98; NA]	45/172 (26,2%)	NA [38,90; NA]	1,68 [1,06; 2,68] p=0,0358	1,43 [1,04; 1,96] p=0,0272	11,10% [1,40%; 20,70%] p=0,0251	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1865
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	75/207 (36,2%)	44,98 [44,98; NA]	49/206 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,19; 2,84] p=0,0078	1,52 [1,12; 2,05] p=0,0058	12,40% [3,70%; 21,00%] p=0,0051	1,36 [0,94; 1,95] p=0,0999
Alter ≥75 Jahre	55/157 (35,0%)	NA [NA; NA]	41/159 (25,8%)	NA [37,81; NA]	1,56 [0,96; 2,54] p=0,0890	1,37 [0,97; 1,92] p=0,0689	9,40% [-0,70%; 19,50%] p=0,0673	1,28 [0,86; 1,93] p=0,2263
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	116/334 (34,7%)	NA [44,98; NA]	82/335 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,19; 2,33] p=0,0040	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0031	10,50% [3,60%; 17,30%] p=0,0028	1,29 [0,97; 1,72] p=0,0761
andere	14/30 (46,7%)	25,04 [11,60; NA]	8/30 (26,7%)	38,90 [38,90; NA]	1,46 [0,45; 4,77] p=0,7303	1,25 [0,60; 2,61] p=0,5257	8,00% [-17,00%; 33,00%] p=0,5306	1,06 [0,42; 2,67] p=0,8944
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	32/99 (32,3%)	44,98 [36,04; NA]	16/99 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,27; 5,05] p=0,0122	2,01 [1,18; 3,41] p=0,0080	16,20% [4,60%; 27,80%] p=0,0062	1,83 [1,00; 3,35] p=0,0517
andere	98/265 (37,0%)	NA [NA; NA]	74/266 (27,8%)	NA [38,90; NA]	1,53 [1,06; 2,20] p=0,0297	1,33 [1,04; 1,71] p=0,0236	9,20% [1,30%; 17,10%] p=0,0229	1,22 [0,90; 1,65] p=0,2038
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	NA [0,36; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
30 bis <60 ml/min	53/151 (35,1%)	44,98 [44,98; NA]	28/134 (20,9%)	NA [38,90; NA]	2,01 [1,18; 3,42] p=0,0134	1,65 [1,12; 2,44] p=0,0096	14,00% [3,60%; 24,30%] p=0,0083	1,38 [0,87; 2,21] p=0,1750
60 bis <90 ml/min	52/145 (35,9%)	NA [NA; NA]	44/167 (26,3%)	NA [37,81; NA]	1,53 [0,93; 2,50] p=0,1182	1,33 [0,96; 1,86] p=0,0918	8,90% [-1,50%; 19,30%] p=0,0920	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4207
≥90 ml/min	22/61 (36,1%)	NA [20,30; NA]	18/60 (30,0%)	NA [26,91; NA]	1,24 [0,58; 2,65] p=0,7005	1,17 [0,69; 1,96] p=0,5599	5,10% [-12,60%; 22,70%] p=0,5723	1,32 [0,67; 2,61] p=0,4284
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	120/332 (36,1%)	NA [44,98; NA]	82/336 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,25; 2,46] p=0,0014	1,48 [1,17; 1,87] p=0,0011	11,60% [4,80%; 18,50%] p=0,0009	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0411
beeinträchtigt	10/31 (32,3%)	NA [13,50; NA]	8/29 (27,6%)	NA [27,34; NA]	1,05 [0,31; 3,49] p=1,0000	1,03 [0,45; 2,36] p=0,9443	0,80% [-22,40%; 24,10%] p=0,9429	0,82 [0,30; 2,23] p=0,6925
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	106/301 (35,2%)	NA [44,98; NA]	78/304 (25,7%)	NA [38,90; NA]	1,61 [1,13; 2,29] p=0,0100	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0078	9,90% [2,70%; 17,20%] p=0,0074	1,28 [0,96; 1,73] p=0,0956
Nicht EMA-Population	24/63 (38,1%)	NA [30,13; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,13; 6,11] p=0,0371	1,96 [1,08; 3,55] p=0,0235	19,00% [3,20%; 34,70%] p=0,0182	1,71 [0,83; 3,52] p=0,1468
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alle								
Alle	2/364 (0,5%)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,03; 0,55] p=0,0021	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0015	-3,50% [-5,70%; -1,40%] p=0,0013	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0065
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/206 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter \geq 75 Jahre	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	9/159 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,04; 0,99] p=0,0620	0,22 [0,05; 1,01] p=0,0326	-4,40% [-8,40%; -0,40%] p=0,0296	0,21 [0,05; 0,98] p=0,0478
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Ethnie								
weiß	2/334 (0,6%)	NA [NA; NA]	15/335 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,03; 0,56] p=0,0024	0,14 [0,03; 0,59] p=0,0017	-3,80% [-6,20%; -1,50%] p=0,0014	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0071
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Region								
Nordamerika	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/99 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	2/265 (0,8%)	NA [NA; NA]	14/266 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,03; 0,59] p=0,0036	0,14 [0,03; 0,62] p=0,0023	-4,50% [-7,40%; -1,70%] p=0,0020	0,14 [0,03; 0,60] p=0,0085
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	0/151 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/134 (2,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	12/167 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,82] p=0,0249	0,20 [0,05; 0,85] p=0,0147	-5,80% [-10,20%; -1,40%] p=0,0097	0,18 [0,04; 0,83] p=0,0273
\geq 90 ml/min	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	2/332 (0,6%)	NA [NA; NA]	12/336 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,71] p=0,0120	0,17 [0,04; 0,74] p=0,0069	-3,00% [-5,10%; -0,80%] p=0,0062	0,16 [0,04; 0,72] p=0,0171

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	2/301 (0,7%)	NA [NA; NA]	13/304 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,03; 0,67] p=0,0083	0,16 [0,04; 0,70] p=0,0051	-3,50% [-6,00%; -1,10%] p=0,0042	0,15 [0,04; 0,68] p=0,0136
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Anhang 4-J Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen – Signifikante SOC (MedDRA) - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Alle								
Alle	2/364 (0,5%)	NA [NA; NA]	8/365 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,16]; p=0,1031	0,25 [0,05; 1,15]; p=0,0540	-1,7% [-3,4%; 0,0%]; p=0,0554	0,201 [0,043; 0,946]; p=0,0424
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - PT

Anhang 4-J Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE – Signifikante PT* (MedDRA) - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege								
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Alle								
Alle	92/364 (25,3%)	NA [NA; NA]	53/365 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,38; 2,97] p=0,0003	1,73 [1,28; 2,34] 0,0003	10,7% [5,0%; 16,3%] p=0,0002	1,462 [1,041; 2,055] p=0,0285
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	47/188 (25,0%)	NA [NA; NA]	27/193 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,26; 3,70] p=0,0066	1,83 [1,19; 2,81] 0,0046	11,4% [3,6%; 19,2%] p=0,0041	1,485 [0,921; 2,396] p=0,1048
weiblich	45/176 (25,6%)	NA [NA; NA]	26/172 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,07; 3,20] p=0,0372	1,61 [1,05; 2,47] 0,0271	9,5% [1,2%; 17,8%] p=0,0247	1,390 [0,853; 2,264] p=0,1864

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	54/207 (26,1%)	NA [NA; NA]	35/206 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,08; 2,90] p=0,0303	1,53 [1,06; 2,21] 0,0226	9,0% [1,3%; 16,7%] p=0,0214	1,253 [0,816; 1,924] p=0,3033
Alter ≥75 Jahre	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	18/159 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,35; 4,55] p=0,0044	2,14 [1,27; 3,59] 0,0030	12,8% [4,5%; 21,2%] p=0,0026	1,879 [1,071; 3,297] p=0,0279
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Ethnie								
weiß	84/334 (25,1%)	NA [NA; NA]	51/335 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,26; 2,77] p=0,0021	1,63 [1,20; 2,23] 0,0016	9,7% [3,7%; 15,7%] p=0,0015	1,354 [0,953; 1,924] p=0,0903
andere	8/30 (26,7%)	NA [23,261; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	5,14 [0,78; 33,75] p=0,0493	3,70 [1,07; 12,75] 0,0238	23,7% [3,3%; 44,0%] p=0,0228	4,147 [0,819; 20,991] p=0,0856
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Region								
Nordamerika	36/99 (36,4%)	NA [22,012; NA]	22/99 (22,2%)	NA [35,154; NA]	2,01 [1,06; 3,82] p=0,0428	1,62 [1,04; 2,52] 0,0297	13,9% [1,5%; 26,2%] p=0,0278	1,341 [0,784; 2,292] p=0,2840
andere	56/265 (21,1%)	NA [NA; NA]	31/266 (11,7%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,26; 3,27] p=0,0045	1,81 [1,21; 2,72] 0,0033	9,5% [3,2%; 15,7%] p=0,0030	1,549 [0,997; 2,405] p=0,0514
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [19,154; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	35/151 (23,2%)	NA [NA; NA]	21/134 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,92; 3,10] p=0,1129	1,53 [0,93; 2,51] 0,0838	8,0% [-1,1%; 17,2%] p=0,0840	1,331 [0,770; 2,301] p=0,3061
60 bis <90 ml/min	37/145 (25,5%)	NA [NA; NA]	23/167 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,24; 4,03] p=0,0104	1,92 [1,18; 3,13] 0,0069	12,2% [3,3%; 21,1%] p=0,0070	1,569 [0,921; 2,674] p=0,0976

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	19/61 (31,1%)	NA [30,752; NA]	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,91; 6,10] p=0,1184	1,85 [0,92; 3,70] 0,0757	13,6% [-1,1%; 28,3%] p=0,0689	1,439 [0,627; 3,305] p=0,3907
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	88/332 (26,5%)	NA [NA; NA]	49/336 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,46; 3,23] p=0,0001	1,82 [1,33; 2,47] 0,0001	11,9% [6,0%; 17,9%] p=<,0001	1,545 [1,087; 2,197] p=0,0154
beeinträchtigt	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,18; 4,09] p=1,0000	0,88 [0,26; 2,96] 0,8433	-1,8% [-19,7%; 16,1%] p=0,8423	0,462 [0,083; 2,582] p=0,3789
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	76/301 (25,2%)	NA [NA; NA]	47/304 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,18; 2,70] p=0,0078	1,56 [1,13; 2,15] 0,0059	8,9% [2,6%; 15,2%] p=0,0055	1,325 [0,917; 1,914] p=0,1341
Nicht EMA-Population	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	4,04 [1,30; 12,53] p=0,0199	3,34 [1,20; 9,32] 0,0116	17,7% [4,8%; 30,7%] p=0,0070	4,064 [1,127; 14,658] p=0,0322
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie								
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alle								
Alle	88/364 (24,2%)	NA [NA; NA]	51/365 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,34; 2,89] p=0,0006	1,72 [1,26; 2,35] 0,0005	10,1% [4,5%; 15,8%] p=0,0004	1,529 [1,080; 2,164] p=0,0166
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	49/188 (26,1%)	NA [NA; NA]	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,34; 3,82] p=0,0029	1,92 [1,25; 2,94] 0,0020	12,6% [4,6%; 20,5%] p=0,0019	1,747 [1,076; 2,838] p=0,0242
weiblich	39/176 (22,2%)	NA [43,499; NA]	25/172 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,01; 3,10] p=0,0624	1,58 [1,00; 2,47] 0,0459	8,3% [0,2%; 16,3%] p=0,0437	1,392 [0,836; 2,316] p=0,2034

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	54/207 (26,1%)	NA [NA; NA]	28/206 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,37; 3,82] p=0,0020	1,91 [1,27; 2,87] 0,0014	12,4% [4,9%; 19,9%] p=0,0012	1,665 [1,052; 2,634] p=0,0296
Alter ≥75 Jahre	34/157 (21,7%)	NA [43,499; NA]	23/159 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,91; 2,90] p=0,1305	1,50 [0,92; 2,42] 0,0981	7,2% [-1,3%; 15,7%] p=0,0970	1,359 [0,797; 2,318] p=0,2605
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	79/334 (23,7%)	NA [NA; NA]	47/335 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,26; 2,82] p=0,0024	1,66 [1,20; 2,30] 0,0018	9,4% [3,6%; 15,3%] p=0,0016	1,499 [1,041; 2,157] p=0,0293
andere	9/30 (30,0%)	NA [20,008; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,40; 6,88] p=0,7349	1,38 [0,58; 3,31] 0,4915	7,5% [-13,6%; 28,5%] p=0,4853	1,186 [0,335; 4,201] p=0,7918
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	32/99 (32,3%)	NA [43,499; NA]	13/99 (13,1%)	NA [NA; NA]	3,11 [1,52; 6,36] p=0,0024	2,44 [1,37; 4,35] 0,0015	19,1% [7,7%; 30,5%] p=0,0011	2,302 [1,201; 4,410] p=0,0120
andere	56/265 (21,1%)	NA [NA; NA]	38/266 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,62 [1,03; 2,57] p=0,0495	1,48 [1,02; 2,14] 0,0381	6,8% [0,4%; 13,2%] p=0,0369	1,275 [0,843; 1,929] p=0,2504
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	27,959 [1,314; NA]	2/4 (50,0%)	NA [4,895; NA]	3,00 [0,16; 55,72] p=1,0000	2,00 [0,28; 14,20] 0,5127	33,3% [-51,0%; 100%] p=0,4386	1,618 [0,143; 18,312] p=0,6975
30 bis <60 ml/min	37/151 (24,5%)	NA [NA; NA]	18/134 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,15; 4,05] p=0,0232	1,86 [1,11; 3,13] 0,0164	11,4% [2,4%; 20,3%] p=0,0125	1,657 [0,938; 2,926] p=0,0818
60 bis <90 ml/min	28/145 (19,3%)	NA [43,499; NA]	26/167 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,63; 2,11] p=0,7412	1,13 [0,69; 1,83] 0,6286	2,1% [-6,4%; 10,5%] p=0,6345	0,833 [0,478; 1,452] p=0,5195

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	20/61 (32,8%)	NA [22,834; NA]	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	5,00 [1,66; 15,05] p=0,0028	4,16 [1,49; 11,63] 0,0015	23,5% [9,4%; 37,5%] p=0,0011	5,182 [1,741; 15,426] p=0,0031
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	79/332 (23,8%)	NA [NA; NA]	48/336 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,26; 2,80] p=0,0023	1,66 [1,20; 2,29] 0,0017	9,5% [3,6%; 15,3%] p=0,0016	1,468 [1,023; 2,107] p=0,0375
beeinträchtigt	9/31 (29,0%)	NA [13,503; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	3,23 [0,73; 14,26] p=0,2199	2,81 [0,70; 11,29] 0,1261	17,6% [-3,1%; 38,3%] p=0,0954	2,964 [0,599; 14,659] p=0,1828
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	78/301 (25,9%)	NA [NA; NA]	46/304 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,34; 3,05] p=0,0010	1,73 [1,25; 2,39] 0,0008	11,0% [4,6%; 17,3%] p=0,0007	1,575 [1,091; 2,273] p=0,0152
Nicht EMA-Population	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,60; 5,86] p=0,4111	1,80 [0,61; 5,33] 0,2723	6,7% [-5,1%; 18,4%] p=0,2644	1,486 [0,482; 4,583] p=0,4909
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion								
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: Alle								
Alle	71/364 (19,5%)	NA [NA; NA]	43/365 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,21; 2,75] p=0,0054	1,66 [1,17; 2,35] 0,0041	7,8% [2,5%; 13,0%] p=0,0037	1,465 [1,000; 2,146] p=0,0497
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,28; 6,88] p=0,0138	2,74 [1,25; 6,01] 0,0086	7,2% [1,9%; 12,6%] p=0,0083	2,391 [1,052; 5,434] p=0,0374
weiblich	50/176 (28,4%)	NA [NA; NA]	35/172 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,94; 2,55] p=0,1151	1,38 [0,95; 2,01] 0,0898	7,9% [-1,1%; 16,9%] p=0,0848	1,227 [0,791; 1,906] p=0,3613

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	44/207 (21,3%)	NA [NA; NA]	22/206 (10,7%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,30; 3,92] p=0,0052	1,99 [1,24; 3,19] 0,0036	10,5% [3,6%; 17,5%] p=0,0031	1,734 [1,036; 2,903] p=0,0363
Alter ≥75 Jahre	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	21/159 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,74; 2,57] p=0,3894	1,31 [0,78; 2,21] 0,3096	4,1% [-3,8%; 12,0%] p=0,3067	1,178 [0,664; 2,091] p=0,5755
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: Ethnie								
weiß	64/334 (19,2%)	NA [NA; NA]	40/335 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,14; 2,69] p=0,0137	1,60 [1,11; 2,30] 0,0104	7,2% [1,7%; 12,7%] p=0,0097	1,402 [0,940; 2,089] p=0,0973
andere	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,48; 9,29] p=0,5250	1,96 [0,48; 8,05] 0,3203	10,5% [-9,8%; 30,7%] p=0,3118	2,711 [0,533; 13,783] p=0,2293
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: Region								
Nordamerika	20/99 (20,2%)	NA [41,528; NA]	13/99 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,78; 3,58] p=0,2585	1,54 [0,81; 2,92] 0,1885	7,1% [-3,3%; 17,4%] p=0,1809	1,330 [0,655; 2,704] p=0,4302
andere	51/265 (19,2%)	NA [NA; NA]	30/266 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,16; 3,07] p=0,0139	1,71 [1,13; 2,59] 0,0102	8,0% [1,9%; 14,1%] p=0,0097	1,523 [0,968; 2,395] p=0,0686
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	28,057 [0,953; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	31/151 (20,5%)	NA [NA; NA]	20/134 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,78; 2,71] p=0,3033	1,37 [0,81; 2,30] 0,2373	5,4% [-3,4%; 14,3%] p=0,2280	1,142 [0,644; 2,025] p=0,6507
60 bis <90 ml/min	28/145 (19,3%)	NA [NA; NA]	15/167 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,76 [1,36; 5,61] p=0,0080	2,37 [1,28; 4,38] 0,0050	11,2% [3,5%; 18,8%] p=0,0043	2,195 [1,143; 4,215] p=0,0182

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,44; 3,71] p=0,8672	1,23 [0,48; 3,11] 0,6691	2,8% [-9,7%; 15,3%] p=0,6587	1,017 [0,357; 2,894] p=0,9749
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	65/332 (19,6%)	NA [NA; NA]	37/336 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,28; 3,07] p=0,0028	1,78 [1,23; 2,59] 0,0021	8,6% [3,2%; 14,0%] p=0,0018	1,566 [1,043; 2,353] p=0,0306
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [17,741; NA]	1,08 [0,26; 4,42] p=1,0000	1,05 [0,37; 3,03] 0,9239	1,0% [-18,8%; 20,8%] p=0,9187	1,153 [0,323; 4,118] p=0,8259
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Harnwegsinfektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	59/301 (19,6%)	NA [NA; NA]	34/304 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,23; 3,05] p=0,0058	1,75 [1,19; 2,59] 0,0042	8,5% [2,7%; 14,2%] p=0,0039	1,604 [1,047; 2,456] p=0,0298
Nicht EMA-Population	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,53; 3,87] p=0,6434	1,36 [0,57; 3,21] 0,4787	4,8% [-8,3%; 18,0%] p=0,4701	1,038 [0,407; 2,648] p=0,9372
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster								
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: Alle								
Alle	5/364 (1,4%)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,12; 0,90] p=0,0391	0,34 [0,12; 0,91] 0,0237	-2,7% [-5,1%; -0,4%] p=0,0232	0,270 [0,098; 0,746] p=0,0115
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
weiblich	5/176 (2,8%)	NA [NA; NA]	7/172 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,21; 2,28] p=0,7707	0,70 [0,22; 2,30] 0,5571	-1,2% [-5,0%; 2,7%] p=0,5515	0,584 [0,184; 1,861] p=0,3633

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	10/206 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,06] p=0,0847	0,30 [0,08; 1,07] 0,0473	-3,4% [-6,8%; -0,0%] p=0,0467	0,234 [0,064; 0,854] p=0,0279
Alter ≥75 Jahre	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	5/159 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,10] p=0,4658	0,41 [0,08; 2,06] 0,2635	-1,8% [-5,1%; 1,4%] p=0,2605	0,348 [0,067; 1,799] p=0,2078
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: Ethnie								
weiß	5/334 (1,5%)	NA [NA; NA]	15/335 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,12; 0,91] p=0,0419	0,34 [0,12; 0,92] 0,0256	-2,9% [-5,5%; -0,4%] p=0,0246	0,273 [0,099; 0,755] p=0,0123
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: Region								
Nordamerika	1/99 (1,0%)	NA [NA; NA]	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,26] p=0,3842	0,26 [0,03; 2,25] 0,1846	-3,0% [-7,4%; 1,4%] p=0,1839	0,204 [0,023; 1,838] p=0,1565
andere	4/265 (1,5%)	NA [NA; NA]	11/266 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,11; 1,12] p=0,1106	0,36 [0,12; 1,12] 0,0652	-2,6% [-5,4%; 0,2%] p=0,0640	0,294 [0,093; 0,926] p=0,0365
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	5/332 (1,5%)	NA [NA; NA]	13/336 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,07] p=0,0944	0,39 [0,14; 1,07] 0,0579	-2,4% [-4,8%; 0,1%] p=0,0566	0,315 [0,112; 0,886] p=0,0285
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Herpes zoster - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	5/301 (1,7%)	NA [NA; NA]	13/304 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,06] p=0,0882	0,39 [0,14; 1,06] 0,0537	-2,7% [-5,4%; 0,1%] p=0,0546	0,318 [0,113; 0,895] p=0,0301
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [40,509; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Alle								
Alle	152/364 (41,8%)	NA [34,037; NA]	105/365 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,38; 2,66] p=0,0001	1,45 [1,20; 1,75] <,0001	12,9% [6,5%; 19,4%] p=<,0001	1,492 [1,161; 1,916] p=0,0017
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	84/188 (44,7%)	NA [18,825; NA]	56/193 (29,0%)	NA [40,476; NA]	2,16 [1,38; 3,39] p=0,0010	1,56 [1,20; 2,03] 0,0007	15,9% [6,8%; 25,1%] p=0,0006	1,642 [1,164; 2,317] p=0,0047
weiblich	68/176 (38,6%)	NA [NA; NA]	49/172 (28,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [1,02; 2,71] p=0,0502	1,35 [1,01; 1,80] 0,0380	9,8% [0,6%; 19,1%] p=0,0372	1,291 [0,889; 1,875] p=0,1795
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	83/207 (40,1%)	NA [NA; NA]	62/206 (30,1%)	NA [40,476; NA]	1,66 [1,07; 2,57] p=0,0310	1,33 [1,04; 1,70] 0,0237	9,8% [1,3%; 18,3%] p=0,0233	1,341 [0,964; 1,866] p=0,0819

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter \geq 75 Jahre	69/157 (43,9%)	36,041 [18,825; NA]	43/159 (27,0%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,39; 3,79] p=0,0013	1,63 [1,21; 2,19] 0,0009	16,9% [7,0%; 26,8%] p=0,0008	1,717 [1,169; 2,520] p=0,0058
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Ethnie								
weiß	145/334 (43,4%)	NA [26,940; NA]	97/335 (29,0%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,43; 2,86] p=<,0001	1,48 [1,22; 1,79] <,0001	13,9% [7,2%; 20,6%] p=<,0001	1,552 [1,197; 2,013] p=0,0009
andere	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7%)	NA [16,033; NA]	0,76 [0,22; 2,59] p=0,8935	0,83 [0,38; 1,82] 0,6551	-5,4% [-29,4%; 18,6%] p=0,6579	0,543 [0,171; 1,729] p=0,3017
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Region								
Nordamerika	76/99 (76,8%)	2,891 [1,183; 7,261]	48/99 (48,5%)	13,963 [6,472; NA]	3,51 [1,90; 6,51] p=<,0001	1,58 [1,26; 1,99] <,0001	28,3% [15,4%; 41,2%] p=<,0001	1,835 [1,276; 2,640] p=0,0011
andere	76/265 (28,7%)	NA [NA; NA]	57/266 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,99; 2,19] p=0,0701	1,33 [0,99; 1,80] 0,0564	7,2% [-0,1%; 14,5%] p=0,0548	1,230 [0,872; 1,736] p=0,2389
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [9,495; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,329; NA]	[;] p=1,0000	2,00 [0,50; 8,00] 0,3173	33,3% [-20,0%; 86,7%] p=0,2207	1,618 [0,143; 18,312] p=0,6975
30 bis <60 ml/min	63/151 (41,7%)	NA [27,006; NA]	31/134 (23,1%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,62; 5,17] p=0,0003	1,82 [1,30; 2,54] 0,0002	18,8% [9,1%; 28,5%] p=0,0002	2,156 [1,379; 3,370] p=0,0008
60 bis <90 ml/min	60/145 (41,4%)	NA [25,856; NA]	57/167 (34,1%)	NA [40,476; NA]	1,45 [0,89; 2,38] p=0,1804	1,24 [0,93; 1,64] 0,1440	7,8% [-2,5%; 18,2%] p=0,1378	1,222 [0,843; 1,771] p=0,2904
\geq 90 ml/min	27/61 (44,3%)	NA [11,598; NA]	16/60 (26,7%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,99; 5,83] p=0,0854	1,57 [0,98; 2,49] 0,0543	15,6% [0,2%; 31,1%] p=0,0476	1,438 [0,741; 2,793] p=0,2832

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	141/332 (42,5%)	NA [30,686; NA]	99/336 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,36; 2,70] p=0,0002	1,45 [1,19; 1,76] 0,0002	13,2% [6,4%; 19,9%] p=0,0001	1,519 [1,172; 1,969] p=0,0016
beeinträchtigt	10/31 (32,3%)	NA [14,587; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,35; 5,59] p=0,8948	1,25 [0,49; 3,18] 0,6460	5,2% [-15,5%; 25,8%] p=0,6247	0,903 [0,282; 2,892] p=0,8636
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	136/301 (45,2%)	NA [23,458; NA]	87/304 (28,6%)	NA [40,476; NA]	2,15 [1,50; 3,08] p=<,0001	1,53 [1,25; 1,88] <,0001	15,6% [8,4%; 22,7%] p=<,0001	1,649 [1,258; 2,163] p=0,0003
Nicht EMA-Population	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,50; 2,64] p=0,9053	1,10 [0,64; 1,90] 0,7332	2,6% [-12,9%; 18,2%] p=0,7395	0,985 [0,488; 1,990] p=0,9671
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Alle								
Alle	47/364 (12,9%)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6%)	NA [NA; NA]	9,17 [3,83; 21,93] p=<,0001	7,85 [3,41; 18,11] <,0001	11,3% [7,6%; 14,9%] p=<,0001	7,865 [3,361; 18,407] p=<,0001
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/193 (2,1%)	NA [NA; NA]	6,61 [2,28; 19,16] p=<,0001	6,05 [2,19; 16,76] <,0001	11,1% [5,8%; 16,4%] p=<,0001	6,206 [2,155; 17,868] p=0,0007
weiblich	22/176 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/172 (1,2%)	NA [NA; NA]	11,85 [2,72; 51,69] p=<,0001	9,62 [2,45; 37,79] <,0001	11,0% [5,9%; 16,2%] p=<,0001	10,747 [2,520; 45,835] p=0,0013
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	25/207 (12,1%)	NA [NA; NA]	4/206 (1,9%)	NA [NA; NA]	7,07 [2,40; 20,84] p=<,0001	6,21 [2,21; 17,42] <,0001	10,2% [5,3%; 15,0%] p=<,0001	6,087 [2,116; 17,509] p=0,0008

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter \geq 75 Jahre	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	2/159 (1,3%)	NA [NA; NA]	13,78 [3,05; 62,32] p=<,0001	11,23 [2,67; 47,36] <,0001	12,7% [7,0%; 18,3%] p=<,0001	11,445 [2,690; 48,695] p=0,0010
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Ethnie								
weiß	45/334 (13,5%)	NA [NA; NA]	5/335 (1,5%)	NA [NA; NA]	10,30 [3,99; 26,55] p=<,0001	8,97 [3,56; 22,65] <,0001	11,7% [7,9%; 15,6%] p=<,0001	8,750 [3,470; 22,064] p=<,0001
andere	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,16; 40,25] p=1,0000	2,50 [0,11; 55,44] 0,5485	3,8% [-7,4%; 15,0%] p=0,5056	2,109 [0,176; 25,265] p=0,5559
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Region								
Nordamerika	22/99 (22,2%)	NA [NA; NA]	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	6,63 [2,21; 19,89] p=0,0002	5,50 [1,95; 15,50] 0,0002	18,1% [9,0%; 27,2%] p=<,0001	5,712 [1,966; 16,592] p=0,0014
andere	25/265 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/266 (0,8%)	NA [NA; NA]	13,56 [3,19; 57,57] p=<,0001	12,55 [3,01; 52,37] <,0001	8,7% [5,0%; 12,4%] p=<,0001	12,130 [2,872; 51,235] p=0,0007
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [0,033; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	3/134 (2,2%)	NA [NA; NA]	6,43 [1,81; 22,82] p=0,0008	5,37 [1,77; 16,28] 0,0006	10,7% [4,7%; 16,6%] p=0,0004	6,078 [1,790; 20,640] p=0,0038
60 bis <90 ml/min	21/145 (14,5%)	NA [NA; NA]	3/167 (1,8%)	NA [NA; NA]	7,67 [2,41; 24,46] p=<,0001	7,27 [2,37; 22,32] <,0001	12,9% [6,6%; 19,3%] p=<,0001	8,193 [2,423; 27,712] p=0,0007
\geq 90 ml/min	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	42/332 (12,7%)	NA [NA; NA]	5/336 (1,5%)	NA [NA; NA]	10,24 [3,91; 26,80] p=<,0001	8,60 [3,44; 21,47] <,0001	11,2% [7,4%; 15,0%] p=<,0001	8,545 [3,378; 21,617] p=<,0001
beeinträchtigt	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	4,17 [0,38; 45,61] p=0,3203	4,17 [0,51; 33,88] 0,1468	11,5% [-4,0%; 27,0%] p=0,1454	4,524 [0,491; 41,645] p=0,1826
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	38/301 (12,6%)	NA [NA; NA]	4/304 (1,3%)	NA [NA; NA]	10,56 [3,73; 29,96] p=<,0001	9,32 [3,38; 25,67] <,0001	11,2% [7,2%; 15,1%] p=<,0001	9,506 [3,390; 26,659] p=<,0001
Nicht EMA-Population	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,04 [1,01; 36,11] p=0,0642	5,24 [0,93; 29,64] 0,0332	11,2% [1,6%; 20,8%] p=0,0220	3,911 [0,810; 18,890] p=0,0897
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Alle								
Alle	12/364 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,12 [1,14; 14,96] p=0,0335	3,97 [1,14; 13,80] 0,0191	2,5% [0,4%; 4,5%] p=0,0185	3,835 [1,081; 13,610] p=0,0375
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/206 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,72 [0,70; 10,56] p=0,2281	2,63 [0,71; 9,72] 0,1321	2,4% [-0,7%; 5,5%] p=0,1286	2,617 [0,694; 9,869] p=0,1554

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	4/157 (2,5%)	NA [NA; NA]	0/159 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Ethnie								
weiß	10/334 (3,0%)	NA [NA; NA]	3/335 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,32 [0,89; 12,38] p=0,0998	3,19 [0,90; 11,27] 0,0566	2,0% [-0,0%; 4,1%] p=0,0554	3,062 [0,841; 11,146] p=0,0896
andere	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Region								
Nordamerika	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,29; 6,20] p=1,0000	1,33 [0,31; 5,68] 0,7058	1,0% [-4,1%; 6,1%] p=0,7043	1,335 [0,299; 5,968] p=0,7051
andere	8/265 (3,0%)	NA [NA; NA]	0/266 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	12/332 (3,6%)	NA [NA; NA]	3/336 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,26 [1,17; 15,53] p=0,0298	4,08 [1,17; 14,26] 0,0168	2,7% [0,5%; 5,0%] p=0,0166	3,941 [1,110; 13,993] p=0,0339

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Brustkorbbeschwerden - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	9/301 (3,0%)	NA [NA; NA]	2/304 (0,7%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,91; 18,45] p=0,0768	4,01 [0,94; 17,10] 0,0414	2,2% [0,1%; 4,4%] p=0,0428	4,102 [0,883; 19,045] p=0,0716
Nicht EMA-Population	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	6,06 [0,32; 114,96] p=0,5043	4,38 [0,35; 54,89] 0,2263	3,8% [-1,9%; 9,5%] p=0,1935	3,948 [0,360; 43,295] p=0,2611
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: Alle								
Alle	14/364 (3,8%)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,30; 1,22] p=0,2189	0,63 [0,33; 1,21] 0,1616	-2,2% [-5,3%; 0,9%] p=0,1582	0,447 [0,223; 0,897] p=0,0234
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,16; 1,37] p=0,2553	0,51 [0,20; 1,34] 0,1669	-2,9% [-7,0%; 1,1%] p=0,1563	0,282 [0,090; 0,883] p=0,0297
weiblich	8/176 (4,5%)	NA [NA; NA]	10/172 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,93] p=0,7116	0,76 [0,31; 1,84] 0,5411	-1,5% [-6,2%; 3,3%] p=0,5435	0,660 [0,258; 1,688] p=0,3858
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	9/207 (4,3%)	NA [NA; NA]	14/206 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,25; 1,46] p=0,3668	0,63 [0,28; 1,42] 0,2635	-2,5% [-6,9%; 1,9%] p=0,2603	0,423 [0,174; 1,026] p=0,0570
Alter ≥75 Jahre	5/157 (3,2%)	NA [NA; NA]	8/159 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,19; 1,93] p=0,5790	0,63 [0,21; 1,86] 0,3998	-1,9% [-6,2%; 2,4%] p=0,3950	0,490 [0,159; 1,509] p=0,2138

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: Ethnie								
weiß	13/334 (3,9%)	NA [NA; NA]	19/335 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,32; 1,37] p=0,3485	0,68 [0,34; 1,35] 0,2629	-1,8% [-5,0%; 1,4%] p=0,2610	0,473 [0,227; 0,987] p=0,0461
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,04; 4,28] p=0,8333	0,41 [0,04; 4,69] 0,4547	-5,6% [-19,5%; 8,3%] p=0,4306	0,374 [0,030; 4,626] p=0,4432
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: Region								
Nordamerika	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	10/99 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,19; 1,63] p=0,4152	0,59 [0,23; 1,55] 0,2815	-4,1% [-11,6%; 3,3%] p=0,2757	0,391 [0,132; 1,156] p=0,0895
andere	8/265 (3,0%)	NA [NA; NA]	12/266 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,26; 1,63] p=0,4904	0,66 [0,28; 1,59] 0,3582	-1,5% [-4,7%; 1,7%] p=0,3552	0,493 [0,198; 1,226] p=0,1280
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [18,661; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	6/151 (4,0%)	NA [NA; NA]	8/134 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,24; 2,05] p=0,7018	0,72 [0,27; 1,93] 0,5121	-1,7% [-6,9%; 3,5%] p=0,5203	0,521 [0,177; 1,533] p=0,2365
60 bis <90 ml/min	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/167 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,15; 1,50] p=0,3166	0,50 [0,17; 1,47] 0,2037	-3,1% [-7,7%; 1,5%] p=0,1851	0,357 [0,110; 1,161] p=0,0868
≥90 ml/min	3/61 (4,9%)	NA [41,528; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,25; 6,36] p=1,0000	1,25 [0,28; 5,54] 0,7739	1,2% [-7,1%; 9,4%] p=0,7773	0,752 [0,123; 4,599] p=0,7578
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	13/332 (3,9%)	NA [NA; NA]	19/336 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,32; 1,41] p=0,3889	0,69 [0,35; 1,38] 0,2963	-1,7% [-4,9%; 1,5%] p=0,2925	0,481 [0,231; 1,004] p=0,0511

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,04; 2,40] p=0,5156	0,31 [0,04; 2,48] 0,2413	-8,2% [-22,5%; 6,1%] p=0,2628	0,333 [0,035; 3,205] p=0,3414
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Periphere Schwellung - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	14/301 (4,7%)	NA [NA; NA]	18/304 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,35; 1,52] p=0,5138	0,75 [0,38; 1,47] 0,4027	-1,5% [-5,0%; 2,0%] p=0,3994	0,523 [0,250; 1,092] p=0,0843
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alle								
Alle	6/364 (1,6%)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,17; 1,20] p=0,1608	0,46 [0,18; 1,20] 0,1033	-1,9% [-4,2%; 0,4%] p=0,1021	0,376 [0,142; 0,994] p=0,0486
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,91] p=0,0472	0,20 [0,04; 0,94] 0,0241	-3,9% [-7,2%; -0,6%] p=0,0222	0,203 [0,043; 0,948] p=0,0426
weiblich	4/176 (2,3%)	NA [NA; NA]	4/172 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,26; 4,18] p=1,0000	1,04 [0,26; 4,10] 0,9573	0,1% [-3,1%; 3,3%] p=0,9577	0,795 [0,196; 3,226] p=0,7484
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/206 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,17; 3,35] p=0,9944	0,75 [0,17; 3,28] 0,6981	-0,5% [-3,0%; 2,0%] p=0,6990	0,575 [0,128; 2,586] p=0,4706

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	3/157 (1,9%)	NA [NA; NA]	9/159 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,08; 1,20] p=0,1394	0,33 [0,09; 1,21] 0,0785	-3,8% [-7,9%; 0,4%] p=0,0748	0,281 [0,076; 1,045] p=0,0583
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Ethnie								
weiß	6/334 (1,8%)	NA [NA; NA]	13/335 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,17; 1,23] p=0,1774	0,47 [0,18; 1,23] 0,1150	-2,0% [-4,5%; 0,5%] p=0,1121	0,383 [0,145; 1,012] p=0,0528
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Region								
Nordamerika	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	6/265 (2,3%)	NA [NA; NA]	13/266 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,17; 1,20] p=0,1608	0,46 [0,18; 1,20] 0,1033	-2,6% [-5,8%; 0,5%] p=0,1016	0,376 [0,142; 0,994] p=0,0486
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	6/332 (1,8%)	NA [NA; NA]	13/336 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,17; 1,21] p=0,1650	0,46 [0,18; 1,21] 0,1062	-2,1% [-4,6%; 0,4%] p=0,1046	0,374 [0,142; 0,990] p=0,0476
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	6/301 (2,0%)	NA [NA; NA]	13/304 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,27] p=0,1922	0,49 [0,19; 1,25] 0,1256	-2,2% [-5,0%; 0,6%] p=0,1270	0,414 [0,156; 1,093] p=0,0750
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit								
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: Alle								
Alle	121/364 (33,2%)	NA [NA; NA]	85/365 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,18; 2,27] p=0,0036	1,43 [1,13; 1,81] 0,0028	9,9% [3,4%; 16,5%] p=0,0027	1,496 [1,131; 1,980] p=0,0048
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	55/188 (29,3%)	NA [NA; NA]	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,20; 3,14] p=0,0081	1,68 [1,15; 2,46] 0,0058	11,9% [3,4%; 20,4%] p=0,0064	1,779 [1,153; 2,745] p=0,0093
weiblich	66/176 (37,5%)	NA [39,064; NA]	51/172 (29,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,92; 2,27] p=0,1399	1,28 [0,94; 1,74] 0,1126	8,1% [-1,8%; 18,0%] p=0,1077	1,314 [0,907; 1,906] p=0,1490

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	76/207 (36,7%)	NA [NA; NA]	46/206 (22,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,31; 3,11] p=0,0019	1,64 [1,20; 2,24] 0,0014	14,3% [5,7%; 23,0%] p=0,0012	1,776 [1,227; 2,570] p=0,0023
Alter ≥75 Jahre	45/157 (28,7%)	NA [NA; NA]	39/159 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,75; 2,04] p=0,4734	1,17 [0,81; 1,69] 0,3990	4,2% [-5,6%; 14,0%] p=0,4002	1,172 [0,760; 1,808] p=0,4726
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: Ethnie								
weiß	112/334 (33,5%)	NA [NA; NA]	77/335 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,18; 2,33] p=0,0041	1,44 [1,13; 1,85] 0,0032	10,3% [3,4%; 17,1%] p=0,0032	1,478 [1,104; 1,980] p=0,0087
andere	9/30 (30,0%)	NA [19,055; NA]	8/30 (26,7%)	NA [37,651; NA]	0,92 [0,33; 2,63] p=1,0000	0,94 [0,43; 2,06] 0,8706	-2,1% [-30,2%; 25,9%] p=0,8825	1,138 [0,407; 3,179] p=0,8056
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: Region								
Nordamerika	47/99 (47,5%)	22,998 [8,214; NA]	26/99 (26,3%)	NA [37,651; NA]	2,51 [1,39; 4,55] p=0,0032	1,81 [1,22; 2,67] 0,0021	21,2% [8,1%; 34,4%] p=0,0016	2,174 [1,334; 3,543] p=0,0018
andere	74/265 (27,9%)	NA [NA; NA]	59/266 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1553	1,26 [0,93; 1,69] 0,1287	5,7% [-1,7%; 13,1%] p=0,1287	1,230 [0,872; 1,734] p=0,2385
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	16,263 [0,066; NA]	1/4 (25,0%)	NA [4,895; NA]	[;] p=1,0000	2,00 [0,50; 8,00] 0,3173	33,3% [-20,0%; 86,7%] p=0,2207	2,561 [0,225; 29,120] p=0,4482
30 bis <60 ml/min	46/151 (30,5%)	NA [NA; NA]	35/134 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,75; 2,15] p=0,4450	1,19 [0,82; 1,73] 0,3708	4,8% [-5,6%; 15,2%] p=0,3639	1,211 [0,772; 1,901] p=0,4048
60 bis <90 ml/min	50/145 (34,5%)	NA [NA; NA]	39/167 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,01; 2,78] p=0,0596	1,43 [1,01; 2,03] 0,0444	10,5% [0,3%; 20,6%] p=0,0436	1,378 [0,895; 2,121] p=0,1449

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	22/61 (36,1%)	NA [13,799; NA]	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,23; 7,51] p=0,0225	2,19 [1,13; 4,24] 0,0131	19,8% [4,4%; 35,2%] p=0,0117	2,485 [1,149; 5,375] p=0,0207
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	108/332 (32,5%)	NA [NA; NA]	73/336 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,24; 2,48] p=0,0019	1,50 [1,17; 1,94] 0,0014	10,9% [4,2%; 17,6%] p=0,0014	1,571 [1,163; 2,121] p=0,0032
beeinträchtigt	13/31 (41,9%)	NA [1,643; NA]	12/29 (41,4%)	NA [2,760; NA]	0,99 [0,35; 2,79] p=1,0000	0,99 [0,52; 1,87] 0,9786	-0,4% [-27,3%; 26,5%] p=0,9789	1,355 [0,555; 3,309] p=0,5051
Jegliche UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	103/301 (34,2%)	NA [NA; NA]	71/304 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,19; 2,44] p=0,0040	1,47 [1,13; 1,90] 0,0030	10,9% [3,7%; 18,1%] p=0,0030	1,559 [1,149; 2,115] p=0,0044
Nicht EMA-Population	18/63 (28,6%)	NA [NA; NA]	14/61 (23,0%)	NA [37,651; NA]	1,45 [0,65; 3,23] p=0,4632	1,32 [0,74; 2,33] 0,3463	7,5% [-8,6%; 23,7%] p=0,3587	1,250 [0,592; 2,638] p=0,5584
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend								
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Alle								
Alle	32/364 (8,8%)	NA [NA; NA]	44/365 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,43; 1,14] p=0,1851	0,73 [0,47; 1,12] 0,1486	-3,3% [-7,7%; 1,2%] p=0,1474	0,598 [0,378; 0,945] p=0,0278
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,22; 0,94] p=0,0477	0,49 [0,25; 0,95] 0,0326	-6,6% [-12,4%; -0,7%] p=0,0288	0,419 [0,209; 0,839] p=0,0141
weiblich	20/176 (11,4%)	NA [NA; NA]	19/172 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,55; 2,09] p=0,9603	1,07 [0,60; 1,91] 0,8240	0,7% [-6,0%; 7,5%] p=0,8275	0,881 [0,465; 1,667] p=0,6961

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	18/207 (8,7%)	NA [NA; NA]	27/206 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,33; 1,18] p=0,1977	0,66 [0,38; 1,16] 0,1489	-4,4% [-10,4%; 1,6%] p=0,1469	0,531 [0,291; 0,968] p=0,0387
Alter ≥75 Jahre	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	17/159 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,39; 1,72] p=0,7368	0,83 [0,42; 1,65] 0,5992	-1,8% [-8,3%; 4,8%] p=0,5989	0,709 [0,347; 1,446] p=0,3442
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Ethnie								
weiß	31/334 (9,3%)	NA [NA; NA]	36/335 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,51; 1,41] p=0,6145	0,86 [0,55; 1,37] 0,5267	-1,5% [-6,0%; 3,1%] p=0,5278	0,721 [0,444; 1,171] p=0,1861
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7%)	NA [14,653; NA]	0,13 [0,02; 1,02] p=0,0419	0,17 [0,03; 0,90] 0,0203	-24,9% [-44,8%; -4,9%] p=0,0146	0,117 [0,014; 0,971] p=0,0469
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Region								
Nordamerika	9/99 (9,1%)	NA [NA; NA]	17/99 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,20; 1,15] p=0,1413	0,53 [0,24; 1,14] 0,0944	-8,1% [-17,4%; 1,3%] p=0,0904	0,421 [0,186; 0,953] p=0,0380
andere	23/265 (8,7%)	NA [NA; NA]	27/266 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,47; 1,51] p=0,6633	0,85 [0,50; 1,45] 0,5591	-1,5% [-6,4%; 3,5%] p=0,5585	0,710 [0,406; 1,242] p=0,2303
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [0,427; NA]	2/4 (50,0%)	NA [14,653; NA]	1,00 [0,02; 50,40] p=1,0000	1,00 [0,14; 7,10] 1,0000	0,0% [-65,3%; 65,3%] p=1,0000	1,414 [0,085; 23,573] p=0,8092
30 bis <60 ml/min	16/151 (10,6%)	NA [NA; NA]	11/134 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,62; 3,01] p=0,5526	1,34 [0,65; 2,74] 0,4244	2,8% [-4,2%; 9,7%] p=0,4316	1,225 [0,561; 2,674] p=0,6103
60 bis <90 ml/min	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]	22/167 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,27; 1,22] p=0,2048	0,61 [0,31; 1,20] 0,1478	-5,2% [-12,0%; 1,7%] p=0,1387	0,473 [0,232; 0,968] p=0,0404

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,08; 1,23] p=0,1457	0,35 [0,10; 1,21] 0,0815	-10,0% [-21,1%; 1,1%] p=0,0771	0,179 [0,038; 0,842] p=0,0294
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	32/332 (9,6%)	NA [NA; NA]	41/336 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,47; 1,25] p=0,3399	0,79 [0,51; 1,22] 0,2810	-2,6% [-7,3%; 2,1%] p=0,2789	0,649 [0,407; 1,034] p=0,0688
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Skelettmuskulatur- - Bindegewebs- und Knochenkrankungen - Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	26/301 (8,6%)	NA [NA; NA]	37/304 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1846	0,70 [0,44; 1,13] 0,1448	-3,6% [-8,5%; 1,2%] p=0,1443	0,610 [0,368; 1,011] p=0,0551
Nicht EMA-Population	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,25; 2,70] p=0,9820	0,84 [0,30; 2,38] 0,7509	-1,8% [-12,7%; 9,1%] p=0,7467	0,557 [0,182; 1,708] p=0,3062
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie								
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alle								
Alle	214/364 (58,8%)	9,856 [3,713; 17,708]	156/365 (42,7%)	29,470 [20,862; NA]	1,96 [1,45; 2,64] p=<,0001	1,38 [1,19; 1,59] <,0001	16,2% [9,1%; 23,2%] p=<,0001	1,600 [1,299; 1,969] p=<,0001
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	109/188 (58,0%)	7,228 [2,563; 25,823]	82/193 (42,5%)	37,552 [15,869; NA]	1,85 [1,23; 2,78] p=0,0042	1,36 [1,10; 1,67] 0,0031	15,1% [5,2%; 25,1%] p=0,0029	1,609 [1,201; 2,156] p=0,0014
weiblich	105/176 (59,7%)	11,992 [3,713; 20,501]	74/172 (43,0%)	28,353 [14,062; NA]	2,04 [1,32; 3,18] p=0,0021	1,39 [1,13; 1,71] 0,0015	16,9% [6,7%; 27,0%] p=0,0011	1,524 [1,127; 2,062] p=0,0062

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	107/207 (51,7%)	19,318 [7,425; NA]	79/206 (38,3%)	NA [25,561; NA]	1,74 [1,17; 2,59] p=0,0081	1,35 [1,09; 1,67] 0,0061	13,4% [3,9%; 22,8%] p=0,0054	1,472 [1,099; 1,970] p=0,0094
Alter ≥75 Jahre	107/157 (68,2%)	2,793 [1,610; 11,992]	77/159 (48,4%)	21,979 [8,378; NA]	2,29 [1,44; 3,62] p=0,0005	1,41 [1,16; 1,71] 0,0004	19,8% [9,2%; 30,5%] p=0,0003	1,741 [1,295; 2,340] p=0,0002
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	194/334 (58,1%)	10,809 [4,567; 19,318]	146/335 (43,6%)	28,517 [17,544; NA]	1,83 [1,34; 2,50] p=0,0002	1,33 [1,15; 1,55] 0,0002	14,5% [7,1%; 21,8%] p=0,0001	1,536 [1,237; 1,907] p=0,0001
andere	20/30 (66,7%)	1,659 [0,723; 27,565]	10/30 (33,3%)	NA [10,086; NA]	4,23 [1,28; 13,95] p=0,0234	2,14 [1,12; 4,07] 0,0126	36,4% [10,6%; 62,2%] p=0,0057	3,022 [1,279; 7,139] p=0,0117
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	67/99 (67,7%)	1,610 [0,821; 13,306]	41/99 (41,4%)	25,561 [10,185; NA]	3,29 [1,78; 6,08] p=0,0002	1,64 [1,26; 2,14] 0,0001	26,6% [13,7%; 39,4%] p=<,0001	2,125 [1,433; 3,151] p=0,0002
andere	147/265 (55,5%)	13,832 [6,505; 30,620]	115/266 (43,2%)	29,470 [17,544; NA]	1,65 [1,17; 2,33] p=0,0058	1,28 [1,08; 1,53] 0,0045	12,3% [3,9%; 20,7%] p=0,0041	1,427 [1,117; 1,824] p=0,0044
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	4/7 (57,1%)	2,793 [0,690; NA]	3/4 (75,0%)	3,762 [0,690; NA]	0,00 [;] p=1,0000	0,67 [0,30; 1,48] 0,3173	-33,3% [-86,7%; 20,0%] p=0,2207	1,618 [0,143; 18,312] p=0,6975
30 bis <60 ml/min	101/151 (66,9%)	4,567 [1,446; 13,306]	53/134 (39,6%)	NA [15,310; NA]	3,04 [1,86; 4,96] p=<,0001	1,66 [1,31; 2,09] <,0001	26,6% [15,4%; 37,7%] p=<,0001	2,040 [1,453; 2,864] p=<,0001
60 bis <90 ml/min	77/145 (53,1%)	23,491 [4,600; NA]	78/167 (46,7%)	22,308 [12,517; NA]	1,33 [0,84; 2,11] p=0,2717	1,15 [0,92; 1,43] 0,2252	7,0% [-4,1%; 18,0%] p=0,2186	1,251 [0,899; 1,740] p=0,1839

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	32/61 (52,5%)	10,579 [1,643; NA]	22/60 (36,7%)	NA [13,864; NA]	1,77 [0,84; 3,74] p=0,1916	1,38 [0,89; 2,14] 0,1366	13,8% [-4,1%; 31,6%] p=0,1311	1,699 [0,968; 2,982] p=0,0647
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	194/332 (58,4%)	10,809 [4,567; 19,811]	143/336 (42,6%)	37,552 [21,979; NA]	1,96 [1,43; 2,68] p=<,0001	1,38 [1,18; 1,60] <,0001	16,0% [8,7%; 23,4%] p=<,0001	1,574 [1,266; 1,957] p=<,0001
beeinträchtigt	19/31 (61,3%)	1,413 [0,690; NA]	13/29 (44,8%)	12,879 [2,760; NA]	1,85 [0,66; 5,16] p=0,3529	1,39 [0,78; 2,48] 0,2378	16,7% [-10,5%; 44,0%] p=0,2285	1,798 [0,832; 3,881] p=0,1354
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	180/301 (59,8%)	8,246 [3,285; 15,869]	132/304 (43,4%)	28,517 [17,544; NA]	1,99 [1,43; 2,76] p=<,0001	1,38 [1,18; 1,61] <,0001	16,6% [8,8%; 24,3%] p=<,0001	1,636 [1,304; 2,052] p=<,0001
Nicht EMA-Population	34/63 (54,0%)	27,565 [3,450; NA]	24/61 (39,3%)	NA [13,306; NA]	1,94 [0,91; 4,11] p=0,1253	1,39 [0,96; 2,01] 0,0873	15,6% [-1,7%; 32,9%] p=0,0772	1,470 [0,844; 2,559] p=0,1738
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie								
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	70/364 (19,2%)	NA [NA; NA]	37/365 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,39; 3,28] p=0,0006	1,90 [1,32; 2,75] 0,0005	9,2% [4,1%; 14,2%] p=0,0004	1,953 [1,309; 2,913] p=0,0010
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	35/188 (18,6%)	NA [NA; NA]	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,08; 3,50] p=0,0360	1,77 [1,06; 2,96] 0,0255	8,1% [1,0%; 15,1%] p=0,0256	1,859 [1,067; 3,238] p=0,0285
weiblich	35/176 (19,9%)	NA [NA; NA]	17/172 (9,9%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,25; 4,53] p=0,0116	2,03 [1,19; 3,47] 0,0078	10,1% [2,9%; 17,4%] p=0,0063	1,935 [1,078; 3,471] p=0,0270

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	36/207 (17,4%)	NA [NA; NA]	20/206 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,10; 3,58] p=0,0315	1,78 [1,08; 2,96] 0,0224	7,6% [1,1%; 14,1%] p=0,0211	1,813 [1,048; 3,137] p=0,0335
Alter ≥75 Jahre	34/157 (21,7%)	NA [NA; NA]	17/159 (10,7%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,24; 4,35] p=0,0106	2,05 [1,19; 3,51] 0,0071	11,2% [3,1%; 19,2%] p=0,0068	2,121 [1,181; 3,806] p=0,0118
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	59/334 (17,7%)	NA [NA; NA]	33/335 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,24; 3,10] p=0,0049	1,79 [1,20; 2,67] 0,0036	7,7% [2,6%; 12,9%] p=0,0034	1,804 [1,176; 2,769] p=0,0069
andere	11/30 (36,7%)	NA [2,563; NA]	4/30 (13,3%)	NA [34,727; NA]	3,08 [0,89; 10,60] p=0,1039	2,82 [0,86; 9,26] 0,0564	24,6% [-0,0%; 49,3%] p=0,0502	6,100 [1,324; 28,110] p=0,0204
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	30/99 (30,3%)	NA [NA; NA]	13/99 (13,1%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,38; 5,78] p=0,0055	2,32 [1,28; 4,19] 0,0035	17,3% [5,9%; 28,7%] p=0,0028	2,501 [1,300; 4,811] p=0,0060
andere	40/265 (15,1%)	NA [NA; NA]	24/266 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,06; 3,11] p=0,0409	1,68 [1,05; 2,70] 0,0300	6,1% [0,6%; 11,6%] p=0,0289	1,665 [1,003; 2,766] p=0,0488
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [1,643; NA]	2/4 (50,0%)	34,727 [19,811; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] 1,0000	0,0% [-92,4%; 92,4%] p=1,0000	2,19E8 [0,000;] p=0,9990
30 bis <60 ml/min	37/151 (24,5%)	NA [NA; NA]	13/134 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,48; 5,80] p=0,0020	2,50 [1,38; 4,53] 0,0014	14,5% [5,9%; 23,1%] p=0,0009	2,626 [1,387; 4,970] p=0,0030
60 bis <90 ml/min	23/145 (15,9%)	NA [NA; NA]	18/167 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,80; 3,02] p=0,2517	1,47 [0,83; 2,61] 0,1886	5,1% [-2,6%; 12,8%] p=0,1950	1,388 [0,738; 2,610] p=0,3088

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,54; 6,00] p=0,4884	1,76 [0,55; 5,62] 0,3213	5,8% [-5,7%; 17,4%] p=0,3234	1,621 [0,487; 5,399] p=0,4315
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	63/332 (19,0%)	NA [NA; NA]	31/336 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,48; 3,75] p=0,0003	2,07 [1,39; 3,08] 0,0002	9,8% [4,6%; 15,0%] p=0,0002	2,105 [1,367; 3,242] p=0,0007
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,18; 2,95] p=0,9299	0,78 [0,24; 2,51] 0,6771	-4,5% [-25,0%; 15,9%] p=0,6623	0,831 [0,243; 2,840] p=0,7679
Jegliche UE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	66/301 (21,9%)	NA [NA; NA]	29/304 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,67; 4,30] p=<,0001	2,28 [1,53; 3,41] <,0001	12,4% [6,6%; 18,1%] p=<,0001	2,441 [1,574; 3,786] p=<,0001
Nicht EMA-Population	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,12; 1,61] p=0,3485	0,47 [0,14; 1,61] 0,2154	-6,8% [-17,4%; 3,7%] p=0,2031	0,382 [0,104; 1,395] p=0,1453
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie								
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alle								
Alle	92/364 (25,3%)	NA [NA; NA]	55/365 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,31; 2,77] p=0,0008	1,67 [1,24; 2,26] 0,0006	10,1% [4,4%; 15,9%] p=0,0006	1,503 [1,074; 2,102] p=0,0174
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	51/188 (27,1%)	NA [NA; NA]	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,63; 4,86] p=0,0002	2,30 [1,47; 3,59] 0,0001	15,5% [7,7%; 23,4%] p=0,0001	2,173 [1,329; 3,552] p=0,0020
weiblich	41/176 (23,3%)	NA [NA; NA]	31/172 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,78; 2,23] p=0,3729	1,24 [0,82; 1,87] 0,3064	4,5% [-4,1%; 13,0%] p=0,3040	1,067 [0,666; 1,709] p=0,7868

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	55/207 (26,6%)	NA [NA; NA]	39/206 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,97; 2,48] p=0,0826	1,40 [0,98; 2,01] 0,0644	7,6% [-0,4%; 15,6%] p=0,0619	1,212 [0,803; 1,831] p=0,3600
Alter ≥75 Jahre	37/157 (23,6%)	NA [NA; NA]	16/159 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,44; 5,12] p=0,0021	2,33 [1,35; 4,03] 0,0014	13,4% [5,3%; 21,5%] p=0,0013	2,240 [1,244; 4,032] p=0,0072
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	86/334 (25,7%)	NA [NA; NA]	51/335 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,30; 2,83] p=0,0011	1,68 [1,23; 2,30] 0,0009	10,4% [4,3%; 16,5%] p=0,0008	1,510 [1,065; 2,140] p=0,0206
andere	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,32; 6,40] p=0,9262	1,37 [0,31; 6,01] 0,6492	4,6% [-14,8%; 23,9%] p=0,6432	0,988 [0,235; 4,151] p=0,9866
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	23/99 (23,2%)	NA [NA; NA]	17/99 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,72; 2,98] p=0,3888	1,34 [0,77; 2,33] 0,2988	5,9% [-5,1%; 16,8%] p=0,2949	1,247 [0,663; 2,343] p=0,4932
andere	69/265 (26,0%)	NA [NA; NA]	38/266 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,36; 3,27] p=0,0011	1,82 [1,27; 2,60] 0,0008	11,7% [5,0%; 18,5%] p=0,0007	1,615 [1,085; 2,403] p=0,0181
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [0,690; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	34/151 (22,5%)	NA [NA; NA]	19/134 (14,2%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,99; 3,49] p=0,0736	1,65 [0,98; 2,77] 0,0535	8,9% [0,1%; 17,8%] p=0,0478	1,388 [0,785; 2,452] p=0,2596
60 bis <90 ml/min	38/145 (26,2%)	NA [NA; NA]	28/167 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,99; 3,05] p=0,0741	1,53 [0,98; 2,38] 0,0545	9,0% [-0,2%; 18,1%] p=0,0543	1,341 [0,815; 2,207] p=0,2485

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	19/61 (31,1%)	NA [31,047; NA]	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,16; 7,77] p=0,0390	2,41 [1,08; 5,36] 0,0239	18,0% [3,2%; 32,8%] p=0,0170	2,088 [0,902; 4,833] p=0,0856
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	82/332 (24,7%)	NA [NA; NA]	48/336 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,33; 2,95] p=0,0009	1,73 [1,25; 2,38] 0,0006	10,4% [4,5%; 16,4%] p=0,0006	1,548 [1,082; 2,215] p=0,0168
beeinträchtigt	10/31 (32,3%)	NA [19,417; NA]	7/29 (24,1%)	NA [14,916; NA]	2,55 [0,60; 10,88] p=0,3706	1,62 [0,77; 3,39] 0,2259	13,6% [-6,4%; 33,7%] p=0,1821	1,567 [0,571; 4,297] p=0,3831
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	74/301 (24,6%)	NA [NA; NA]	42/304 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,29; 2,99] p=0,0020	1,73 [1,22; 2,43] 0,0014	10,2% [4,0%; 16,4%] p=0,0013	1,621 [1,108; 2,372] p=0,0128
Nicht EMA-Population	18/63 (28,6%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,64; 3,48] p=0,4828	1,34 [0,71; 2,54] 0,3628	7,3% [-8,0%; 22,7%] p=0,3509	0,913 [0,425; 1,962] p=0,8156
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz								
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Alle								
Alle	72/364 (19,8%)	NA [NA; NA]	40/365 (11,0%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,34; 3,11] p=0,0011	1,81 [1,27; 2,57] 0,0008	8,8% [3,7%; 14,0%] p=0,0008	1,657 [1,123; 2,443] p=0,0109
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	23/188 (12,2%)	NA [NA; NA]	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,77; 2,95] p=0,3024	1,43 [0,80; 2,54] 0,2305	3,7% [-2,4%; 9,9%] p=0,2306	1,244 [0,661; 2,340] p=0,4981
weiblich	49/176 (27,8%)	NA [NA; NA]	23/172 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,45; 4,41] p=0,0013	2,07 [1,32; 3,24] 0,0009	14,3% [6,0%; 22,6%] p=0,0007	2,095 [1,268; 3,463] p=0,0039

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	50/207 (24,2%)	NA [NA; NA]	29/206 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,18; 3,25] p=0,0123	1,72 [1,14; 2,60] 0,0089	10,1% [2,6%; 17,6%] p=0,0083	1,584 [1,001; 2,507] p=0,0495
Alter ≥75 Jahre	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	11/159 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,04; 4,81] p=0,0552	2,04 [1,03; 4,06] 0,0367	7,2% [0,5%; 13,9%] p=0,0349	1,849 [0,892; 3,834] p=0,0985
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Ethnie								
weiß	66/334 (19,8%)	NA [NA; NA]	32/335 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,48; 3,71] p=0,0003	2,06 [1,39; 3,05] 0,0002	10,1% [4,8%; 15,3%] p=0,0002	1,856 [1,214; 2,839] p=0,0043
andere	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7%)	NA [14,817; NA]	0,73 [0,22; 2,49] p=0,8522	0,77 [0,27; 2,19] 0,6170	-6,1% [-30,4%; 18,1%] p=0,6193	0,780 [0,254; 2,396] p=0,6649
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Region								
Nordamerika	28/99 (28,3%)	NA [NA; NA]	15/99 (15,2%)	NA [38,669; NA]	2,23 [1,10; 4,53] p=0,0356	1,87 [1,07; 3,27] 0,0238	13,2% [1,9%; 24,5%] p=0,0220	1,691 [0,898; 3,184] p=0,1035
andere	44/265 (16,6%)	NA [NA; NA]	25/266 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,14; 3,29] p=0,0182	1,77 [1,12; 2,79] 0,0131	7,2% [1,6%; 12,9%] p=0,0124	1,636 [1,000; 2,675] p=0,0499
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [13,996; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	26/151 (17,2%)	NA [NA; NA]	14/134 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,90; 3,86] p=0,1274	1,65 [0,91; 2,97] 0,0902	6,7% [-0,9%; 14,4%] p=0,0853	1,573 [0,813; 3,045] p=0,1786
60 bis <90 ml/min	33/145 (22,8%)	NA [NA; NA]	23/167 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,98; 3,20] p=0,0807	1,60 [0,98; 2,62] 0,0584	8,4% [-0,3%; 17,2%] p=0,0584	1,528 [0,890; 2,625] p=0,1245
≥90 ml/min	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	4,45 [1,20; 16,44] p=0,0319	3,64 [1,15; 11,47] 0,0172	14,8% [2,9%; 26,7%] p=0,0150	3,261 [0,909; 11,701] p=0,0698

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	65/332 (19,6%)	NA [NA; NA]	34/336 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,40; 3,43] p=0,0007	1,94 [1,32; 2,85] 0,0005	9,5% [4,2%; 14,9%] p=0,0004	1,794 [1,183; 2,722] p=0,0060
beeinträchtigt	7/31 (22,6%)	NA [26,645; NA]	6/29 (20,7%)	NA [25,626; NA]	0,88 [0,23; 3,37] p=1,0000	0,91 [0,36; 2,31] 0,8515	-2,0% [-22,9%; 18,9%] p=0,8511	0,692 [0,207; 2,314] p=0,5506
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerz - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	58/301 (19,3%)	NA [NA; NA]	31/304 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,33; 3,43] p=0,0021	1,89 [1,26; 2,82] 0,0015	9,1% [3,5%; 14,6%] p=0,0014	1,770 [1,140; 2,746] p=0,0109
Nicht EMA-Population	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,65; 4,25] p=0,4050	1,51 [0,71; 3,23] 0,2882	7,7% [-6,3%; 21,7%] p=0,2794	1,272 [0,526; 3,076] p=0,5926
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie								
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Alle								
Alle	60/364 (16,5%)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,39; 3,53] p=0,0009	2,01 [1,33; 3,04] 0,0007	8,3% [3,5%; 13,0%] p=0,0006	1,825 [1,176; 2,832] p=0,0073
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,00; 3,70] p=0,0581	1,79 [1,01; 3,16] 0,0405	6,7% [0,2%; 13,1%] p=0,0438	1,588 [0,857; 2,946] p=0,1420
weiblich	32/176 (18,2%)	NA [NA; NA]	14/172 (8,1%)	NA [NA; NA]	2,43 [1,24; 4,77] p=0,0126	2,17 [1,20; 3,92] 0,0086	9,6% [2,6%; 16,6%] p=0,0071	2,071 [1,102; 3,893] p=0,0238
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	42/207 (20,3%)	NA [NA; NA]	14/206 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,63 [1,89; 6,95] p=<,0001	3,01 [1,70; 5,31] <,0001	13,6% [7,2%; 20,0%] p=<,0001	2,784 [1,519; 5,102] p=0,0009

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter \geq 75 Jahre	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	16/159 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,56; 2,34] p=0,8398	1,13 [0,60; 2,14] 0,7013	1,3% [-5,5%; 8,2%] p=0,7015	0,996 [0,507; 1,959] p=0,9914
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	55/334 (16,5%)	NA [NA; NA]	28/335 (8,4%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,33; 3,49] p=0,0021	1,96 [1,28; 3,01] 0,0015	8,1% [3,1%; 13,1%] p=0,0014	1,802 [1,142; 2,845] p=0,0115
andere	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	4,31 [0,49; 38,31] p=0,3765	2,89 [0,54; 15,53] 0,1878	11,2% [-4,2%; 26,6%] p=0,1534	2,466 [0,458; 13,288] p=0,2937
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	10/99 (10,1%)	NA [NA; NA]	5/99 (5,1%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,69; 6,55] p=0,2879	1,99 [0,71; 5,62] 0,1843	5,0% [-2,3%; 12,3%] p=0,1776	1,714 [0,584; 5,032] p=0,3268
andere	50/265 (18,9%)	NA [NA; NA]	25/266 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,34; 3,73] p=0,0024	2,01 [1,28; 3,16] 0,0017	9,5% [3,6%; 15,4%] p=0,0016	1,848 [1,142; 2,990] p=0,0124
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [6,899; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	7/134 (5,2%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,03; 6,07] p=0,0453	2,39 [1,05; 5,46] 0,0294	7,6% [0,8%; 14,3%] p=0,0280	2,174 [0,905; 5,226] p=0,0826
60 bis <90 ml/min	24/145 (16,6%)	NA [NA; NA]	20/167 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,75; 2,79] p=0,3571	1,36 [0,78; 2,40] 0,2785	4,4% [-3,5%; 12,2%] p=0,2744	1,205 [0,661; 2,194] p=0,5427
\geq 90 ml/min	16/61 (26,2%)	NA [NA; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	9,84 [2,22; 43,67] p=0,0012	5,44 [1,73; 17,07] 0,0007	22,5% [10,3%; 34,7%] p=0,0003	5,373 [1,539; 18,760] p=0,0084
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	55/332 (16,6%)	NA [NA; NA]	27/336 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,37; 3,64] p=0,0012	2,05 [1,32; 3,16] 0,0009	8,5% [3,5%; 13,4%] p=0,0008	1,866 [1,176; 2,961] p=0,0081

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,52; 18,79] p=0,3442	2,42 [0,60; 9,77] 0,1746	11,6% [-5,3%; 28,6%] p=0,1791	2,027 [0,473; 8,681] p=0,3409
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	46/301 (15,3%)	NA [NA; NA]	25/304 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,21; 3,42] p=0,0091	1,88 [1,18; 2,99] 0,0065	7,1% [2,0%; 12,2%] p=0,0062	1,726 [1,059; 2,814] p=0,0286
Nicht EMA-Population	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,03 [0,97; 9,49] p=0,0904	2,52 [0,93; 6,83] 0,0546	12,7% [0,4%; 25,1%] p=0,0438	2,091 [0,743; 5,889] p=0,1626
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Alle								
Alle	106/364 (29,1%)	NA [NA; NA]	62/365 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,42; 2,92] p=0,0001	1,71 [1,30; 2,25] <,0001	12,0% [6,0%; 18,0%] p=<,0001	1,661 [1,212; 2,276] p=0,0016
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	57/188 (30,3%)	NA [NA; NA]	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,42; 3,84] p=0,0010	1,90 [1,29; 2,78] 0,0007	14,5% [6,2%; 22,8%] p=0,0007	1,922 [1,233; 2,996] p=0,0039
weiblich	49/176 (27,8%)	NA [NA; NA]	31/172 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,02; 2,88] p=0,0538	1,50 [1,01; 2,21] 0,0402	9,1% [0,4%; 17,8%] p=0,0393	1,374 [0,869; 2,173] p=0,1745
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	65/207 (31,4%)	NA [NA; NA]	37/206 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,33; 3,40] p=0,0020	1,74 [1,23; 2,47] 0,0014	13,3% [5,2%; 21,4%] p=0,0012	1,767 [1,178; 2,650] p=0,0059
Alter ≥75 Jahre	41/157 (26,1%)	NA [NA; NA]	25/159 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,09; 3,37] p=0,0310	1,65 [1,06; 2,57] 0,0221	10,2% [1,5%; 19,0%] p=0,0220	1,506 [0,912; 2,488] p=0,1094

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Ethnie								
weiß	98/334 (29,3%)	NA [NA; NA]	53/335 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,51; 3,23] p=<,0001	1,82 [1,36; 2,45] <,0001	13,1% [6,9%; 19,3%] p=<,0001	1,782 [1,274; 2,494] p=0,0007
andere	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	9/30 (30,0%)	NA [9,363; NA]	1,12 [0,31; 4,06] p=1,0000	1,07 [0,49; 2,35] 0,8695	2,0% [-20,7%; 24,8%] p=0,8610	1,245 [0,453; 3,422] p=0,6716
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Region								
Nordamerika	49/99 (49,5%)	22,111 [9,166; NA]	25/99 (25,3%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,55; 5,09] p=0,0008	1,96 [1,31; 2,92] 0,0005	24,1% [10,9%; 37,3%] p=0,0004	2,023 [1,245; 3,286] p=0,0045
andere	57/265 (21,5%)	NA [NA; NA]	37/266 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,07; 2,66] p=0,0307	1,54 [1,05; 2,24] 0,0233	7,5% [1,0%; 13,9%] p=0,0227	1,428 [0,942; 2,163] p=0,0930
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [16,197; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,033; NA]	1,00 [0,02; 50,40] p=1,0000	1,00 [0,14; 7,10] 1,0000	0,0% [-65,3%; 65,3%] p=1,0000	1,000 [0,063; 15,988] p=1,0000
30 bis <60 ml/min	41/151 (27,2%)	NA [NA; NA]	23/134 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,04; 3,48] p=0,0493	1,58 [1,03; 2,44] 0,0355	10,1% [0,9%; 19,3%] p=0,0319	1,530 [0,907; 2,580] p=0,1112
60 bis <90 ml/min	50/145 (34,5%)	NA [NA; NA]	33/167 (19,8%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,21; 3,42] p=0,0098	1,68 [1,14; 2,46] 0,0068	13,7% [3,8%; 23,7%] p=0,0068	1,649 [1,052; 2,584] p=0,0292
≥90 ml/min	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,39 [0,98; 11,66] p=0,0935	2,49 [0,95; 6,55] 0,0539	12,2% [0,3%; 24,0%] p=0,0437	3,007 [1,037; 8,720] p=0,0427
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	100/332 (30,1%)	NA [NA; NA]	56/336 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,53; 3,26] p=<,0001	1,82 [1,37; 2,43] <,0001	13,6% [7,4%; 19,8%] p=<,0001	1,787 [1,286; 2,483] p=0,0005

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [27,499; NA]	0,85 [0,20; 3,64] p=1,0000	0,90 [0,33; 2,42] 0,8309	-2,1% [-21,5%; 17,3%] p=0,8304	0,700 [0,184; 2,673] p=0,6022
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	93/301 (30,9%)	NA [NA; NA]	50/304 (16,4%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,51; 3,31] p=<,0001	1,83 [1,35; 2,49] <,0001	13,7% [7,1%; 20,3%] p=<,0001	1,786 [1,264; 2,523] p=0,0010
Nicht EMA-Population	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,49; 3,49] p=0,7879	1,19 [0,63; 2,25] 0,6048	3,5% [-9,6%; 16,7%] p=0,5977	1,221 [0,507; 2,940] p=0,6566
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Dyspnoe - Subgruppe: alle								
Alle	106/364 (29,1%)	NA [NA; NA]	58/365 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,51; 3,11] p=<,0001	1,83 [1,37; 2,44] <,0001	13,2% [7,2%; 19,2%] p=<,0001	1,826 [1,325; 2,517] p=0,0002
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	59/188 (31,4%)	NA [NA; NA]	32/193 (16,6%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,39; 3,66] p=0,0009	1,89 [1,29; 2,77] 0,0006	15,0% [6,4%; 23,6%] p=0,0007	1,987 [1,287; 3,068] p=0,0019
weiblich	47/176 (26,7%)	NA [NA; NA]	26/172 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,19; 3,48] p=0,0122	1,77 [1,14; 2,73] 0,0087	11,6% [3,0%; 20,1%] p=0,0078	1,694 [1,046; 2,745] p=0,0323
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	68/207 (32,9%)	NA [NA; NA]	28/206 (13,6%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,90; 5,14] p=<,0001	2,41 [1,62; 3,57] <,0001	19,2% [11,3%; 27,1%] p=<,0001	2,465 [1,586; 3,833] p=<,0001
Alter ≥75 Jahre	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	30/159 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,80; 2,36] p=0,3131	1,28 [0,84; 1,96] 0,2527	5,3% [-3,7%; 14,3%] p=0,2496	1,239 [0,767; 2,001] p=0,3815

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Ethnie								
weiß	97/334 (29,0%)	NA [NA; NA]	55/335 (16,4%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,41; 2,98] p=0,0002	1,76 [1,31; 2,37] 0,0001	12,4% [6,1%; 18,7%] p=0,0001	1,745 [1,252; 2,431] p=0,0010
andere	9/30 (30,0%)	NA [20,205; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,36 [0,84; 13,34] p=0,1206	3,06 [0,79; 11,88] 0,0633	21,0% [-1,3%; 43,2%] p=0,0646	3,524 [0,916; 13,566] p=0,0670
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Region								
Nordamerika	36/99 (36,4%)	NA [27,630; NA]	18/99 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,33; 4,96] p=0,0070	1,99 [1,22; 3,26] 0,0046	18,0% [5,9%; 30,1%] p=0,0035	2,090 [1,185; 3,687] p=0,0109
andere	70/265 (26,4%)	NA [NA; NA]	40/266 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,31; 3,10] p=0,0017	1,76 [1,24; 2,50] 0,0013	11,4% [4,5%; 18,2%] p=0,0012	1,710 [1,158; 2,524] p=0,0069
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	26,579 [1,676; NA]	1/4 (25,0%)	NA [8,214; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,0% [0,0%; 0,0%] NA	NA [NA; NA]
30 bis <60 ml/min	29/151 (19,2%)	NA [NA; NA]	25/134 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,56; 1,87] p=1,0000	1,02 [0,63; 1,65] 0,9342	0,4% [-8,7%; 9,4%] p=0,9336	0,985 [0,575; 1,689] p=0,9573
60 bis <90 ml/min	54/145 (37,2%)	NA [31,573; NA]	27/167 (16,2%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,87; 5,62] p=<,0001	2,37 [1,56; 3,60] <,0001	21,5% [11,8%; 31,1%] p=<,0001	2,306 [1,443; 3,687] p=0,0005
≥90 ml/min	20/61 (32,8%)	NA [NA; NA]	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	6,40 [2,01; 20,31] p=0,0008	4,21 [1,71; 10,39] 0,0005	26,5% [12,6%; 40,4%] p=0,0002	4,463 [1,650; 12,072] p=0,0032
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	92/332 (27,7%)	NA [NA; NA]	54/336 (16,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,37; 2,92] p=0,0004	1,73 [1,28; 2,33] 0,0003	11,7% [5,5%; 17,9%] p=0,0002	1,710 [1,220; 2,396] p=0,0018

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	13/31 (41,9%)	29,175 [7,852; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	3,71 [1,04; 13,19] p=0,0502	2,88 [1,05; 7,88] 0,0265	27,9% [4,1%; 51,7%] p=0,0217	4,269 [1,165; 15,637] p=0,0284
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	86/301 (28,6%)	NA [NA; NA]	50/304 (16,4%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,37; 3,02] p=0,0006	1,73 [1,27; 2,35] 0,0004	12,0% [5,4%; 18,5%] p=0,0004	1,754 [1,236; 2,489] p=0,0017
Nicht EMA-Population	20/63 (31,7%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	3,39 [1,33; 8,63] p=0,0137	2,59 [1,23; 5,45] 0,0080	20,5% [5,9%; 35,1%] p=0,0058	2,704 [1,150; 6,358] p=0,0226
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Alle								
Alle	27/364 (7,4%)	NA [NA; NA]	10/365 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,35; 5,89] p=0,0065	2,69 [1,32; 5,50] 0,0044	4,6% [1,5%; 7,8%] p=0,0042	2,435 [1,174; 5,049] p=0,0168
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	4/193 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,05 [0,99; 9,38] p=0,0636	2,95 [1,02; 8,57] 0,0368	4,3% [0,2%; 8,5%] p=0,0400	2,845 [0,908; 8,915] p=0,0727
weiblich	15/176 (8,5%)	NA [NA; NA]	6/172 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,95; 6,29] p=0,0853	2,37 [0,94; 5,97] 0,0536	4,9% [-0,1%; 10,0%] p=0,0562	2,409 [0,926; 6,264] p=0,0715
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	16/207 (7,7%)	NA [NA; NA]	7/206 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,95; 5,88] p=0,0900	2,26 [0,95; 5,37] 0,0579	4,3% [-0,1%; 8,7%] p=0,0557	1,996 [0,815; 4,889] p=0,1305
Alter ≥75 Jahre	11/157 (7,0%)	NA [NA; NA]	3/159 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,86 [1,07; 13,88] p=0,0500	3,73 [1,04; 13,35] 0,0277	5,1% [0,6%; 9,6%] p=0,0275	3,466 [0,966; 12,439] p=0,0566

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Ethnie								
weiß	26/334 (7,8%)	NA [NA; NA]	8/335 (2,4%)	NA [NA; NA]	3,35 [1,50; 7,50] p=0,0028	3,19 [1,46; 6,96] 0,0019	5,3% [2,0%; 8,6%] p=0,0018	2,876 [1,296; 6,381] p=0,0094
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,05; 6,09] p=1,0000	0,53 [0,05; 6,23] 0,6071	-3,4% [-16,1%; 9,3%] p=0,6014	0,538 [0,049; 5,946] p=0,6128
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Region								
Nordamerika	14/99 (14,1%)	NA [NA; NA]	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	3,75 [1,20; 11,68] p=0,0267	3,46 [1,17; 10,26] 0,0155	10,0% [2,0%; 17,9%] p=0,0137	3,347 [1,100; 10,186] p=0,0333
andere	13/265 (4,9%)	NA [NA; NA]	6/266 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,83; 5,95] p=0,1599	2,17 [0,84; 5,66] 0,1027	2,6% [-0,5%; 5,8%] p=0,1008	1,838 [0,692; 4,880] p=0,2221
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,066; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	13/151 (8,6%)	NA [NA; NA]	1/134 (0,7%)	NA [NA; NA]	13,88 [1,89; 102,26] p=0,0016	12,89 [1,64; 101,21] 0,0011	8,3% [3,5%; 13,1%] p=0,0007	11,430 [1,488; 87,807] p=0,0192
60 bis <90 ml/min	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	7/167 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,74; 5,06] p=0,2477	1,86 [0,78; 4,43] 0,1610	3,7% [-1,7%; 9,2%] p=0,1811	1,945 [0,717; 5,280] p=0,1914
≥90 ml/min	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,38 [0,36; 52,66] p=0,5051	3,70 [0,38; 35,71] 0,2353	3,9% [-2,4%; 10,2%] p=0,2279	4,141 [0,409; 41,906] p=0,2289
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	24/332 (7,2%)	NA [NA; NA]	8/336 (2,4%)	NA [NA; NA]	3,12 [1,39; 6,98] p=0,0057	3,04 [1,36; 6,76] 0,0038	4,8% [1,6%; 8,0%] p=0,0037	2,713 [1,213; 6,067] p=0,0151

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,03; 14,41] p=1,0000	0,83 [0,19; 3,64] 0,8084	-1,2% [-10,4%; 8,0%] p=0,7960	0,894 [0,056; 14,358] p=0,9371
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Schmerzen im Oropharynx - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	22/301 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/304 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,52; 9,52] p=0,0037	3,61 [1,47; 8,85] 0,0025	5,2% [1,9%; 8,5%] p=0,0022	3,287 [1,324; 8,159] p=0,0103
Nicht EMA-Population	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,39; 5,61] p=0,8117	1,44 [0,42; 5,02] 0,5628	2,8% [-6,9%; 12,5%] p=0,5709	1,264 [0,322; 4,968] p=0,7369
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Subgruppe: Alle								
Alle	26/364 (7,1%)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,20; 5,14] p=0,0169	2,37 [1,19; 4,73] 0,0113	4,1% [0,9%; 7,3%] p=0,0108	2,210 [1,090; 4,480] p=0,0278
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,67; 4,79] p=0,3538	1,73 [0,69; 4,35] 0,2424	2,5% [-1,7%; 6,8%] p=0,2411	1,534 [0,589; 3,999] p=0,3811
weiblich	15/176 (8,5%)	NA [NA; NA]	4/172 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,90 [1,23; 12,39] p=0,0246	3,59 [1,17; 11,03] 0,0146	5,9% [1,2%; 10,5%] p=0,0127	3,408 [1,124; 10,336] p=0,0303
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	21/207 (10,1%)	NA [NA; NA]	5/206 (2,4%)	NA [NA; NA]	4,68 [1,70; 12,87] p=0,0018	4,18 [1,61; 10,83] 0,0012	7,7% [3,1%; 12,3%] p=0,0010	4,013 [1,511; 10,658] p=0,0053
Alter ≥75 Jahre	5/157 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/159 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,25; 2,81] p=1,0000	0,84 [0,26; 2,72] 0,7737	-0,6% [-4,6%; 3,4%] p=0,7715	0,737 [0,224; 2,427] p=0,6162

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Periphere Schwellung - Subgruppe: Ethnie								
weiß	25/334 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/335 (1,8%)	NA [NA; NA]	4,29 [1,74; 10,60] p=0,0008	4,06 [1,69; 9,74] 0,0006	5,6% [2,4%; 8,7%] p=0,0005	3,868 [1,583; 9,447] p=0,0030
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,03; 1,63] p=0,2040	0,21 [0,03; 1,66] 0,0894	-14,6% [-31,9%; 2,7%] p=0,0979	0,153 [0,017; 1,382] p=0,0946
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Subgruppe: Region								
Nordamerika	9/99 (9,1%)	NA [NA; NA]	7/99 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,47; 3,65] p=0,8003	1,29 [0,49; 3,36] 0,6092	2,0% [-5,6%; 9,6%] p=0,6060	1,198 [0,445; 3,228] p=0,7209
andere	17/265 (6,4%)	NA [NA; NA]	4/266 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,58 [1,51; 13,89] p=0,0057	4,26 [1,45; 12,47] 0,0035	4,9% [1,6%; 8,2%] p=0,0034	3,979 [1,337; 11,844] p=0,0131
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	11/151 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/134 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,72; 6,27] p=0,2606	2,02 [0,73; 5,56] 0,1678	3,8% [-1,5%; 9,1%] p=0,1589	1,970 [0,681; 5,699] p=0,2107
60 bis <90 ml/min	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	4/167 (2,4%)	NA [NA; NA]	3,90 [1,11; 13,71] p=0,0517	3,64 [1,05; 12,60] 0,0277	5,4% [0,6%; 10,2%] p=0,0282	3,204 [0,992; 10,348] p=0,0516
≥90 ml/min	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,36; 10,49] p=0,6883	1,91 [0,40; 9,03] 0,4097	3,4% [-5,0%; 11,8%] p=0,4249	1,643 [0,292; 9,252] p=0,5734
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	26/332 (7,8%)	NA [NA; NA]	10/336 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,33; 5,95] p=0,0075	2,66 [1,30; 5,44] 0,0049	4,9% [1,5%; 8,3%] p=0,0048	2,477 [1,192; 5,149] p=0,0151

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinorrhoe - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	22/301 (7,3%)	NA [NA; NA]	9/304 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,10; 5,44] p=0,0371	2,34 [1,08; 5,05] 0,0246	4,0% [0,5%; 7,5%] p=0,0235	2,253 [1,035; 4,903] p=0,0407
Nicht EMA-Population	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,31; 12,77] p=0,7915	1,93 [0,30; 12,56] 0,4845	2,8% [-4,5%; 10,1%] p=0,4576	1,352 [0,234; 7,828] p=0,7361
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Alle								
Alle	11/364 (3,0%)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5%)	NA [NA; NA]	5,72 [1,25; 26,22] p=0,0206	5,46 [1,24; 24,01] 0,0114	2,5% [0,6%; 4,4%] p=0,0111	5,436 [1,204; 24,547] p=0,0277
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Ethnie								
weiß	11/334 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/335 (0,3%)	NA [NA; NA]	11,25 [1,44; 87,88] p=0,0061	10,68 [1,43; 79,61] 0,0037	3,0% [1,0%; 5,0%] p=0,0035	11,054 [1,426; 85,659] p=0,0215

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Region								
Nordamerika	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	2/99 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,10 [0,62; 15,56] p=0,2780	2,98 [0,63; 14,24] 0,1495	4,1% [-1,4%; 9,5%] p=0,1473	2,950 [0,594; 14,651] p=0,1858
andere	5/265 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/266 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	10/332 (3,0%)	NA [NA; NA]	2/336 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,33 [1,15; 24,65] p=0,0315	5,22 [1,14; 23,80] 0,0167	2,5% [0,4%; 4,5%] p=0,0170	5,124 [1,122; 23,399] p=0,0350
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rachenreizung - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	9/301 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/304 (0,3%)	NA [NA; NA]	8,17 [1,06; 63,29] p=0,0277	7,80 [1,09; 55,85] 0,0150	2,5% [0,5%; 4,5%] p=0,0141	8,436 [1,067; 66,662] p=0,0432

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,17; 35,20] p=0,9365	2,11 [0,25; 17,72] 0,4991	1,9% [-3,4%; 7,2%] p=0,4879	1,869 [0,167; 20,919] p=0,6119
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: Alle								
Alle	11/364 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3%)	NA [NA; NA]	11,25 [1,46; 86,77] p=0,0057	10,77 [1,44; 80,47] 0,0034	2,7% [0,9%; 4,6%] p=0,0034	10,048 [1,295; 77,964] p=0,0273
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	9/334 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/335 (0,3%)	NA [NA; NA]	9,04 [1,14; 71,97] p=0,0227	8,60 [1,12; 66,16] 0,0120	2,3% [0,5%; 4,2%] p=0,0116	7,704 [0,968; 61,314] p=0,0537
andere	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	10/332 (3,0%)	NA [NA; NA]	0/336 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,04; 12,61] p=1,0000	0,67 [0,02; 18,06] 0,8084	-1,2% [-10,4%; 8,0%] p=0,7960	0,000 [0,000;] p=0,9990
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Giemen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert								
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: Alle								
Alle	86/364 (23,6%)	NA [NA; NA]	60/365 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,58 [1,09; 2,29] p=0,0195	1,43 [1,07; 1,93] 0,0153	7,2% [1,4%; 12,9%] p=0,0147	1,432 [1,028; 1,994] p=0,0335
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,20; 3,74] p=0,0132	1,84 [1,15; 2,96] 0,0092	9,8% [2,5%; 17,2%] p=0,0088	1,794 [1,063; 3,027] p=0,0285
weiblich	45/176 (25,6%)	NA [NA; NA]	38/172 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,75; 2,04] p=0,4726	1,18 [0,81; 1,72] 0,3991	3,9% [-5,1%; 12,9%] p=0,3941	1,186 [0,768; 1,832] p=0,4419
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	46/207 (22,2%)	NA [NA; NA]	33/206 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,91; 2,50] p=0,1389	1,38 [0,93; 2,06] 0,1089	6,2% [-1,3%; 13,6%] p=0,1060	1,380 [0,881; 2,160] p=0,1594
Alter ≥75 Jahre	40/157 (25,5%)	NA [NA; NA]	27/159 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,96; 2,87] p=0,0880	1,50 [0,97; 2,32] 0,0660	8,5% [-0,5%; 17,5%] p=0,0650	1,497 [0,916; 2,445] p=0,1073
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: Ethnie								
weiß	83/334 (24,9%)	NA [NA; NA]	54/335 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,18; 2,56] p=0,0066	1,54 [1,14; 2,09] 0,0051	8,7% [2,7%; 14,7%] p=0,0047	1,561 [1,106; 2,203] p=0,0113
andere	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [37,651; NA]	0,53 [0,13; 2,07] p=0,5113	0,55 [0,18; 1,74] 0,3116	-10,9% [-33,3%; 11,6%] p=0,3421	0,550 [0,125; 2,421] p=0,4290
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: Region								
Nordamerika	29/99 (29,3%)	NA [NA; NA]	18/99 (18,2%)	NA [37,651; NA]	1,90 [0,96; 3,75] p=0,0925	1,60 [0,97; 2,66] 0,0652	11,0% [-0,5%; 22,6%] p=0,0614	1,701 [0,943; 3,069] p=0,0777

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	57/265 (21,5%)	NA [NA; NA]	42/266 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,94; 2,27] p=0,1141	1,36 [0,95; 1,95] 0,0913	5,7% [-0,9%; 12,3%] p=0,0901	1,320 [0,885; 1,970] p=0,1734
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	34,300 [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,610; NA]	0,00 [;] p=1,0000	0,00 [;] 0,3173	-33,3% [-86,7%; 20,0%] p=0,2207	0,000 [0,000;] p=0,9990
30 bis <60 ml/min	38/151 (25,2%)	NA [NA; NA]	24/134 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,89; 2,86] p=0,1524	1,43 [0,91; 2,26] 0,1160	7,6% [-1,8%; 17,0%] p=0,1122	1,656 [0,972; 2,822] p=0,0635
60 bis <90 ml/min	30/145 (20,7%)	NA [NA; NA]	26/167 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,80; 2,67] p=0,2841	1,35 [0,84; 2,15] 0,2222	5,3% [-3,2%; 13,8%] p=0,2181	1,321 [0,768; 2,272] p=0,3138
≥90 ml/min	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,70 [1,04; 7,01] p=0,0738	2,10 [1,01; 4,39] 0,0461	15,6% [1,2%; 30,0%] p=0,0343	1,867 [0,827; 4,216] p=0,1331
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	80/332 (24,1%)	NA [NA; NA]	56/336 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,59 [1,08; 2,33] p=0,0237	1,44 [1,06; 1,95] 0,0186	7,3% [1,3%; 13,4%] p=0,0176	1,417 [1,005; 1,996] p=0,0465
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,40; 6,53] p=0,7301	1,51 [0,47; 4,82] 0,4796	6,9% [-13,1%; 26,9%] p=0,4977	1,572 [0,416; 5,941] p=0,5050
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetit vermindert - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	74/301 (24,6%)	NA [NA; NA]	51/304 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,09; 2,45] p=0,0217	1,47 [1,07; 2,01] 0,0168	7,8% [1,5%; 14,2%] p=0,0159	1,479 [1,033; 2,117] p=0,0325
Nicht EMA-Population	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,56; 3,77] p=0,6053	1,38 [0,60; 3,17] 0,4494	5,3% [-8,3%; 18,9%] p=0,4449	1,297 [0,527; 3,196] p=0,5714

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie								
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Alle								
Alle	51/364 (14,0%)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,23; 3,37] p=0,0071	1,81 [1,19; 2,77] 0,0051	6,3% [1,9%; 10,6%] p=0,0048	1,692 [1,064; 2,691] p=0,0263
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	33/188 (17,6%)	NA [NA; NA]	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,20; 4,26] p=0,0143	1,97 [1,16; 3,34] 0,0097	8,8% [2,1%; 15,5%] p=0,0102	1,974 [1,091; 3,571] p=0,0246
weiblich	18/176 (10,2%)	NA [NA; NA]	11/172 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,75; 3,87] p=0,2892	1,58 [0,77; 3,26] 0,2090	3,7% [-1,9%; 9,2%] p=0,1972	1,408 [0,656; 3,023] p=0,3795
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	36/207 (17,4%)	NA [NA; NA]	15/206 (7,3%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,50; 5,74] p=0,0019	2,37 [1,37; 4,10] 0,0013	10,0% [4,0%; 16,1%] p=0,0010	2,351 [1,284; 4,304] p=0,0056
Alter ≥75 Jahre	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	13/159 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,53; 2,62] p=0,8334	1,16 [0,58; 2,32] 0,6817	1,3% [-4,8%; 7,4%] p=0,6785	0,968 [0,458; 2,049] p=0,9328
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	43/334 (12,9%)	NA [NA; NA]	22/335 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,20; 3,63] p=0,0118	1,88 [1,17; 3,03] 0,0084	5,9% [1,6%; 10,3%] p=0,0078	1,757 [1,047; 2,947] p=0,0328
andere	8/30 (26,7%)	NA [26,480; NA]	6/30 (20,0%)	NA [9,528; NA]	2,28 [0,55; 9,47] p=0,3945	1,62 [0,75; 3,47] 0,2320	13,0% [-8,1%; 34,2%] p=0,2263	1,767 [0,480; 6,505] p=0,3922
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	29/99 (29,3%)	NA [NA; NA]	16/99 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,08; 4,35] p=0,0435	1,79 [1,05; 3,06] 0,0295	12,9% [1,5%; 24,3%] p=0,0264	1,652 [0,892; 3,062] p=0,1105

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	22/265 (8,3%)	NA [NA; NA]	12/266 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,93; 3,95] p=0,1090	1,84 [0,93; 3,63] 0,0762	3,8% [-0,4%; 7,9%] p=0,0748	1,745 [0,863; 3,528] p=0,1212
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [1,051; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	21/151 (13,9%)	NA [NA; NA]	11/134 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,89; 4,77] p=0,1335	1,75 [0,91; 3,35] 0,0909	6,0% [-0,7%; 12,7%] p=0,0809	1,476 [0,700; 3,112] p=0,3059
60 bis <90 ml/min	17/145 (11,7%)	NA [NA; NA]	15/167 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,58; 2,71] p=0,6931	1,21 [0,65; 2,25] 0,5568	2,0% [-4,7%; 8,6%] p=0,5588	0,967 [0,468; 1,997] p=0,9271
≥90 ml/min	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	5,41 [1,13; 25,99] p=0,0306	4,23 [1,12; 15,95] 0,0168	13,9% [2,7%; 25,0%] p=0,0147	4,604 [1,009; 21,015] p=0,0487
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	44/332 (13,3%)	NA [NA; NA]	27/336 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,08; 3,08] p=0,0317	1,66 [1,07; 2,57] 0,0233	5,3% [0,7%; 9,8%] p=0,0224	1,582 [0,977; 2,562] p=0,0623
beeinträchtigt	7/31 (22,6%)	NA [26,480; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	4,83 [0,64; 36,71] p=0,2328	4,07 [0,61; 27,01] 0,1117	13,9% [-2,6%; 30,5%] p=0,0980	2,398 [0,228; 25,229] p=0,4664
Jegliche UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hyperglykämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	42/301 (14,0%)	NA [NA; NA]	25/304 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,05; 3,06] p=0,0437	1,64 [1,04; 2,60] 0,0323	5,4% [0,5%; 10,3%] p=0,0312	1,495 [0,908; 2,462] p=0,1138
Nicht EMA-Population	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	8,04 [1,19; 54,33] p=0,0460	3,49 [1,15; 10,64] 0,0213	11,2% [2,1%; 20,3%] p=0,0156	3,473 [0,908; 13,284] p=0,0689

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose								
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Alle								
Alle	19/364 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,91 [1,44; 10,57] p=0,0059	3,79 [1,43; 10,06] 0,0038	3,8% [1,3%; 6,4%] p=0,0036	3,497 [1,304; 9,380] p=0,0129
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	5,88 [0,63; 55,03] p=0,2019	5,88 [0,56; 62,24] 0,0931	2,2% [-0,3%; 4,6%] p=0,0876	4,963 [0,574; 42,908] p=0,1455
weiblich	14/176 (8,0%)	NA [NA; NA]	4/172 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,13; 10,37] p=0,0305	3,25 [1,15; 9,19] 0,0180	5,7% [1,0%; 10,4%] p=0,0183	3,124 [1,020; 9,573] p=0,0462
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/206 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,89; 8,92] p=0,1109	2,75 [0,89; 8,56] 0,0654	3,4% [-0,2%; 7,0%] p=0,0655	2,609 [0,830; 8,206] p=0,1009
Alter ≥75 Jahre	8/157 (5,1%)	NA [NA; NA]	1/159 (0,6%)	NA [NA; NA]	8,45 [1,03; 69,23] p=0,0377	7,89 [1,01; 61,64] 0,0188	4,4% [0,8%; 8,0%] p=0,0174	6,997 [0,873; 56,080] p=0,0669
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Ethnie								
weiß	18/334 (5,4%)	NA [NA; NA]	4/335 (1,2%)	NA [NA; NA]	4,66 [1,55; 13,96] p=0,0042	4,49 [1,52; 13,28] 0,0027	4,1% [1,5%; 6,8%] p=0,0024	4,120 [1,391; 12,199] p=0,0106
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,07; 9,94] p=1,0000	0,83 [0,09; 7,57] 0,8711	-0,8% [-12,5%; 10,8%] p=0,8871	0,791 [0,046; 13,597] p=0,8714
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Region								
Nordamerika	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	15/265 (5,7%)	NA [NA; NA]	5/266 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,09 [1,11; 8,58] p=0,0375	3,00 [1,10; 8,15] 0,0226	3,8% [0,5%; 7,0%] p=0,0225	2,782 [1,010; 7,665] p=0,0478
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	4/151 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/134 (0,7%)	NA [NA; NA]	3,32 [0,38; 28,85] p=0,4828	3,32 [0,39; 28,27] 0,2431	1,8% [-1,2%; 4,8%] p=0,2278	3,124 [0,349; 27,978] p=0,3085
60 bis <90 ml/min	10/145 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/167 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,88 [1,05; 14,41] p=0,0582	3,72 [1,02; 13,49] 0,0311	5,0% [0,4%; 9,7%] p=0,0345	3,231 [0,886; 11,784] p=0,0756
≥90 ml/min	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,52 [0,62; 49,16] p=0,2119	5,14 [0,60; 44,07] 0,0979	6,9% [-1,0%; 14,8%] p=0,0888	4,460 [0,502; 39,617] p=0,1797
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	17/332 (5,1%)	NA [NA; NA]	5/336 (1,5%)	NA [NA; NA]	3,53 [1,28; 9,71] p=0,0150	3,42 [1,27; 9,18] 0,0092	3,6% [0,9%; 6,3%] p=0,0090	3,092 [1,138; 8,396] p=0,0268
beeinträchtigt	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Hyperhidrose - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	15/301 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/304 (1,3%)	NA [NA; NA]	3,75 [1,25; 11,25] p=0,0176	3,65 [1,25; 10,63] 0,0105	3,6% [0,8%; 6,5%] p=0,0109	3,533 [1,169; 10,682] p=0,0254
Nicht EMA-Population	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,35 [0,42; 44,59] p=0,4111	4,14 [0,39; 44,50] 0,1982	4,7% [-2,1%; 11,5%] p=0,1769	3,438 [0,379; 31,226] p=0,2727

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt								
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Alle								
Alle	105/364 (28,8%)	NA [NA; NA]	65/365 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,31; 2,62] p=0,0006	1,62 [1,23; 2,13] 0,0004	11,0% [4,9%; 17,1%] p=0,0004	1,543 [1,130; 2,105] p=0,0063
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	53/188 (28,2%)	NA [NA; NA]	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,23; 3,33] p=0,0067	1,76 [1,17; 2,63] 0,0048	12,0% [3,7%; 20,4%] p=0,0047	1,675 [1,072; 2,617] p=0,0234
weiblich	52/176 (29,5%)	NA [NA; NA]	34/172 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,02; 2,77] p=0,0511	1,49 [1,01; 2,18] 0,0386	9,6% [0,6%; 18,7%] p=0,0376	1,426 [0,923; 2,205] p=0,1101
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	57/207 (27,5%)	NA [NA; NA]	37/206 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,08; 2,75] p=0,0273	1,53 [1,06; 2,22] 0,0205	9,6% [1,5%; 17,7%] p=0,0201	1,419 [0,937; 2,150] p=0,0987
Alter ≥75 Jahre	48/157 (30,6%)	NA [NA; NA]	28/159 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,20; 3,43] p=0,0102	1,73 [1,14; 2,61] 0,0072	12,9% [3,5%; 22,3%] p=0,0073	1,711 [1,071; 2,734] p=0,0246
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Ethnie								
weiß	102/334 (30,5%)	NA [NA; NA]	59/335 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,41; 2,91] p=0,0001	1,72 [1,30; 2,29] 0,0001	12,8% [6,3%; 19,2%] p=0,0001	1,660 [1,202; 2,293] p=0,0021
andere	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [24,641; NA]	0,20 [0,03; 1,19] p=0,1589	0,26 [0,05; 1,25] 0,0738	-17,9% [-36,3%; 0,5%] p=0,0563	0,406 [0,091; 1,817] p=0,2386
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Region								
Nordamerika	30/99 (30,3%)	NA [NA; NA]	16/99 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,11; 4,27] p=0,0291	1,87 [1,08; 3,24] 0,0195	14,0% [2,2%; 25,8%] p=0,0202	1,744 [0,946; 3,213] p=0,0747

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	75/265 (28,3%)	NA [NA; NA]	49/266 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,16; 2,62] p=0,0093	1,54 [1,12; 2,11] 0,0071	9,9% [2,7%; 17,1%] p=0,0068	1,476 [1,029; 2,119] p=0,0346
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [2,004; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	48/151 (31,8%)	NA [NA; NA]	29/134 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,97; 2,82] p=0,0827	1,45 [0,97; 2,17] 0,0626	9,8% [-0,5%; 20,0%] p=0,0617	1,347 [0,847; 2,143] p=0,2077
60 bis <90 ml/min	39/145 (26,9%)	NA [NA; NA]	22/167 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,30; 4,16] p=0,0056	2,02 [1,23; 3,32] 0,0036	13,4% [4,3%; 22,5%] p=0,0038	1,890 [1,109; 3,221] p=0,0192
≥90 ml/min	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,56; 2,91] p=0,7226	1,20 [0,65; 2,22] 0,5735	4,7% [-11,4%; 20,8%] p=0,5684	1,133 [0,551; 2,331] p=0,7342
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	99/332 (29,8%)	NA [NA; NA]	59/336 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,38; 2,86] p=0,0003	1,70 [1,28; 2,27] 0,0002	12,2% [5,8%; 18,6%] p=0,0002	1,624 [1,175; 2,244] p=0,0033
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,25; 3,16] p=1,0000	0,91 [0,36; 2,30] 0,8495	-2,0% [-24,1%; 20,1%] p=0,8592	0,779 [0,219; 2,763] p=0,6987
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erniedrigt - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	90/301 (29,9%)	NA [NA; NA]	56/304 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,31; 2,80] p=0,0009	1,65 [1,23; 2,21] 0,0007	11,9% [5,1%; 18,7%] p=0,0006	1,637 [1,170; 2,291] p=0,0040
Nicht EMA-Population	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,74; 4,69] p=0,2727	1,68 [0,76; 3,70] 0,1861	9,7% [-4,5%; 23,8%] p=0,1806	1,305 [0,541; 3,147] p=0,5533

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht								
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: Alle								
Alle	26/364 (7,1%)	NA [NA; NA]	7/365 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,98 [1,70; 9,32] p=0,0010	3,70 [1,63; 8,40] 0,0007	5,2% [2,2%; 8,2%] p=0,0006	3,036 [1,315; 7,010] p=0,0093
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	4/193 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,08 [1,31; 12,65] p=0,0163	3,65 [1,26; 10,58] 0,0095	5,7% [1,4%; 10,0%] p=0,0097	2,891 [0,952; 8,778] p=0,0611
weiblich	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/172 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,40 [0,99; 11,71] p=0,0567	3,36 [1,03; 11,02] 0,0319	4,6% [0,3%; 8,8%] p=0,0350	3,103 [0,859; 11,212] p=0,0841
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	15/207 (7,2%)	NA [NA; NA]	5/206 (2,4%)	NA [NA; NA]	3,11 [1,11; 8,68] p=0,0388	2,98 [1,10; 8,10] 0,0235	4,8% [0,7%; 8,9%] p=0,0222	2,370 [0,859; 6,542] p=0,0957
Alter ≥75 Jahre	11/157 (7,0%)	NA [NA; NA]	2/159 (1,3%)	NA [NA; NA]	6,47 [1,35; 30,96] p=0,0175	5,49 [1,26; 23,90] 0,0094	5,7% [1,4%; 9,9%] p=0,0091	4,728 [1,045; 21,385] p=0,0437
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: Ethnie								
weiß	24/334 (7,2%)	NA [NA; NA]	7/335 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,54 [1,49; 8,40] p=0,0038	3,28 [1,44; 7,49] 0,0025	4,9% [1,7%; 8,0%] p=0,0023	2,677 [1,150; 6,230] p=0,0224
andere	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: Region								
Nordamerika	13/99 (13,1%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	4,85 [1,33; 17,68] p=0,0172	4,31 [1,26; 14,72] 0,0097	10,0% [2,6%; 17,5%] p=0,0082	3,721 [1,058; 13,092] p=0,0406

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	13/265 (4,9%)	NA [NA; NA]	4/266 (1,5%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,09; 10,52] p=0,0457	3,24 [1,07; 9,79] 0,0267	3,4% [0,4%; 6,3%] p=0,0261	2,532 [0,823; 7,792] p=0,1052
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [23,556; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	7/151 (4,6%)	NA [NA; NA]	1/134 (0,7%)	NA [NA; NA]	6,88 [0,82; 58,03] p=0,0876	6,39 [0,80; 50,87] 0,0431	4,0% [0,3%; 7,7%] p=0,0334	5,080 [0,618; 41,767] p=0,1305
60 bis <90 ml/min	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/167 (2,4%)	NA [NA; NA]	3,10 [0,99; 9,73] p=0,0760	2,95 [0,96; 9,10] 0,0443	5,1% [0,1%; 10,2%] p=0,0476	2,303 [0,733; 7,237] p=0,1531
≥90 ml/min	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,31; 12,12] p=0,7989	1,76 [0,35; 8,84] 0,4952	2,9% [-4,9%; 10,7%] p=0,4679	1,262 [0,237; 6,736] p=0,7850
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	24/332 (7,2%)	NA [NA; NA]	6/336 (1,8%)	NA [NA; NA]	4,31 [1,73; 10,73] p=0,0011	4,03 [1,66; 9,79] 0,0007	5,4% [2,3%; 8,5%] p=0,0007	3,215 [1,311; 7,888] p=0,0107
beeinträchtigt	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [34,037; NA]	1,17 [0,08; 17,17] p=1,0000	1,13 [0,12; 10,39] 0,9160	0,6% [-9,9%; 11,1%] p=0,9099	1,310 [0,113; 15,211] p=0,8293
Jegliche UE - Untersuchungen - Gewicht erhöht - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	20/301 (6,6%)	NA [NA; NA]	4/304 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,70 [1,89; 17,21] p=0,0009	5,14 [1,78; 14,85] 0,0006	5,4% [2,3%; 8,4%] p=0,0006	4,250 [1,448; 12,475] p=0,0085
Nicht EMA-Population	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,47; 8,04] p=0,5628	1,92 [0,47; 7,80] 0,3526	4,5% [-4,9%; 13,9%] p=0,3485	1,190 [0,283; 5,010] p=0,8121

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie								
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alle								
Alle	54/364 (14,8%)	NA [NA; NA]	27/365 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,33; 3,51] p=0,0022	1,99 [1,29; 3,09] 0,0016	7,4% [2,9%; 12,0%] p=0,0014	1,755 [1,103; 2,794] p=0,0177
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,90; 3,92] p=0,1238	1,79 [0,91; 3,52] 0,0862	5,0% [-0,7%; 10,7%] p=0,0882	1,536 [0,751; 3,142] p=0,2396
weiblich	33/176 (18,8%)	NA [NA; NA]	15/172 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,28; 4,85] p=0,0082	2,18 [1,24; 3,83] 0,0056	10,3% [3,1%; 17,4%] p=0,0048	1,973 [1,064; 3,659] p=0,0310
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	32/207 (15,5%)	NA [NA; NA]	15/206 (7,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,21; 4,39] p=0,0139	2,12 [1,18; 3,80] 0,0095	8,2% [2,1%; 14,3%] p=0,0087	1,909 [1,031; 3,535] p=0,0397
Alter ≥75 Jahre	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	12/159 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,94; 4,16] p=0,0972	1,84 [0,95; 3,57] 0,0669	6,4% [-0,4%; 13,2%] p=0,0654	1,565 [0,770; 3,181] p=0,2160
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	45/334 (13,5%)	NA [NA; NA]	25/335 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,12; 3,14] p=0,0206	1,75 [1,11; 2,78] 0,0151	5,8% [1,1%; 10,4%] p=0,0146	1,512 [0,923; 2,476] p=0,1003
andere	9/30 (30,0%)	NA [20,797; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	5,60 [1,09; 28,77] p=0,0563	4,61 [1,02; 20,79] 0,0279	25,7% [5,0%; 46,3%] p=0,0147	4,654 [0,956; 22,667] p=0,0569
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	16/99 (16,2%)	NA [NA; NA]	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,62; 3,09] p=0,5555	1,33 [0,66; 2,66] 0,4290	4,0% [-5,8%; 13,7%] p=0,4252	1,145 [0,538; 2,439] p=0,7255

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	38/265 (14,3%)	NA [NA; NA]	15/266 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,49; 5,15] p=0,0013	2,53 [1,43; 4,48] 0,0009	8,7% [3,6%; 13,8%] p=0,0008	2,245 [1,232; 4,091] p=0,0083
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Nierenfunktion (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	22/151 (14,6%)	NA [NA; NA]	10/134 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,01; 5,17] p=0,0703	2,01 [1,00; 4,04] 0,0474	7,4% [0,4%; 14,4%] p=0,0385	1,684 [0,789; 3,594] p=0,1778
60 bis <90 ml/min	22/145 (15,2%)	NA [NA; NA]	12/167 (7,2%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,07; 4,64] p=0,0427	2,08 [1,06; 4,05] 0,0275	8,0% [0,7%; 15,2%] p=0,0316	1,918 [0,936; 3,932] p=0,0753
≥90 ml/min	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	5/60 (8,3%)	NA [34,957; NA]	1,75 [0,56; 5,43] p=0,4830	1,68 [0,58; 4,87] 0,3265	6,1% [-6,0%; 18,2%] p=0,3239	1,188 [0,384; 3,672] p=0,7648
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	53/332 (16,0%)	NA [NA; NA]	25/336 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,42; 3,87] p=0,0010	2,15 [1,36; 3,38] 0,0007	8,5% [3,6%; 13,3%] p=0,0006	1,870 [1,159; 3,018] p=0,0104
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,03; 4,96] p=0,9333	0,37 [0,02; 7,59] 0,5019	-4,1% [-15,2%; 7,0%] p=0,4669	0,000 [0,000;] p=0,9985
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	44/301 (14,6%)	NA [NA; NA]	21/304 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,33; 3,99] p=0,0032	2,12 [1,29; 3,48] 0,0023	7,7% [2,8%; 12,7%] p=0,0021	1,883 [1,115; 3,179] p=0,0180
Nicht EMA-Population	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,68; 6,91] p=0,3066	1,94 [0,70; 5,34] 0,1968	8,0% [-3,6%; 19,5%] p=0,1767	1,844 [0,604; 5,628] p=0,2824

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt								
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: Alle								
Alle	72/364 (19,8%)	NA [NA; NA]	72/365 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,69; 1,44] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,34] 0,9991	0,0% [-5,7%; 5,8%] p=0,9991	0,700 [0,504; 0,973] p=0,0335
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	46/193 (23,8%)	NA [36,107; NA]	0,72 [0,44; 1,19] p=0,2521	0,77 [0,52; 1,15] 0,2041	-5,3% [-13,5%; 2,8%] p=0,2019	0,535 [0,341; 0,837] p=0,0062
weiblich	38/176 (21,6%)	NA [NA; NA]	26/172 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,87; 2,58] p=0,1850	1,39 [0,89; 2,17] 0,1440	6,1% [-2,1%; 14,4%] p=0,1456	1,028 [0,621; 1,702] p=0,9149
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	48/207 (23,2%)	NA [NA; NA]	49/206 (23,8%)	NA [36,107; NA]	0,97 [0,62; 1,53] p=0,9916	0,98 [0,69; 1,38] 0,8996	-0,5% [-8,7%; 7,6%] p=0,8992	0,656 [0,439; 0,979] p=0,0389
Alter ≥75 Jahre	24/157 (15,3%)	NA [NA; NA]	23/159 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,57; 1,96] p=0,9869	1,05 [0,62; 1,78] 0,8616	0,7% [-7,2%; 8,6%] p=0,8617	0,801 [0,451; 1,423] p=0,4491
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: Ethnie								
weiß	67/334 (20,1%)	NA [NA; NA]	68/335 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9940	0,98 [0,73; 1,33] 0,9170	-0,3% [-6,4%; 5,7%] p=0,9168	0,680 [0,484; 0,957] p=0,0269
andere	5/30 (16,7%)	NA [30,850; NA]	4/30 (13,3%)	NA [31,441; NA]	2,06 [0,38; 11,32] p=0,6901	1,86 [0,39; 8,88] 0,4325	7,7% [-9,9%; 25,4%] p=0,3902	0,775 [0,150; 4,009] p=0,7613
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: Region								
Nordamerika	14/99 (14,1%)	NA [NA; NA]	16/99 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,38; 1,84] p=0,8177	0,87 [0,45; 1,67] 0,6684	-2,2% [-12,1%; 7,7%] p=0,6663	0,623 [0,302; 1,285] p=0,2002

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	58/265 (21,9%)	NA [NA; NA]	56/266 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,69; 1,59] p=0,9011	1,04 [0,75; 1,44] 0,8180	0,8% [-6,1%; 7,8%] p=0,8178	0,722 [0,499; 1,044] p=0,0834
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,099; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	23/151 (15,2%)	NA [NA; NA]	22/134 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,75] p=0,9262	0,93 [0,54; 1,60] 0,8001	-1,1% [-9,5%; 7,3%] p=0,7975	0,602 [0,333; 1,088] p=0,0927
60 bis <90 ml/min	37/145 (25,5%)	NA [NA; NA]	40/167 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,64; 1,83] p=0,8872	1,06 [0,71; 1,57] 0,7841	1,4% [-8,3%; 11,0%] p=0,7822	0,786 [0,497; 1,244] p=0,3040
≥90 ml/min	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	10/60 (16,7%)	36,107 [33,380; NA]	1,07 [0,40; 2,82] p=1,0000	1,05 [0,47; 2,36] 0,8970	0,9% [-12,8%; 14,6%] p=0,8966	0,492 [0,188; 1,293] p=0,1502
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	66/332 (19,9%)	NA [NA; NA]	67/336 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,68; 1,45] p=1,0000	0,99 [0,73; 1,34] 0,9606	-0,2% [-6,2%; 5,9%] p=0,9605	0,690 [0,490; 0,971] p=0,0334
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [21,092; NA]	5/29 (17,2%)	NA [16,624; NA]	1,38 [0,38; 5,01] p=0,8600	1,32 [0,46; 3,76] 0,6120	5,6% [-16,3%; 27,4%] p=0,6170	0,736 [0,191; 2,831] p=0,6554
Jegliche UE - Augenerkrankungen - Katarakt - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	52/301 (17,3%)	NA [NA; NA]	56/304 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,61; 1,40] p=0,7949	0,94 [0,67; 1,32] 0,7142	-1,1% [-7,3%; 5,0%] p=0,7136	0,700 [0,478; 1,023] p=0,0655
Nicht EMA-Population	20/63 (31,7%)	NA [40,706; NA]	16/61 (26,2%)	NA [27,992; NA]	1,31 [0,58; 2,96] p=0,6666	1,20 [0,68; 2,12] 0,5270	5,3% [-10,6%; 21,2%] p=0,5161	0,700 [0,344; 1,426] p=0,3261

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten n mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen								
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: Alle								
Alle	6/364 (1,6%)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,32] p=0,2289	0,50 [0,19; 1,31] 0,1500	-1,7% [-3,9%; 0,6%] p=0,1474	0,348 [0,129; 0,938] p=0,0370
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,11; 1,64] p=0,3298	0,43 [0,12; 1,60] 0,1944	-2,1% [-5,3%; 1,1%] p=0,1964	0,305 [0,078; 1,193] p=0,0879
weiblich	3/176 (1,7%)	NA [NA; NA]	5/172 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,15; 2,58] p=0,7570	0,62 [0,16; 2,49] 0,5022	-1,1% [-4,3%; 2,1%] p=0,5055	0,426 [0,097; 1,865] p=0,2573
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	4/206 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,09; 2,70] p=0,6786	0,50 [0,09; 2,70] 0,4073	-1,0% [-3,3%; 1,3%] p=0,4061	0,311 [0,055; 1,758] p=0,1865
Alter ≥75 Jahre	4/157 (2,5%)	NA [NA; NA]	8/159 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,14; 1,65] p=0,3778	0,50 [0,15; 1,62] 0,2391	-2,5% [-6,7%; 1,6%] p=0,2345	0,368 [0,110; 1,232] p=0,1049
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	6/334 (1,8%)	NA [NA; NA]	10/335 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,65] p=0,4479	0,60 [0,22; 1,62] 0,3109	-1,2% [-3,5%; 1,1%] p=0,3085	0,417 [0,150; 1,164] p=0,0949
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	1/99 (1,0%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,10] p=0,5946	0,32 [0,03; 3,02] 0,2968	-2,1% [-6,0%; 1,8%] p=0,2927	0,254 [0,026; 2,461] p=0,2368

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	5/265 (1,9%)	NA [NA; NA]	9/266 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,18; 1,66] p=0,4242	0,56 [0,19; 1,64] 0,2835	-1,5% [-4,2%; 1,2%] p=0,2808	0,378 [0,125; 1,144] p=0,0851
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	6/332 (1,8%)	NA [NA; NA]	9/336 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,23; 1,89] p=0,6069	0,67 [0,24; 1,85] 0,4362	-0,9% [-3,1%; 1,3%] p=0,4336	0,451 [0,158; 1,284] p=0,1358
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Verletzung - Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Verletzung der Gliedmaßen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	6/301 (2,0%)	NA [NA; NA]	11/304 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,46] p=0,3181	0,54 [0,21; 1,44] 0,2133	-1,7% [-4,3%; 1,0%] p=0,2131	0,377 [0,137; 1,038] p=0,0591
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten n mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern								
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Alle								
Alle	25/364 (6,9%)	NA [NA; NA]	42/365 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,34; 0,95] p=0,0411	0,60 [0,37; 0,96] 0,0306	-4,6% [-8,8%; -0,4%] p=0,0300	0,497 [0,302; 0,818] p=0,0060
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,41; 1,55] p=0,6257	0,82 [0,45; 1,48] 0,5128	-2,1% [-8,3%; 4,1%] p=0,5096	0,671 [0,361; 1,249] p=0,2079
weiblich	7/176 (4,0%)	NA [NA; NA]	19/172 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,13; 0,80] p=0,0180	0,36 [0,16; 0,82] 0,0110	-7,1% [-12,6%; -1,7%] p=0,0106	0,324 [0,135; 0,775] p=0,0113
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	23/206 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,14; 0,72] p=0,0073	0,35 [0,16; 0,75] 0,0046	-7,3% [-12,3%; -2,3%] p=0,0043	0,269 [0,120; 0,602] p=0,0014
Alter ≥75 Jahre	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	19/159 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,45; 1,79] p=0,8944	0,91 [0,49; 1,69] 0,7570	-1,1% [-8,1%; 5,9%] p=0,7564	0,801 [0,415; 1,547] p=0,5091
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Ethnie								
weiß	23/334 (6,9%)	NA [NA; NA]	38/335 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,34; 1,01] p=0,0688	0,61 [0,37; 1,01] 0,0515	-4,3% [-8,7%; 0,0%] p=0,0509	0,509 [0,302; 0,858] p=0,0112
andere	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,03; 2,53] p=0,5500	0,43 [0,09; 1,96] 0,2709	-7,6% [-21,6%; 6,4%] p=0,2861	0,470 [0,071; 3,114] p=0,4339
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Region								
Nordamerika	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/99 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,11; 1,24] p=0,1690	0,40 [0,13; 1,25] 0,0998	-5,9% [-12,9%; 1,1%] p=0,0967	0,329 [0,102; 1,057] p=0,0620

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	21/265 (7,9%)	NA [NA; NA]	32/266 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,35; 1,12] p=0,1489	0,66 [0,39; 1,11] 0,1131	-4,1% [-9,2%; 1,0%] p=0,1124	0,550 [0,317; 0,957] p=0,0343
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [23,622; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	8/151 (5,3%)	NA [NA; NA]	16/134 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,17; 1,01] p=0,0802	0,45 [0,19; 1,02] 0,0506	-6,5% [-13,0%; 0,0%] p=0,0504	0,367 [0,155; 0,868] p=0,0225
60 bis <90 ml/min	13/145 (9,0%)	NA [NA; NA]	14/167 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,51; 2,57] p=0,8932	1,13 [0,55; 2,36] 0,7380	1,1% [-5,2%; 7,4%] p=0,7381	0,958 [0,441; 2,078] p=0,9128
≥90 ml/min	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	11/60 (18,3%)	NA [31,901; NA]	0,27 [0,07; 1,02] p=0,0685	0,27 [0,06; 1,11] 0,0380	-12,7% [-24,4%; -1,1%] p=0,0319	0,311 [0,096; 1,008] p=0,0516
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	22/332 (6,6%)	NA [NA; NA]	38/336 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,32; 0,97] p=0,0477	0,59 [0,36; 0,97] 0,0351	-4,6% [-9,0%; -0,3%] p=0,0347	0,484 [0,285; 0,820] p=0,0070
beeinträchtigt	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,14; 3,01] p=0,8347	0,65 [0,16; 2,59] 0,5476	-5,5% [-24,0%; 13,1%] p=0,5635	0,731 [0,154; 3,481] p=0,6942
Jegliche UE - Herzerkrankungen - Vorhofflimmern - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	24/301 (8,0%)	NA [NA; NA]	38/304 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,36; 1,05] p=0,0947	0,64 [0,39; 1,05] 0,0719	-4,5% [-9,3%; 0,4%] p=0,0706	0,548 [0,328; 0,917] p=0,0221
Nicht EMA-Population	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,44] p=0,4299	0,29 [0,04; 2,25] 0,2079	-4,5% [-11,6%; 2,5%] p=0,2049	0,215 [0,024; 1,929] p=0,1698

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten n mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie								
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Alle								
Alle	16/364 (4,4%)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8%)	NA [NA; NA]	5,50 [1,61; 18,80] p=0,0035	5,37 [1,59; 18,14] 0,0022	3,6% [1,3%; 5,9%] p=0,0022	3,945 [1,139; 13,660] p=0,0303
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,56 [0,97; 21,50] p=0,0692	4,42 [0,96; 20,34] 0,0341	3,5% [0,2%; 6,7%] p=0,0393	3,264 [0,665; 16,032] p=0,1452
weiblich	8/176 (4,5%)	NA [NA; NA]	1/172 (0,6%)	NA [NA; NA]	7,96 [0,96; 66,29] p=0,0491	7,61 [0,92; 62,72] 0,0251	3,8% [0,6%; 7,1%] p=0,0209	5,671 [0,704; 45,693] p=0,1031
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/206 (1,0%)	NA [NA; NA]	5,17 [1,13; 23,72] p=0,0356	4,98 [1,11; 22,33] 0,0191	3,9% [0,7%; 7,1%] p=0,0182	3,919 [0,857; 17,931] p=0,0783
Alter ≥75 Jahre	6/157 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/159 (0,6%)	NA [NA; NA]	6,14 [0,77; 49,28] p=0,1069	6,14 [0,76; 49,74] 0,0490	3,3% [-0,0%; 6,5%] p=0,0520	3,998 [0,465; 34,401] p=0,2070
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	16/334 (4,8%)	NA [NA; NA]	3/335 (0,9%)	NA [NA; NA]	5,59 [1,64; 19,06] p=0,0031	5,44 [1,62; 18,35] 0,0019	4,0% [1,5%; 6,5%] p=0,0020	4,014 [1,159; 13,897] p=0,0283
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	2/99 (2,0%)	NA [NA; NA]	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	14/265 (5,3%)	NA [NA; NA]	3/266 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,81 [1,39; 16,66] p=0,0105	4,69 [1,37; 16,08] 0,0062	4,2% [1,2%; 7,2%] p=0,0062	3,348 [0,952; 11,776] p=0,0597
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	14/332 (4,2%)	NA [NA; NA]	3/336 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,79 [1,38; 16,65] p=0,0109	4,69 [1,36; 16,13] 0,0065	3,3% [0,9%; 5,7%] p=0,0065	3,361 [0,954; 11,838] p=0,0592
beeinträchtigt	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen des Immunsystems - Hypogammaglobulinämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	12/301 (4,0%)	NA [NA; NA]	3/304 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,20; 14,78] p=0,0257	4,16 [1,19; 14,54] 0,0142	3,1% [0,6%; 5,6%] p=0,0154	2,867 [0,793; 10,366] p=0,1082
Nicht EMA-Population	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

Anhang 4-J Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Signifikante PT (MedDRA) - Studie MAIA*

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alle								
Alle	186/364 (51,1%)	23,754 [12,945; NA]	129/365 (35,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,44; 2,63] p \leq 0,0001	1,45 [1,22; 1,72] <,0001	15,8% [8,8%; 22,9%] p \leq 0,0001	1,628 [1,299; 2,041] p \leq 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	91/188 (48,4%)	31,047 [7,228; NA]	72/193 (37,3%)	NA [25,692; NA]	1,55 [1,03; 2,35] p=0,0477	1,28 [1,01; 1,62] 0,0374	10,6% [0,7%; 20,4%] p=0,0357	1,452 [1,061; 1,986] p=0,0197
weiblich	95/176 (54,0%)	19,811 [11,532; 37,651]	57/172 (33,1%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,55; 3,75] p=0,0001	1,62 [1,27; 2,08] <,0001	20,9% [10,8%; 31,0%] p \leq 0,0001	1,765 [1,266; 2,459] p=0,0008
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
Alter <75 Jahre	91/207 (44,0%)	NA [24,641; NA]	64/206 (31,1%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,17; 2,63] p=0,0089	1,42 [1,10; 1,82] 0,0067	12,9% [3,7%; 22,1%] p=0,0060	1,507 [1,093; 2,076] p=0,0123
Alter \geq 75 Jahre	95/157 (60,5%)	9,265 [2,563; 20,501]	65/159 (40,9%)	NA [14,719; NA]	2,21 [1,41; 3,47] p=0,0007	1,48 [1,18; 1,85] 0,0005	19,6% [8,8%; 30,4%] p=0,0004	1,755 [1,278; 2,411] p=0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	168/334 (50,3%)	24,936 [13,306; NA]	121/335 (36,1%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,34; 2,51] p=0,0002	1,40 [1,17; 1,66] 0,0002	14,3% [7,0%; 21,6%] p=0,0001	1,570 [1,241; 1,987] p=0,0002
andere	18/30 (60,0%)	9,265 [0,953; NA]	8/30 (26,7%)	NA [20,862; NA]	4,25 [1,30; 13,87] p=0,0248	2,47 [1,15; 5,33] 0,0135	36,6% [10,9%; 62,4%] p=0,0053	3,044 [1,218; 7,608] p=0,0173

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	53/99 (53,5%)	18,957 [2,760; NA]	32/99 (32,3%)	NA [26,710; NA]	2,56 [1,41; 4,65] p=0,0030	1,66 [1,19; 2,31] 0,0020	21,4% [8,3%; 34,5%] p=0,0014	1,990 [1,279; 3,096] p=0,0023
andere	133/265 (50,2%)	24,936 [11,532; NA]	97/266 (36,5%)	NA [28,517; NA]	1,77 [1,25; 2,51] p=0,0018	1,38 [1,13; 1,68] 0,0013	13,8% [5,5%; 22,1%] p=0,0012	1,514 [1,164; 1,969] p=0,0020
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	4/7 (57,1%)	2,793 [0,690; NA]	3/4 (75,0%)	3,762 [0,690; NA]	0,00 [;] p=1,0000	0,67 [0,30; 1,48] 0,3173	-33,3% [-86,7%; 20,0%] p=0,2207	1,618 [0,143; 18,312] p=0,6975
30 bis <60 ml/min	85/151 (56,3%)	13,306 [3,680; 25,823]	42/134 (31,3%)	NA [NA; NA]	2,79 [1,70; 4,57] p=<,0001	1,76 [1,32; 2,33] <,0001	24,1% [13,0%; 35,2%] p≤,0001	2,053 [1,413; 2,984] p=0,0002
60 bis <90 ml/min	70/145 (48,3%)	31,047 [15,606; NA]	64/167 (38,3%)	NA [24,739; NA]	1,56 [0,97; 2,49] p=0,0834	1,27 [0,99; 1,63] 0,0649	10,4% [-0,5%; 21,2%] p=0,0616	1,350 [0,947; 1,924] p=0,0974
≥90 ml/min	27/61 (44,3%)	NA [6,702; NA]	20/60 (33,3%)	NA [15,869; NA]	1,51 [0,70; 3,26] p=0,3952	1,29 [0,80; 2,08] 0,2991	9,4% [-8,0%; 26,8%] p=0,2883	1,534 [0,841; 2,798] p=0,1629
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	169/332 (50,9%)	24,936 [13,306; NA]	116/336 (34,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,46; 2,75] p=<,0001	1,48 [1,23; 1,77] <,0001	16,4% [9,1%; 23,8%] p≤,0001	1,642 [1,294; 2,082] p≤,0001
beeinträchtigt	16/31 (51,6%)	13,832 [0,723; NA]	13/29 (44,8%)	24,739 [2,760; NA]	1,48 [0,50; 4,38] p=0,6715	1,22 [0,69; 2,15] 0,4889	9,5% [-16,3%; 35,3%] p=0,4723	1,292 [0,590; 2,828] p=0,5221
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	160/301 (53,2%)	18,957 [10,579; 30,620]	110/304 (36,2%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,47; 2,85] p=<,0001	1,48 [1,23; 1,77] <,0001	17,2% [9,5%; 25,0%] p≤,0001	1,685 [1,320; 2,151] p≤,0001

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	26/63 (41,3%)	NA [4,402; NA]	19/61 (31,1%)	NA [27,630; NA]	1,59 [0,75; 3,39] p=0,3035	1,34 [0,84; 2,12] 0,2243	10,8% [-6,5%; 28,0%] p=0,2212	1,385 [0,750; 2,556] p=0,2981
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Alle								
Alle	49/364 (13,5%)	NA [NA; NA]	75/365 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,40; 0,89] p=0,0138	0,66 [0,47; 0,91] 0,0106	-7,0% [-12,4%; -1,7%] p=0,0100	0,541 [0,376; 0,778] p=0,0009
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1410	0,69 [0,43; 1,09] 0,1077	-6,1% [-13,4%; 1,2%] p=0,1024	0,539 [0,320; 0,909] p=0,0204
weiblich	24/176 (13,6%)	NA [NA; NA]	38/172 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,31; 0,99] p=0,0608	0,63 [0,40; 0,99] 0,0444	-8,2% [-16,2%; -0,3%] p=0,0418	0,524 [0,313; 0,877] p=0,0139
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	22/207 (10,6%)	NA [NA; NA]	39/206 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0214	0,56 [0,34; 0,90] 0,0151	-8,4% [-15,1%; -1,7%] p=0,0146	0,433 [0,255; 0,735] p=0,0019
Alter ≥75 Jahre	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	36/159 (22,6%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,40; 1,25] p=0,2994	0,77 [0,49; 1,19] 0,2389	-5,3% [-13,9%; 3,4%] p=0,2336	0,667 [0,404; 1,101] p=0,1131
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	42/334 (12,6%)	NA [NA; NA]	64/335 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,39; 0,93] p=0,0274	0,66 [0,47; 0,94] 0,0211	-6,4% [-11,9%; -1,0%] p=0,0203	0,555 [0,375; 0,823] p=0,0033
andere	7/30 (23,3%)	NA [32,460; NA]	11/30 (36,7%)	NA [14,292; NA]	0,25 [0,06; 1,08] p=0,1061	0,45 [0,19; 1,05] 0,0587	-23,5% [-45,4%; -1,7%] p=0,0346	0,270 [0,083; 0,876] p=0,0293

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	22/99 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0910	0,55 [0,29; 1,05] 0,0616	-10,0% [-20,5%; 0,4%] p=0,0601	0,432 [0,212; 0,879] p=0,0205
andere	37/265 (14,0%)	NA [NA; NA]	53/266 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,40; 1,03] p=0,0832	0,70 [0,48; 1,02] 0,0649	-5,9% [-12,2%; 0,3%] p=0,0625	0,588 [0,385; 0,897] p=0,0138
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥ 90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,099; NA]	3/4 (75,0%)	3,285 [1,610; NA]	0,00 [;] p=0,3333	0,33 [0,07; 1,65] 0,0833	-66,7% [-100%; - 13,3%] p \leq 0,0001	0,390 [0,034; 4,438] p=0,4482
30 bis <60 ml/min	20/151 (13,2%)	NA [NA; NA]	34/134 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,24; 0,83] p=0,0153	0,53 [0,32; 0,87] 0,0102	-12,0% [-21,0%; - 2,9%] p=0,0098	0,420 [0,239; 0,738] p=0,0026
60 bis <90 ml/min	21/145 (14,5%)	NA [NA; NA]	27/167 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,46; 1,65] p=0,7935	0,90 [0,55; 1,47] 0,6692	-1,7% [-9,7%; 6,2%] p=0,6702	0,716 [0,396; 1,294] p=0,2691
≥ 90 ml/min	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,49] p=0,3255	0,55 [0,21; 1,43] 0,2151	-8,3% [-21,0%; 4,5%] p=0,2026	0,491 [0,177; 1,367] p=0,1734
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	43/332 (13,0%)	NA [NA; NA]	67/336 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,39; 0,91] p=0,0210	0,65 [0,46; 0,93] 0,0162	-6,9% [-12,4%; - 1,3%] p=0,0154	0,539 [0,367; 0,794] p=0,0017
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	8/29 (27,6%)	NA [28,025; NA]	0,50 [0,14; 1,80] p=0,4261	0,55 [0,18; 1,66] 0,2658	-12,5% [-34,8%; 9,8%] p=0,2731	0,455 [0,132; 1,563] p=0,2112
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	38/301 (12,6%)	NA [NA; NA]	66/304 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0043	0,59 [0,41; 0,84] 0,0032	-9,0% [-14,9%; - 3,1%] p=0,0028	0,505 [0,338; 0,755] p=0,0009

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	11/63 (17,5%)	NA [41,758; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,48; 3,20] p=0,8400	1,20 [0,53; 2,73] 0,6522	3,0% [-10,6%; 16,7%] p=0,6622	0,749 [0,282; 1,990] p=0,5619
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Leukopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	40/364 (11,0%)	NA [NA; NA]	21/365 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,18; 3,54] p=0,0142	1,91 [1,16; 3,17] 0,0102	5,3% [1,3%; 9,3%] p=0,0097	1,872 [1,102; 3,180] p=0,0204
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie: Geschlecht								
männlich	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,94; 3,80] p=0,1013	1,76 [0,95; 3,30] 0,0712	5,6% [-0,5%; 11,6%] p=0,0698	1,806 [0,928; 3,513] p=0,0817
weiblich	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	7/172 (4,1%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,97; 6,08] p=0,0839	2,28 [0,97; 5,35] 0,0536	5,2% [-0,0%; 10,4%] p=0,0504	2,036 [0,829; 4,997] p=0,1208
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	21/207 (10,1%)	NA [NA; NA]	11/206 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,94; 4,27] p=0,1031	1,89 [0,94; 3,81] 0,0710	4,8% [-0,4%; 9,9%] p=0,0684	1,765 [0,849; 3,673] p=0,1284
Alter ≥75 Jahre	19/157 (12,1%)	NA [NA; NA]	10/159 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,94; 4,66] p=0,1002	1,94 [0,94; 4,02] 0,0671	5,9% [-0,4%; 12,3%] p=0,0662	1,993 [0,926; 4,291] p=0,0779
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	34/334 (10,2%)	NA [NA; NA]	19/335 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,06; 3,42] p=0,0399	1,81 [1,05; 3,11] 0,0286	4,6% [0,5%; 8,7%] p=0,0280	1,754 [0,998; 3,082] p=0,0508
andere	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [34,727; NA]	2,46 [0,48; 12,63] p=0,4469	2,46 [0,46; 13,19] 0,2471	11,1% [-8,0%; 30,2%] p=0,2557	2,04E8 [0,000;] p=0,9976

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	13/99 (13,1%)	NA [NA; NA]	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	3,53 [1,12; 11,10] p=0,0413	3,23 [1,10; 9,49] 0,0238	9,1% [1,4%; 16,9%] p=0,0213	3,120 [1,014; 9,597] p=0,0472
andere	27/265 (10,2%)	NA [NA; NA]	17/266 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,89; 3,19] p=0,1450	1,60 [0,90; 2,85] 0,1070	3,8% [-0,8%; 8,5%] p=0,1055	1,575 [0,857; 2,895] p=0,1437
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥ 90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [13,930; NA]	2/4 (50,0%)	34,727 [19,811; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] 1,0000	0,0% [-92,4%; 92,4%] p=1,0000	2,19E8 [0,000;] p=0,9990
30 bis <60 ml/min	20/151 (13,2%)	NA [NA; NA]	7/134 (5,2%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,11; 6,68] p=0,0383	2,48 [1,09; 5,62] 0,0251	7,9% [1,3%; 14,5%] p=0,0197	2,537 [1,067; 6,033] p=0,0352
60 bis <90 ml/min	15/145 (10,3%)	NA [NA; NA]	10/167 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,72; 3,71] p=0,3156	1,58 [0,75; 3,34] 0,2251	3,8% [-2,5%; 10,1%] p=0,2390	1,498 [0,660; 3,399] p=0,3342
≥ 90 ml/min	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,29; 9,12] p=0,9117	1,61 [0,28; 9,38] 0,5845	2,2% [-5,7%; 10,2%] p=0,5808	1,142 [0,197; 6,609] p=0,8826
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	35/332 (10,5%)	NA [NA; NA]	17/336 (5,1%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,23; 4,12] p=0,0110	2,09 [1,20; 3,63] 0,0077	5,5% [1,5%; 9,5%] p=0,0072	2,012 [1,125; 3,598] p=0,0183
beeinträchtigt	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,13; 3,64] p=0,9731	0,69 [0,12; 3,95] 0,6714	-3,9% [-21,2%; 13,4%] p=0,6551	0,703 [0,152; 3,245] p=0,6514
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	37/301 (12,3%)	NA [NA; NA]	15/304 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,48; 5,18] p=0,0015	2,52 [1,42; 4,48] 0,0011	7,5% [3,0%; 11,9%] p=0,0010	2,579 [1,413; 4,708] p=0,0020

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,10; 2,04] p=0,5100	0,48 [0,11; 2,05] 0,3136	-4,9% [-14,0%; 4,3%] p=0,2984	0,360 [0,078; 1,670] p=0,1919
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Alle								
Alle	31/364 (8,5%)	NA [NA; NA]	15/365 (4,1%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,19; 4,46] p=0,0172	2,07 [1,16; 3,71] 0,0117	4,4% [1,0%; 7,8%] p=0,0111	1,875 [1,010; 3,483] p=0,0466
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	3,30 [1,31; 8,32] p=0,0152	2,62 [1,23; 5,60] 0,0093	6,6% [1,7%; 11,5%] p=0,0088	2,376 [1,029; 5,488] p=0,0428
weiblich	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/172 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,57; 4,20] p=0,5374	1,50 [0,60; 3,77] 0,3876	2,0% [-2,5%; 6,6%] p=0,3808	1,382 [0,524; 3,639] p=0,5131
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	16/207 (7,7%)	NA [NA; NA]	8/206 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,89; 5,38] p=0,1299	1,99 [0,89; 4,42] 0,0849	3,8% [-0,5%; 8,2%] p=0,0841	1,861 [0,793; 4,366] p=0,1535
Alter ≥75 Jahre	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	7/159 (4,4%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,93; 6,48] p=0,1033	2,18 [0,93; 5,08] 0,0651	5,1% [-0,3%; 10,5%] p=0,0619	1,891 [0,768; 4,655] p=0,1655
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Ethnie								
weiß	30/334 (9,0%)	NA [NA; NA]	14/335 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,21; 4,77] p=0,0166	2,13 [1,17; 3,88] 0,0113	4,7% [1,1%; 8,3%] p=0,0106	1,924 [1,014; 3,649] p=0,0452
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,07; 23,39] p=1,0000	1,25 [0,06; 26,87] 0,8864	0,8% [-9,2%; 10,8%] p=0,8812	0,707 [0,036; 13,784] p=0,8191

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Region								
Nordamerika	20/99 (20,2%)	NA [NA; NA]	8/99 (8,1%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,26; 7,83] p=0,0200	2,52 [1,19; 5,33] 0,0123	12,2% [2,9%; 21,4%] p=0,0100	2,376 [1,043; 5,414] p=0,0393
andere	11/265 (4,2%)	NA [NA; NA]	7/266 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,61; 4,22] p=0,4736	1,57 [0,62; 4,00] 0,3380	1,5% [-1,6%; 4,6%] p=0,3364	1,326 [0,512; 3,432] p=0,5612
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	9/151 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/134 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,63; 9,80] p=0,2953	2,19 [0,69; 6,96] 0,1759	3,1% [-1,3%; 7,4%] p=0,1669	1,971 [0,528; 7,359] p=0,3128
60 bis <90 ml/min	14/145 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/167 (5,4%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,86; 5,22] p=0,1478	1,97 [0,88; 4,40] 0,0954	4,9% [-1,0%; 10,9%] p=0,1009	1,641 [0,693; 3,887] p=0,2600
≥90 ml/min	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,60; 10,34] p=0,3555	2,22 [0,62; 7,98] 0,2115	6,6% [-3,4%; 16,7%] p=0,1958	1,877 [0,460; 7,657] p=0,3800
Jegliche UE - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Herpes zoster - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	27/332 (8,1%)	NA [NA; NA]	13/336 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,16; 4,84] p=0,0245	2,09 [1,13; 3,87] 0,0164	4,2% [0,8%; 7,7%] p=0,0158	1,902 [0,978; 3,698] p=0,0583
beeinträchtigt	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,14; 8,50] p=1,0000	1,10 [0,11; 10,64] 0,9375	0,6% [-13,1%; 14,3%] p=0,9306	1,245 [0,196; 7,900] p=0,8165
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	28/301 (9,3%)	NA [NA; NA]	12/304 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,23; 5,25] p=0,0151	2,23 [1,19; 4,18] 0,0101	5,0% [1,2%; 8,9%] p=0,0095	2,065 [1,048; 4,070] p=0,0361

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,35; 6,77] p=0,8293	1,54 [0,38; 6,22] 0,5296	2,4% [-6,1%; 10,9%] p=0,5798	1,321 [0,247; 7,070] p=0,7451
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen – Hypertonie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alle								
Alle	30/364 (8,2%)	NA [NA; NA]	13/365 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,23; 4,72] p=0,0115	2,29 [1,22; 4,30] 0,0079	4,6% [1,2%; 8,0%] p=0,0076	1,954 [1,016; 3,760] p=0,0448
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,74; 5,54] p=0,2418	1,96 [0,76; 5,06] 0,1589	3,1% [-1,2%; 7,4%] p=0,1575	1,574 [0,586; 4,225] p=0,3680
weiblich	18/176 (10,2%)	NA [NA; NA]	7/172 (4,1%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,08; 6,68] p=0,0395	2,50 [1,09; 5,76] 0,0249	6,2% [0,8%; 11,6%] p=0,0240	2,217 [0,919; 5,348] p=0,0763
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	15/207 (7,2%)	NA [NA; NA]	8/206 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,79; 4,65] p=0,2062	1,85 [0,81; 4,26] 0,1403	3,3% [-1,1%; 7,7%] p=0,1387	1,592 [0,671; 3,776] p=0,2911
Alter ≥75 Jahre	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	5/159 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,14; 9,19] p=0,0341	2,99 [1,12; 7,94] 0,0203	6,3% [1,0%; 11,7%] p=0,0194	2,534 [0,916; 7,007] p=0,0732
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	26/334 (7,8%)	NA [NA; NA]	12/335 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,09; 4,42] p=0,0354	2,09 [1,08; 4,04] 0,0242	4,0% [0,5%; 7,5%] p=0,0239	1,799 [0,902; 3,586] p=0,0954
andere	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	5,55 [0,49; 63,18] p=0,3417	5,55 [0,38; 80,64] 0,1572	11,6% [-3,1%; 26,3%] p=0,1233	4,033 [0,412; 39,509] p=0,2310

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	9/99 (9,1%)	NA [NA; NA]	8/99 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,41; 3,04] p=1,0000	1,10 [0,45; 2,73] 0,8348	0,8% [-6,9%; 8,6%] p=0,8337	0,858 [0,328; 2,242] p=0,7540
andere	21/265 (7,9%)	NA [NA; NA]	5/266 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,41 [1,65; 11,80] p=0,0019	4,19 [1,61; 10,89] 0,0013	6,1% [2,4%; 9,7%] p=0,0012	3,787 [1,424; 10,070] p=0,0076
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	12/151 (7,9%)	NA [NA; NA]	5/134 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,79; 7,24] p=0,1878	2,19 [0,80; 6,00] 0,1180	4,3% [-0,9%; 9,6%] p=0,1062	1,736 [0,605; 4,982] p=0,3049
60 bis <90 ml/min	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	5/167 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,80; 6,61] p=0,1612	2,22 [0,84; 5,89] 0,0981	4,2% [-1,0%; 9,5%] p=0,1146	2,083 [0,711; 6,098] p=0,1806
≥90 ml/min	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,50; 8,09] p=0,5015	1,92 [0,53; 6,96] 0,3124	5,2% [-4,9%; 15,4%] p=0,3106	1,399 [0,334; 5,866] p=0,6462
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	29/332 (8,7%)	NA [NA; NA]	12/336 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,29; 5,18] p=0,0087	2,45 [1,26; 4,77] 0,0059	5,1% [1,5%; 8,7%] p=0,0055	2,077 [1,056; 4,085] p=0,0341
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,04; 12,61] p=1,0000	0,67 [0,02; 18,06] 0,8084	-1,2% [-10,4%; 8,0%] p=0,7960	0,000 [0,000;] p=0,9990
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	24/301 (8,0%)	NA [NA; NA]	12/304 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,03; 4,33] p=0,0537	2,01 [1,03; 3,91] 0,0366	4,0% [0,3%; 7,8%] p=0,0364	1,747 [0,870; 3,508] p=0,1168
Nicht EMA-Population	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	20,78 [0,84; 513,69] p=0,0516	10,89 [0,86; 138,18] 0,0219	9,5% [1,8%; 17,3%] p=0,0160	1,22E8 [0,000;] p=0,9960

Anhang 4-J Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende UE – Signifikante PT (MedDRA) - Studie MAIA*

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes								
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alle								
Alle	2/364 (0,5%)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,04; 0,79] p=0,0206	0,18 [0,04; 0,81] 0,0114	-2,5% [-4,4%; -0,6%] p=0,0108	0,149 [0,033; 0,673] p=0,0134
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Ethnie								
weiß	2/334 (0,6%)	NA [NA; NA]	11/335 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,82] p=0,0237	0,19 [0,04; 0,83] 0,0132	-2,6% [-4,7%; -0,6%] p=0,0122	0,152 [0,034; 0,688] p=0,0145

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Region								
Nordamerika	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	2/265 (0,8%)	NA [NA; NA]	11/266 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,04; 0,79] p=0,0206	0,18 [0,04; 0,81] 0,0114	-3,4% [-6,0%; -0,8%] p=0,0105	0,149 [0,033; 0,673] p=0,0134
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	2/332 (0,6%)	NA [NA; NA]	11/336 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,81] p=0,0221	0,19 [0,04; 0,82] 0,0123	-2,7% [-4,7%; -0,6%] p=0,0116	0,150 [0,033; 0,678] p=0,0137
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	2/301 (0,7%)	NA [NA; NA]	11/304 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,04; 0,80] p=0,0222	0,18 [0,04; 0,82] 0,0123	-3,0% [-5,2%; -0,7%] p=0,0112	0,157 [0,035; 0,712] p=0,0164

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anhang 4-J Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE - Studie MAIA*

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	152/364 (41,8%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [36,60%; 46,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	78/188 (41,5%)	NA [NA; NA]	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,40% [34,40%; 48,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
weiblich	74/176 (42,0%)	NA [28,42; NA]	0/172 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,30% [33,90%; 48,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	94/207 (45,4%)	NA [0,03; NA]	0/206 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,40% [38,60%; 52,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	58/157 (36,9%)	NA [NA; NA]	0/159 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,90% [29,30%; 44,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	136/334 (40,7%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,50% [35,30%; 45,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	16/30 (53,3%)	0,03 [0,03; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	54,40% [35,80%; 73,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	49/99 (49,5%)	NA [0,03; NA]	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	49,50% [39,60%; 59,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	103/265 (38,9%)	NA [NA; NA]	0/266 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,80% [32,90%; 44,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,03; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	53/151 (35,1%)	NA [NA; NA]	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,90% [27,20%; 42,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	63/145 (43,4%)	NA [0,03; NA]	0/167 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	43,90% [35,80%; 52,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥90 ml/min	34/61 (55,7%)	0,03 [0,03; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,50% [44,90%; 70,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	135/332 (40,7%)	NA [NA; NA]	0/336 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,80% [35,50%; 46,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	17/31 (54,8%)	0,03 [0,03; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	59,10% [41,10%; 77,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	126/301 (41,9%)	NA [NA; NA]	0/304 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [36,10%; 47,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA-Population	26/63 (41,3%)	NA [0,03; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,60% [29,20%; 53,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	121/364 (33,2%)	NA [NA; NA]	101/365 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,95; 1,80] p=0,1146	1,20 [0,97; 1,50] p=0,0975	5,60% [-1,00%; 12,20%] p=0,0966	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9555
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	56/188 (29,8%)	NA [40,74; NA]	55/193 (28,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,68; 1,69] p=0,8491	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7610	1,40% [-7,60%; 10,40%] p=0,7588	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3227
weiblich	65/176 (36,9%)	NA [36,20; NA]	46/172 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,04; 2,62] p=0,0455	1,39 [1,02; 1,90] p=0,0349	10,50% [0,90%; 20,20%] p=0,0325	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2620
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	63/207 (30,4%)	NA [40,74; NA]	53/206 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,82; 1,94] p=0,3449	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2922	4,60% [-4,00%; 13,30%] p=0,2918	0,97 [0,68; 1,41] p=0,8918

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	58/157 (36,9%)	NA [34,46; NA]	48/159 (30,2%)	NA [33,25; NA]	1,37 [0,85; 2,20] p=0,2357	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1923	6,90% [-3,40%; 17,20%] p=0,1900	1,04 [0,71; 1,54] p=0,8238
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	116/334 (34,7%)	NA [40,74; NA]	95/335 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,96; 1,86] p=0,0984	1,22 [0,97; 1,53] p=0,0827	6,20% [-0,80%; 13,20%] p=0,0814	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7820
andere	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [17,68; NA]	0,79 [0,22; 2,90] p=0,9852	0,82 [0,26; 2,55] p=0,7142	-4,00% [-26,60%; 18,50%] p=0,7268	0,36 [0,09; 1,50] p=0,1604
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	41/99 (41,4%)	38,67 [22,31; NA]	36/99 (36,4%)	33,25 [15,47; NA]	1,24 [0,70; 2,19] p=0,5616	1,14 [0,80; 1,62] p=0,4686	5,00% [-8,50%; 18,60%] p=0,4672	0,91 [0,58; 1,43] p=0,6807
andere	80/265 (30,2%)	NA [NA; NA]	65/266 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,91; 1,97] p=0,1576	1,24 [0,94; 1,64] p=0,1313	5,80% [-1,70%; 13,40%] p=0,1303	1,06 [0,77; 1,48] p=0,7142
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	NA [0,26; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,26; NA]	0,50 [0,05; 5,51] p=1,0000	0,50 [0,05; 5,51] p=0,5127	-33,30% [-100,00%; 73,40%] p=0,3271	0,39 [0,03; 4,44] p=0,4482
30 bis <60 ml/min	44/151 (29,1%)	NA [NA; NA]	39/134 (29,1%)	NA [33,25; NA]	0,99 [0,59; 1,65] p=1,0000	0,99 [0,69; 1,42] p=0,9648	-0,20% [-10,80%; 10,40%] p=0,9650	0,82 [0,53; 1,27] p=0,3786
60 bis <90 ml/min	54/145 (37,2%)	NA [34,46; NA]	44/167 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,10; 2,94] p=0,0247	1,50 [1,07; 2,10] p=0,0181	12,70% [2,20%; 23,10%] p=0,0174	1,22 [0,81; 1,83] p=0,3399
≥90 ml/min	20/61 (32,8%)	NA [30,55; NA]	16/60 (26,7%)	NA [21,62; NA]	1,19 [0,52; 2,72] p=0,8439	1,12 [0,65; 1,94] p=0,6875	3,40% [-12,80%; 19,50%] p=0,6829	1,19 [0,59; 2,40] p=0,6212

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	110/332 (33,1%)	NA [NA; NA]	90/336 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,97; 1,89] p=0,0910	1,23 [0,98; 1,56] p=0,0762	6,30% [-0,60%; 13,10%] p=0,0753	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8695
beeinträchtigt	11/31 (35,5%)	36,20 [17,91; NA]	11/29 (37,9%)	19,98 [9,69; NA]	0,73 [0,23; 2,31] p=0,8063	0,83 [0,43; 1,60] p=0,5967	-6,90% [-31,30%; 17,60%] p=0,5825	0,55 [0,20; 1,52] p=0,2501
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	99/301 (32,9%)	NA [NA; NA]	90/304 (29,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,82; 1,64] p=0,4615	1,10 [0,87; 1,39] p=0,4098	3,10% [-4,30%; 10,40%] p=0,4094	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6170
Nicht EMA-Population	22/63 (34,9%)	40,74 [36,20; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,18; 6,91] p=0,0301	2,24 [1,10; 4,54] p=0,0189	19,40% [4,20%; 34,60%] p=0,0126	1,84 [0,85; 4,00] p=0,1221
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	278/364 (76,4%)	1,51 [0,72; 1,87]	238/365 (65,2%)	5,45 [3,78; 9,33]	1,77 [1,27; 2,46] p=0,0009	1,17 [1,07; 1,29] p=0,0007	11,30% [4,90%; 17,80%] p=0,0006	1,41 [1,18; 1,68] p=0,0001
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	139/188 (73,9%)	1,05 [0,72; 3,09]	121/193 (62,7%)	4,83 [3,25; 12,91]	1,70 [1,08; 2,66] p=0,0282	1,17 [1,02; 1,34] p=0,0214	10,90% [1,70%; 20,00%] p=0,0195	1,44 [1,13; 1,85] p=0,0039
weiblich	139/176 (79,0%)	1,59 [0,72; 3,09]	117/172 (68,0%)	7,20 [3,68; 10,22]	1,82 [1,11; 2,99] p=0,0233	1,17 [1,03; 1,32] p=0,0171	11,30% [2,10%; 20,40%] p=0,0157	1,34 [1,04; 1,72] p=0,0239
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	146/207 (70,5%)	2,56 [0,92; 5,26]	122/206 (59,2%)	11,24 [5,42; 15,21]	1,66 [1,10; 2,50] p=0,0207	1,19 [1,03; 1,37] p=0,0160	11,30% [2,20%; 20,40%] p=0,0147	1,35 [1,06; 1,72] p=0,0153

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	132/157 (84,1%)	0,72 [0,66; 1,61]	116/159 (73,0%)	3,61 [1,84; 5,06]	1,99 [1,14; 3,47] p=0,0194	1,16 [1,03; 1,30] p=0,0138	11,30% [2,40%; 20,20%] p=0,0132	1,48 [1,15; 1,91] p=0,0024
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	252/334 (75,4%)	1,64 [0,79; 3,09]	221/335 (66,0%)	5,32 [3,75; 8,38]	1,63 [1,16; 2,30] p=0,0066	1,15 [1,04; 1,26] p=0,0052	9,70% [2,90%; 16,40%] p=0,0048	1,36 [1,13; 1,64] p=0,0009
andere	26/30 (86,7%)	0,49 [0,36; 0,95]	17/30 (56,7%)	11,99 [1,54; NA]	6,94 [1,35; 35,68] p=0,0221	1,54 [1,09; 2,16] p=0,0111	31,40% [9,80%; 53,00%] p=0,0044	3,09 [1,44; 6,62] p=0,0038
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	79/99 (79,8%)	0,72 [0,69; 1,61]	61/99 (61,6%)	3,81 [1,64; 12,91]	2,59 [1,34; 5,00] p=0,0060	1,30 [1,08; 1,56] p=0,0039	18,40% [6,20%; 30,60%] p=0,0030	1,64 [1,17; 2,30] p=0,0046
andere	199/265 (75,1%)	1,71 [0,72; 3,45]	177/266 (66,5%)	5,98 [3,78; 10,09]	1,55 [1,05; 2,27] p=0,0328	1,13 [1,01; 1,26] p=0,0259	8,70% [1,10%; 16,30%] p=0,0248	1,34 [1,09; 1,64] p=0,0054
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	7/7 (100,0%)	0,39 [0,03; 0,72]	3/4 (75,0%)	3,29 [0,23; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	2,58 [0,26; 25,20] p=0,4148
30 bis <60 ml/min	127/151 (84,1%)	0,72 [0,66; 1,61]	97/134 (72,4%)	2,83 [1,64; 5,45]	2,00 [1,11; 3,61] p=0,0305	1,15 [1,02; 1,30] p=0,0212	11,10% [1,70%; 20,50%] p=0,0208	1,37 [1,04; 1,80] p=0,0248
60 bis <90 ml/min	99/145 (68,3%)	3,29 [0,95; 8,35]	104/167 (62,3%)	7,36 [3,78; 13,37]	1,39 [0,86; 2,26] p=0,2292	1,12 [0,95; 1,31] p=0,1866	7,20% [-3,30%; 17,70%] p=0,1776	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0697
≥90 ml/min	45/61 (73,8%)	1,64 [0,72; 7,36]	34/60 (56,7%)	15,61 [5,06; 30,72]	1,93 [0,90; 4,18] p=0,1194	1,28 [0,95; 1,71] p=0,0806	15,30% [-2,20%; 32,80%] p=0,0865	1,65 [1,03; 2,65] p=0,0389

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	253/332 (76,2%)	1,64 [0,89; 3,09]	214/336 (63,7%)	6,01 [3,84; 11,11]	1,88 [1,33; 2,66] p=0,0004	1,20 [1,09; 1,32] p=0,0003	12,60% [5,90%; 19,40%] p=0,0002	1,42 [1,18; 1,71] p=0,0002
beeinträchtigt	24/31 (77,4%)	0,69 [0,46; 0,72]	24/29 (82,8%)	1,81 [0,72; 4,63]	0,80 [0,22; 2,85] p=0,9819	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7309	-3,90% [-26,20%; 18,30%] p=0,7283	1,25 [0,65; 2,41] p=0,4996
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	234/301 (77,7%)	0,95 [0,72; 1,71]	201/304 (66,1%)	4,67 [3,61; 8,05]	1,85 [1,28; 2,67] p=0,0014	1,18 [1,07; 1,30] p=0,0011	11,80% [4,80%; 18,80%] p=0,0009	1,47 [1,21; 1,78] p<0,0001
Nicht EMA-Population	44/63 (69,8%)	3,45 [0,72; 10,81]	37/61 (60,7%)	9,53 [2,76; 19,32]	1,48 [0,69; 3,18] p=0,4288	1,14 [0,88; 1,48] p=0,3276	8,60% [-8,30%; 25,50%] p=0,3165	1,20 [0,76; 1,90] p=0,4348
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle								
Alle	215/364 (59,1%)	9,33 [3,71; 16,92]	158/365 (43,3%)	28,52 [20,37; NA]	1,93 [1,43; 2,61] p<0,0001	1,37 [1,18; 1,58] p<0,0001	15,90% [8,80%; 23,00%] p<0,0001	1,59 [1,29; 1,95] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	109/188 (58,0%)	7,23 [2,56; 25,82]	84/193 (43,5%)	37,55 [15,44; NA]	1,77 [1,17; 2,66] p=0,0080	1,32 [1,08; 1,62] p=0,0060	14,10% [4,10%; 24,10%] p=0,0056	1,57 [1,18; 2,11] p=0,0021
weiblich	106/176 (60,2%)	10,58 [3,29; 20,50]	74/172 (43,0%)	28,35 [14,06; NA]	2,10 [1,35; 3,26] p=0,0015	1,41 [1,14; 1,72] p=0,0011	17,40% [7,30%; 27,60%] p=0,0008	1,54 [1,14; 2,08] p=0,0049
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	108/207 (52,2%)	19,32 [7,23; NA]	80/206 (38,8%)	NA [25,56; NA]	1,74 [1,17; 2,58] p=0,0082	1,34 [1,09; 1,66] p=0,0062	13,40% [3,90%; 22,80%] p=0,0055	1,47 [1,10; 1,96] p=0,0095

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	107/157 (68,2%)	2,79 [1,61; 11,86]	78/159 (49,1%)	15,44 [8,38; NA]	2,23 [1,41; 3,52] p=0,0008	1,39 [1,15; 1,69] p=0,0006	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004	1,72 [1,28; 2,31] p=0,0003
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	195/334 (58,4%)	10,58 [3,91; 18,96]	148/335 (44,2%)	28,35 [17,25; NA]	1,81 [1,32; 2,47] p=0,0003	1,32 [1,14; 1,53] p=0,0002	14,20% [6,80%; 21,60%] p=0,0002	1,52 [1,23; 1,89] p=0,0001
andere	20/30 (66,7%)	1,66 [0,72; 27,57]	10/30 (33,3%)	NA [10,09; NA]	4,23 [1,28; 13,95] p=0,0234	2,14 [1,12; 4,07] p=0,0126	36,40% [10,60%; 62,20%] p=0,0057	3,02 [1,28; 7,14] p=0,0117
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	67/99 (67,7%)	1,61 [0,82; 13,31]	41/99 (41,4%)	25,56 [10,19; NA]	3,29 [1,78; 6,08] p=0,0002	1,64 [1,26; 2,14] p=0,0001	26,60% [13,70%; 39,40%] p<0,0001	2,14 [1,44; 3,17] p=0,0002
andere	148/265 (55,8%)	11,96 [5,55; 27,57]	117/266 (44,0%)	28,52 [15,44; NA]	1,63 [1,15; 2,30] p=0,0075	1,27 [1,07; 1,51] p=0,0059	11,90% [3,50%; 20,30%] p=0,0054	1,41 [1,11; 1,80] p=0,0055
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	4/7 (57,1%)	2,79 [0,69; NA]	3/4 (75,0%)	3,76 [0,69; NA]	NA [NA; NA] p=1,0000	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3173	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	1,62 [0,14; 18,31] p=0,6975
30 bis <60 ml/min	101/151 (66,9%)	3,71 [1,45; 11,86]	54/134 (40,3%)	NA [15,31; NA]	2,94 [1,80; 4,79] p<0,0001	1,62 [1,29; 2,04] p<0,0001	25,80% [14,60%; 37,00%] p<0,0001	2,00 [1,43; 2,81] p<0,0001
60 bis <90 ml/min	78/145 (53,8%)	23,49 [4,60; NA]	79/167 (47,3%)	21,98 [12,52; NA]	1,33 [0,84; 2,10] p=0,2757	1,15 [0,92; 1,43] p=0,2287	6,90% [-4,20%; 18,00%] p=0,2225	1,23 [0,89; 1,71] p=0,2096
≥90 ml/min	32/61 (52,5%)	10,58 [1,64; NA]	22/60 (36,7%)	NA [13,86; NA]	1,77 [0,84; 3,74] p=0,1916	1,38 [0,89; 2,14] p=0,1366	13,80% [-4,10%; 31,60%] p=0,1311	1,70 [0,97; 2,98] p=0,0647

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	195/332 (58,7%)	10,58 [3,91; 19,81]	145/336 (43,2%)	29,47 [20,86; NA]	1,93 [1,41; 2,64] p<0,0001	1,37 [1,18; 1,59] p<0,0001	15,70% [8,40%; 23,10%] p<0,0001	1,56 [1,26; 1,94] p<0,0001
beeinträchtigt	19/31 (61,3%)	1,41 [0,69; NA]	13/29 (44,8%)	12,88 [2,76; NA]	1,85 [0,66; 5,16] p=0,3529	1,39 [0,78; 2,48] p=0,2378	16,70% [-10,50%; 44,00%] p=0,2285	1,80 [0,83; 3,88] p=0,1354
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	180/301 (59,8%)	8,25 [3,29; 15,87]	134/304 (44,1%)	28,52 [17,25; NA]	1,94 [1,39; 2,69] p=0,0001	1,36 [1,17; 1,59] p<0,0001	16,00% [8,20%; 23,70%] p<0,0001	1,61 [1,28; 2,02] p<0,0001
Nicht EMA-Population	35/63 (55,6%)	25,13 [2,56; NA]	24/61 (39,3%)	NA [13,31; NA]	2,06 [0,97; 4,40] p=0,0945	1,42 [0,98; 2,05] p=0,0645	16,80% [-0,40%; 34,00%] p=0,0549	1,51 [0,87; 2,62] p=0,1426
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	74/364 (20,3%)	NA [NA; NA]	71/365 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,74; 1,56] p=0,7859	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7140	1,10% [-4,60%; 6,70%] p=0,7132	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8566
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	45/188 (23,9%)	NA [NA; NA]	44/193 (22,8%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,66; 1,79] p=0,8386	1,06 [0,75; 1,49] p=0,7419	1,40% [-6,80%; 9,50%] p=0,7398	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8581
weiblich	29/176 (16,5%)	NA [NA; NA]	27/172 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,62; 1,95] p=0,8691	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7556	1,20% [-6,50%; 8,90%] p=0,7541	0,95 [0,56; 1,62] p=0,8441
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	37/207 (17,9%)	NA [NA; NA]	30/206 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,75; 2,19] p=0,4428	1,22 [0,79; 1,88] p=0,3670	3,20% [-3,70%; 10,20%] p=0,3638	1,10 [0,68; 1,78] p=0,7072

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	37/157 (23,6%)	NA [NA; NA]	41/159 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,54; 1,53] p=0,8103	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7092	-1,80% [-11,10%; 7,50%] p=0,7088	0,87 [0,56; 1,37] p=0,5502
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	67/334 (20,1%)	NA [NA; NA]	68/335 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,68; 1,48] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9754	0,10% [-5,90%; 6,00%] p=0,9753	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6886
andere	7/30 (23,3%)	NA [38,54; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,23 [0,72; 24,71] p=0,2184	2,84 [0,73; 11,00] p=0,1145	16,40% [-1,90%; 34,70%] p=0,0796	2,16 [0,50; 9,27] p=0,2993
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	28/99 (28,3%)	NA [NA; NA]	26/99 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,60; 2,14] p=0,8169	1,09 [0,70; 1,71] p=0,6949	2,50% [-9,80%; 14,70%] p=0,6935	1,06 [0,62; 1,82] p=0,8308
andere	46/265 (17,4%)	NA [NA; NA]	45/266 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,66; 1,65] p=0,9603	1,03 [0,72; 1,49] p=0,8671	0,50% [-5,70%; 6,80%] p=0,8668	0,92 [0,61; 1,39] p=0,6961
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	NA [0,03; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,25; NA]	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,0833	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	39/151 (25,8%)	NA [NA; NA]	30/134 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,67; 2,06] p=0,6651	1,13 [0,75; 1,71] p=0,5659	2,90% [-6,90%; 12,70%] p=0,5625	1,00 [0,61; 1,62] p=0,9887
60 bis <90 ml/min	23/145 (15,9%)	NA [NA; NA]	30/167 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,49; 1,70] p=0,9043	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7801	-1,20% [-9,30%; 7,00%] p=0,7781	0,83 [0,47; 1,47] p=0,5178
≥90 ml/min	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,24; 1,90] p=0,6288	0,72 [0,30; 1,74] p=0,4591	-4,90% [-17,90%; 8,00%] p=0,4534	0,75 [0,30; 1,88] p=0,5356

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	68/332 (20,5%)	NA [NA; NA]	66/336 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7889	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7139	1,10% [-4,80%; 7,00%] p=0,7128	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8142
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [34,04; NA]	0,77 [0,22; 2,77] p=0,9338	0,78 [0,24; 2,52] p=0,6826	-4,40% [-26,30%; 17,50%] p=0,6921	0,81 [0,23; 2,93] p=0,7536
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	65/301 (21,6%)	NA [NA; NA]	60/304 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,75; 1,69] p=0,6258	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5552	1,90% [-4,40%; 8,20%] p=0,5546	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8441
Nicht EMA-Population	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,33; 2,52] p=1,0000	0,94 [0,44; 1,99] p=0,8657	-1,10% [-13,90%; 11,80%] p=0,8681	0,66 [0,23; 1,86] p=0,4287
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle								
Alle	135/364 (37,1%)	NA [41,66; NA]	144/365 (39,5%)	NA [28,02; NA]	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5661	0,94 [0,78; 1,13] p=0,5155	-2,30% [-9,30%; 4,70%] p=0,5144	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0872
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/188 (35,1%)	NA [41,66; NA]	70/193 (36,3%)	NA [30,72; NA]	0,94 [0,61; 1,43] p=0,8529	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7697	-1,40% [-11,00%; 8,10%] p=0,7678	0,80 [0,57; 1,13] p=0,1994
weiblich	69/176 (39,2%)	NA [32,92; NA]	74/172 (43,0%)	32,16 [16,26; NA]	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5963	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5225	-3,40% [-13,50%; 6,80%] p=0,5184	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2165
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	70/207 (33,8%)	NA [41,66; NA]	73/206 (35,4%)	NA [33,08; NA]	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7900	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7118	-1,70% [-10,90%; 7,40%] p=0,7106	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2230

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	65/157 (41,4%)	NA [26,05; NA]	71/159 (44,7%)	26,68 [14,98; NA]	0,88 [0,56; 1,38] p=0,6547	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5746	-3,10% [-13,90%; 7,70%] p=0,5744	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2302
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	122/334 (36,5%)	NA [41,66; NA]	132/335 (39,4%)	NA [30,72; NA]	0,89 [0,65; 1,22] p=0,5030	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4533	-2,80% [-10,10%; 4,50%] p=0,4520	0,81 [0,63; 1,03] p=0,0878
andere	13/30 (43,3%)	NA [4,67; NA]	12/30 (40,0%)	NA [10,09; NA]	0,80 [0,26; 2,43] p=0,9167	0,88 [0,47; 1,66] p=0,6928	-5,30% [-31,80%; 21,20%] p=0,6931	0,74 [0,30; 1,83] p=0,5102
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	38/99 (38,4%)	NA [26,05; NA]	37/99 (37,4%)	NA [17,61; NA]	1,04 [0,59; 1,85] p=1,0000	1,03 [0,72; 1,47] p=0,8878	1,00% [-12,60%; 14,50%] p=0,8872	0,88 [0,56; 1,40] p=0,5930
andere	97/265 (36,6%)	NA [41,66; NA]	107/266 (40,2%)	NA [22,27; NA]	0,86 [0,60; 1,22] p=0,4452	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3935	-3,60% [-11,70%; 4,60%] p=0,3924	0,79 [0,60; 1,04] p=0,0941
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	5/7 (71,4%)	0,76 [0,07; NA]	3/4 (75,0%)	3,29 [0,23; NA]	NA [NA; NA] p=1,0000	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3173	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	0,84 [0,12; 6,12] p=0,8659
30 bis <60 ml/min	65/151 (43,0%)	NA [26,05; NA]	66/134 (49,3%)	17,61 [10,51; NA]	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3883	0,88 [0,69; 1,13] p=0,3262	-5,80% [-17,20%; 5,60%] p=0,3210	0,70 [0,49; 1,00] p=0,0473
60 bis <90 ml/min	47/145 (32,4%)	NA [41,66; NA]	55/167 (32,9%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,57; 1,54] p=0,9008	0,96 [0,70; 1,31] p=0,8024	-1,30% [-11,70%; 9,00%] p=0,8011	0,85 [0,57; 1,28] p=0,4438
≥90 ml/min	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	20/60 (33,3%)	NA [17,84; NA]	0,76 [0,34; 1,68] p=0,6361	0,83 [0,50; 1,40] p=0,5013	-5,90% [-22,60%; 10,80%] p=0,4916	0,72 [0,36; 1,42] p=0,3396

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	123/332 (37,0%)	NA [41,66; NA]	130/336 (38,7%)	NA [30,72; NA]	0,94 [0,68; 1,28] p=0,7420	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6825	-1,50% [-8,80%; 5,80%] p=0,6813	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1170
beeinträchtigt	12/31 (38,7%)	NA [9,79; NA]	14/29 (48,3%)	28,02 [3,25; NA]	0,63 [0,21; 1,90] p=0,5707	0,78 [0,43; 1,40] p=0,3959	-10,90% [-36,60%; 14,90%] p=0,4079	0,93 [0,39; 2,22] p=0,8641
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	117/301 (38,9%)	NA [NA; NA]	123/304 (40,5%)	NA [22,05; NA]	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7784	0,96 [0,79; 1,17] p=0,7152	-1,40% [-9,20%; 6,30%] p=0,7149	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2700
Nicht EMA-Population	18/63 (28,6%)	NA [41,66; NA]	21/61 (34,4%)	NA [17,84; NA]	0,80 [0,37; 1,73] p=0,7032	0,85 [0,50; 1,47] p=0,5638	-4,90% [-21,60%; 11,80%] p=0,5649	0,54 [0,26; 1,09] p=0,0860
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	68/364 (18,7%)	NA [NA; NA]	46/365 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [1,07; 2,44] p=0,0282	1,49 [1,06; 2,09] p=0,0220	6,10% [0,90%; 11,30%] p=0,0210	1,45 [1,00; 2,12] p=0,0511
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	39/188 (20,7%)	NA [NA; NA]	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,04; 3,21] p=0,0500	1,62 [1,03; 2,55] p=0,0364	7,90% [0,60%; 15,30%] p=0,0350	1,62 [0,97; 2,70] p=0,0662
weiblich	29/176 (16,5%)	NA [NA; NA]	22/172 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,76; 2,51] p=0,3476	1,33 [0,80; 2,21] p=0,2758	4,20% [-3,40%; 11,70%] p=0,2790	1,25 [0,71; 2,19] p=0,4372
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	34/207 (16,4%)	NA [NA; NA]	22/206 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,92; 2,95] p=0,1213	1,53 [0,93; 2,51] p=0,0912	5,70% [-0,80%; 12,20%] p=0,0880	1,48 [0,86; 2,54] p=0,1532

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	34/157 (21,7%)	NA [NA; NA]	24/159 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,88; 2,83] p=0,1592	1,45 [0,91; 2,31] p=0,1211	6,70% [-1,70%; 15,20%] p=0,1193	1,43 [0,84; 2,41] p=0,1830
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	59/334 (17,7%)	NA [NA; NA]	44/335 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,94; 2,22] p=0,1153	1,36 [0,95; 1,93] p=0,0929	4,70% [-0,70%; 10,10%] p=0,0910	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1558
andere	9/30 (30,0%)	NA [19,91; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	4,78 [0,93; 24,45] p=0,0590	3,70 [0,99; 13,79] p=0,0290	24,00% [2,90%; 45,10%] p=0,0255	4,12 [0,87; 19,57] p=0,0747
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	20/99 (20,2%)	NA [NA; NA]	14/99 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,73; 3,27] p=0,3450	1,42 [0,77; 2,63] p=0,2580	6,10% [-4,40%; 16,50%] p=0,2552	1,36 [0,69; 2,69] p=0,3807
andere	48/265 (18,1%)	NA [NA; NA]	32/266 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,01; 2,69] p=0,0601	1,51 [1,01; 2,28] p=0,0458	6,20% [0,20%; 12,20%] p=0,0442	1,50 [0,95; 2,34] p=0,0789
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,07; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	30/151 (19,9%)	NA [NA; NA]	18/134 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,81; 2,92] p=0,2524	1,43 [0,83; 2,46] p=0,1935	5,80% [-2,80%; 14,40%] p=0,1852	1,32 [0,73; 2,38] p=0,3559
60 bis <90 ml/min	29/145 (20,0%)	NA [NA; NA]	21/167 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,98; 3,49] p=0,0761	1,63 [1,00; 2,65] p=0,0534	8,00% [-0,20%; 16,10%] p=0,0563	1,67 [0,93; 3,00] p=0,0891
≥90 ml/min	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,32; 3,25] p=1,0000	1,02 [0,35; 2,94] p=0,9702	0,20% [-11,30%; 11,70%] p=0,9694	1,14 [0,37; 3,47] p=0,8195

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	62/332 (18,7%)	NA [NA; NA]	41/336 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,08; 2,56] p=0,0270	1,52 [1,06; 2,18] p=0,0207	6,40% [1,00%; 11,80%] p=0,0200	1,48 [1,00; 2,21] p=0,0508
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [34,99; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,34; 6,09] p=0,8998	1,33 [0,42; 4,18] p=0,6238	4,90% [-14,30%; 24,00%] p=0,6188	1,14 [0,32; 4,13] p=0,8388
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	61/301 (20,3%)	NA [NA; NA]	39/304 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,12; 2,71] p=0,0180	1,58 [1,10; 2,27] p=0,0136	7,40% [1,60%; 13,30%] p=0,0130	1,58 [1,06; 2,37] p=0,0258
Nicht EMA-Population	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,27; 2,90] p=1,0000	0,91 [0,33; 2,48] p=0,8493	-1,10% [-12,10%; 9,90%] p=0,8457	0,79 [0,27; 2,34] p=0,6717
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	319/364 (87,6%)	4,21 [3,32; 5,09]	279/365 (76,4%)	5,39 [4,67; 6,90]	2,17 [1,46; 3,22] p=0,0001	1,15 [1,07; 1,23] p<0,0001	11,20% [5,60%; 16,70%] p<0,0001	1,16 [0,98; 1,36] p=0,0811
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	164/188 (87,2%)	4,57 [3,25; 5,75]	144/193 (74,6%)	6,14 [5,06; 8,61]	2,42 [1,40; 4,18] p=0,0018	1,17 [1,06; 1,30] p=0,0013	13,00% [5,20%; 20,70%] p=0,0010	1,28 [1,02; 1,62] p=0,0360
weiblich	155/176 (88,1%)	3,91 [2,79; 5,26]	135/172 (78,5%)	4,67 [2,76; 6,93]	1,96 [1,09; 3,51] p=0,0310	1,12 [1,02; 1,23] p=0,0220	9,20% [1,40%; 17,10%] p=0,0213	1,05 [0,83; 1,33] p=0,6737
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	184/207 (88,9%)	4,47 [3,32; 5,55]	162/206 (78,6%)	5,39 [4,53; 6,93]	2,21 [1,27; 3,84] p=0,0062	1,13 [1,04; 1,23] p=0,0044	10,30% [3,30%; 17,30%] p=0,0039	1,13 [0,91; 1,40] p=0,2562

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	135/157 (86,0%)	3,91 [2,79; 5,55]	117/159 (73,6%)	5,62 [3,48; 9,40]	2,13 [1,21; 3,73] p=0,0098	1,17 [1,04; 1,31] p=0,0068	12,30% [3,40%; 21,20%] p=0,0067	1,19 [0,93; 1,54] p=0,1737
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	292/334 (87,4%)	4,17 [3,19; 4,86]	257/335 (76,7%)	5,26 [4,40; 6,77]	2,09 [1,39; 3,15] p=0,0005	1,14 [1,06; 1,22] p=0,0003	10,60% [4,80%; 16,40%] p=0,0003	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0693
andere	27/30 (90,0%)	8,15 [3,38; 12,85]	22/30 (73,3%)	7,85 [4,14; 14,72]	2,00 [0,43; 9,36] p=0,5861	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3639	9,50% [-10,80%; 29,90%] p=0,3584	0,83 [0,42; 1,65] p=0,6052
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	82/99 (82,8%)	5,26 [3,71; 7,23]	72/99 (72,7%)	7,39 [4,89; 10,38]	1,75 [0,90; 3,42] p=0,1307	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0939	10,00% [-1,80%; 21,70%] p=0,0958	1,11 [0,80; 1,54] p=0,5404
andere	237/265 (89,4%)	3,91 [3,06; 4,86]	207/266 (77,8%)	5,13 [3,81; 6,50]	2,43 [1,49; 3,95] p=0,0004	1,15 [1,06; 1,24] p=0,0003	11,60% [5,40%; 17,80%] p=0,0002	1,17 [0,97; 1,42] p=0,0971
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	6/7 (85,7%)	5,55 [0,26; 22,11]	3/4 (75,0%)	11,83 [4,89; NA]	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3173	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	3,65 [0,37; 35,84] p=0,2673
30 bis <60 ml/min	128/151 (84,8%)	4,14 [3,09; 5,55]	98/134 (73,1%)	7,39 [4,34; 10,38]	1,95 [1,09; 3,48] p=0,0303	1,15 [1,02; 1,31] p=0,0211	11,30% [1,60%; 20,90%] p=0,0222	1,32 [1,00; 1,74] p=0,0464
60 bis <90 ml/min	132/145 (91,0%)	4,21 [2,79; 5,55]	131/167 (78,4%)	5,13 [3,19; 6,60]	2,66 [1,35; 5,27] p=0,0055	1,15 [1,05; 1,26] p=0,0038	11,90% [4,00%; 19,80%] p=0,0030	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6526
≥90 ml/min	53/61 (86,9%)	4,50 [3,12; 6,90]	47/60 (78,3%)	5,13 [3,19; 8,61]	1,65 [0,60; 4,48] p=0,4723	1,08 [0,92; 1,28] p=0,3348	6,70% [-6,70%; 20,20%] p=0,3271	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5812

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	289/332 (87,0%)	4,30 [3,42; 5,39]	256/336 (76,2%)	5,85 [4,93; 8,21]	2,07 [1,38; 3,11] p=0,0005	1,14 [1,06; 1,23] p=0,0004	10,70% [4,90%; 16,60%] p=0,0003	1,19 [1,00; 1,41] p=0,0489
beeinträchtigt	29/31 (93,5%)	2,27 [1,45; 5,26]	23/29 (79,3%)	2,56 [1,51; 5,19]	16,50 [0,94; 289,35] p=0,0655	1,24 [1,02; 1,51] p=0,0258	18,80% [3,10%; 34,50%] p=0,0187	0,83 [0,43; 1,63] p=0,5952
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	267/301 (88,7%)	4,17 [3,22; 4,80]	232/304 (76,3%)	5,49 [4,43; 7,56]	2,40 [1,54; 3,74] p<0,0001	1,16 [1,08; 1,25] p<0,0001	12,30% [6,30%; 18,30%] p<0,0001	1,21 [1,01; 1,45] p=0,0392
Nicht EMA-Population	52/63 (82,5%)	5,16 [3,02; 8,90]	47/61 (77,0%)	5,19 [3,19; 8,25]	1,50 [0,60; 3,74] p=0,5011	1,09 [0,89; 1,32] p=0,3632	6,40% [-7,90%; 20,70%] p=0,3795	1,07 [0,70; 1,64] p=0,7463
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alle								
Alle	47/364 (12,9%)	NA [NA; NA]	62/365 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,48; 1,08]; p=0,1413	0,76 [0,53; 1,07]; p=0,1158	-4,2% [-9,3%; 1,0%]; p=0,1141	0,643 [0,439; 0,941]; p=0,0232
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,42; 1,52]; p=0,6015	0,82 [0,46; 1,45]; p=0,4937	-2,2% [-8,6%; 4,2%]; p=0,4931	0,689 [0,372; 1,274]; p=0,2345
weiblich	28/176 (15,9%)	NA [NA; NA]	38/172 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,37; 1,10]; p=0,1440	0,70 [0,45; 1,09]; p=0,1106	-6,7% [-14,9%; 1,4%]; p=0,1047	0,585 [0,356; 0,962]; p=0,0346
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	32/207 (15,5%)	NA [NA; NA]	37/206 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,49; 1,40]; p=0,5727	0,86 [0,56; 1,32]; p=0,4867	-2,6% [-9,7%; 4,6%]; p=0,4854	0,731 [0,454; 1,176]; p=0,1969

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	25/159 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,28; 1,11]; p=0,1334	0,60 [0,33; 1,10]; p=0,0962	-6,3% [-13,5%; 1,0%]; p=0,0932	0,512 [0,269; 0,974]; p=0,0415
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie								
weiß	43/334 (12,9%)	NA [NA; NA]	60/335 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,44; 1,03]; p=0,0851	0,71 [0,50; 1,03]; p=0,0679	-5,1% [-10,6%; 0,3%]; p=0,0657	0,609 [0,411; 0,904]; p=0,0137
andere	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,20; 10,21]; p=1,0000	1,30 [0,30; 5,72]; p=0,7360	2,7% [-12,3%; 17,6%]; p=0,7267	1,137 [0,200; 6,461]; p=0,8847
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Region								
Nordamerika	11/99 (11,1%)	NA [NA; NA]	15/99 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,30; 1,60]; p=0,5200	0,73 [0,35; 1,51]; p=0,3944	-4,1% [-13,6%; 5,3%]; p=0,3920	0,618 [0,283; 1,353]; p=0,2287
andere	36/265 (13,6%)	NA [NA; NA]	47/266 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,45; 1,17]; p=0,2276	0,76 [0,51; 1,14]; p=0,1853	-4,2% [-10,3%; 2,0%]; p=0,1833	0,651 [0,421; 1,007]; p=0,0538
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [1,314; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,7% [13,3%; 100%]; p=0,0143	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	23/151 (15,2%)	NA [NA; NA]	21/134 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,53; 1,96]; p=1,0000	1,01 [0,59; 1,74]; p=0,9580	0,2% [-8,1%; 8,5%]; p=0,9580	0,930 [0,512; 1,688]; p=0,8116
60 bis <90 ml/min	16/145 (11,0%)	NA [NA; NA]	32/167 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,27; 0,99]; p=0,0636	0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0456	-8,4% [-16,3%; -0,4%]; p=0,0392	0,478 [0,260; 0,880]; p=0,0178
≥90 ml/min	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	9/60 (15,0%)	40,509 [40,509; NA]	0,55 [0,17; 1,79]; p=0,4839	0,61 [0,23; 1,62]; p=0,3271	-6,0% [-17,7%; 5,7%]; p=0,3114	0,553 [0,189; 1,622]; p=0,2809

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	43/ 332 (13,0%)	NA [NA; NA]	52/ 336 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,53; 1,26]; p= 0,4240	0,84 [0,58; 1,22]; p=0,3628	-2,5% [-7,7%; 2,8%]; p=0,3618	0,715[0,476; 1,074]; p=0,1065
beeinträchtigt	4/ 31 (12,9%)	NA [NA; NA]	10/ 29 (34,5%)	NA [10,645; NA]	0,27 [0,06; 1,20]; p= 0,1512	0,39 [0,12; 1,24]; p=0,0807	-19,3% [-39,8%; 1,2%]; p=0,0651	0,330 [0,102; 1,069]; p=0,0645
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	40/301 (13,3%)	NA [NA; NA]	54/304 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,45; 1,10]; p= 0,1469	0,74 [0,51; 1,08]; p=0,1184	-4,6% [-10,3%; 1,1%]; p=0,1164	0,648 [0,429; 0,979]; p=0,0395
Nicht EMA-Population	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [40,509; NA]	0,84 [0,28; 2,56]; p=0,9863	0,86 [0,32; 2,33]; p=0,7682	-1,8% [-13,5%; 9,9%]; p=0,7631	0,684 [0,237; 1,977]; p=0,4835
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Alle								
Alle	117/364 (32,1%)	NA [NA; NA]	99/365 (27,1%)	NA [40,51; NA]	1,27 [0,92; 1,76] p=0,1627	1,18 [0,95; 1,48] p=0,1399	5,00% [-1,60%; 11,50%] p=0,1380	1,01 [0,78; 1,33] p=0,9149
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	53/188 (28,2%)	NA [NA; NA]	51/193 (26,4%)	NA [40,51; NA]	1,11 [0,70; 1,75] p=0,7402	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6547	2,00% [-6,90%; 11,00%] p=0,6558	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6382
weiblich	64/176 (36,4%)	NA [33,15; NA]	48/172 (27,9%)	NA [36,14; NA]	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1485	1,28 [0,94; 1,74] p=0,1194	7,80% [-1,90%; 17,60%] p=0,1158	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4339
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	73/207 (35,3%)	NA [36,47; NA]	65/206 (31,6%)	40,51 [36,14; NA]	1,18 [0,78; 1,78] p=0,4896	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4269	3,70% [-5,40%; 12,80%] p=0,4256	0,94 [0,68; 1,32] p=0,7429

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	44/157 (28,0%)	NA [NA; NA]	34/159 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,86; 2,42] p=0,2138	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1702	6,60% [-2,80%; 16,10%] p=0,1666	1,15 [0,73; 1,80] p=0,5414
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Ethnie								
weiß	110/334 (32,9%)	NA [NA; NA]	92/335 (27,5%)	NA [40,51; NA]	1,30 [0,93; 1,82] p=0,1420	1,20 [0,95; 1,51] p=0,1208	5,50% [-1,40%; 12,40%] p=0,1189	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7617
andere	7/30 (23,3%)	NA [36,47; NA]	7/30 (23,3%)	NA [31,31; NA]	0,95 [0,24; 3,72] p=1,0000	0,96 [0,34; 2,70] p=0,9418	-0,80% [-22,30%; 20,60%] p=0,9382	1,02 [0,28; 3,75] p=0,9708
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Region								
Nordamerika	25/99 (25,3%)	NA [NA; NA]	28/99 (28,3%)	NA [26,78; NA]	0,85 [0,45; 1,60] p=0,7270	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6100	-3,20% [-15,40%; 9,00%] p=0,6069	0,72 [0,42; 1,26] p=0,2515
andere	92/265 (34,7%)	NA [NA; NA]	71/266 (26,7%)	NA [40,51; NA]	1,47 [1,01; 2,13] p=0,0553	1,30 [1,01; 1,68] p=0,0447	8,00% [0,20%; 15,80%] p=0,0431	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4421
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [14,00; NA]	1/4 (25,0%)	NA [32,49; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p=0,3173	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	49/151 (32,5%)	NA [NA; NA]	29/134 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,00; 2,91] p=0,0683	1,47 [0,99; 2,19] p=0,0514	10,40% [0,10%; 20,60%] p=0,0473	1,40 [0,87; 2,24] p=0,1644
60 bis <90 ml/min	53/145 (36,6%)	NA [33,15; NA]	52/167 (31,1%)	NA [26,78; NA]	1,28 [0,79; 2,06] p=0,3790	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3172	5,40% [-5,20%; 16,10%] p=0,3182	0,97 [0,66; 1,44] p=0,8980
≥90 ml/min	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	17/60 (28,3%)	40,51 [26,91; NA]	0,79 [0,34; 1,82] p=0,7335	0,84 [0,46; 1,54] p=0,5830	-4,50% [-20,60%; 11,50%] p=0,5806	0,79 [0,38; 1,66] p=0,5376

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	107/332 (32,2%)	NA [NA; NA]	87/336 (25,9%)	NA [40,51; NA]	1,36 [0,97; 1,91] p=0,0906	1,24 [0,98; 1,57] p=0,0758	6,20% [-0,60%; 13,10%] p=0,0741	1,07 [0,81; 1,43] p=0,6287
beeinträchtigt	9/31 (29,0%)	NA [13,50; NA]	12/29 (41,4%)	26,51 [8,71; NA]	0,49 [0,14; 1,71] p=0,4465	0,69 [0,36; 1,31] p=0,2948	-13,20% [-35,90%; 9,40%] p=0,2524	0,77 [0,30; 1,94] p=0,5756
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	95/301 (31,6%)	NA [NA; NA]	76/304 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,96; 1,97] p=0,0971	1,25 [0,97; 1,62] p=0,0805	6,40% [-0,70%; 13,50%] p=0,0788	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4138
Nicht EMA-Population	22/63 (34,9%)	NA [35,58; NA]	23/61 (37,7%)	31,31 [20,30; NA]	0,97 [0,46; 2,07] p=1,0000	0,98 [0,61; 1,57] p=0,9454	-0,60% [-17,70%; 16,50%] p=0,9442	0,63 [0,33; 1,19] p=0,1531
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Alle								
Alle	49/364 (13,5%)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,83; 2,04] p=0,3003	1,26 [0,85; 1,87] p=0,2506	2,80% [-1,90%; 7,50%] p=0,2497	1,17 [0,77; 1,79] p=0,4581
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	33/188 (17,6%)	NA [NA; NA]	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,66; 1,98] p=0,7237	1,12 [0,71; 1,77] p=0,6221	1,90% [-5,60%; 9,30%] p=0,6238	1,02 [0,62; 1,70] p=0,9266
weiblich	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	10/172 (5,8%)	NA [43,53; NA]	1,67 [0,73; 3,86] p=0,3066	1,59 [0,76; 3,36] p=0,2198	3,50% [-2,00%; 8,90%] p=0,2181	1,46 [0,65; 3,27] p=0,3556
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	22/207 (10,6%)	NA [NA; NA]	21/206 (10,2%)	NA [43,53; NA]	1,05 [0,56; 1,97] p=1,0000	1,04 [0,59; 1,84] p=0,8866	0,40% [-5,50%; 6,30%] p=0,8863	1,01 [0,56; 1,85] p=0,9683

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	18/159 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,85; 3,11] p=0,1840	1,52 [0,87; 2,64] p=0,1370	5,80% [-1,80%; 13,50%] p=0,1353	1,36 [0,74; 2,47] p=0,3193
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Ethnie								
weiß	45/334 (13,5%)	NA [NA; NA]	38/335 (11,3%)	NA [43,53; NA]	1,20 [0,76; 1,91] p=0,5078	1,18 [0,78; 1,77] p=0,4356	2,00% [-3,00%; 7,00%] p=0,4341	1,10 [0,71; 1,70] p=0,6732
andere	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [37,06; NA]	4,81 [0,49; 47,14] p=0,3222	3,54 [0,62; 20,07] p=0,1428	11,60% [-3,60%; 26,80%] p=0,1353	3,90 [0,43; 35,16] p=0,2245
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Region								
Nordamerika	19/99 (19,2%)	NA [NA; NA]	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,79; 3,76] p=0,2409	1,58 [0,81; 3,10] p=0,1724	7,00% [-3,00%; 17,10%] p=0,1703	1,54 [0,74; 3,19] p=0,2484
andere	30/265 (11,3%)	NA [43,37; NA]	27/266 (10,2%)	NA [43,53; NA]	1,13 [0,65; 1,96] p=0,7669	1,12 [0,68; 1,82] p=0,6625	1,20% [-4,10%; 6,40%] p=0,6616	1,02 [0,60; 1,72] p=0,9453
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	11/134 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,74; 3,53] p=0,3031	1,56 [0,76; 3,21] p=0,2224	4,50% [-2,60%; 11,60%] p=0,2158	1,50 [0,71; 3,18] p=0,2918
60 bis <90 ml/min	23/145 (15,9%)	NA [43,37; NA]	19/167 (11,4%)	NA [43,53; NA]	1,54 [0,79; 3,00] p=0,2629	1,45 [0,82; 2,56] p=0,1980	5,00% [-2,70%; 12,80%] p=0,2015	1,32 [0,70; 2,51] p=0,3954
≥90 ml/min	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,12; 1,61] p=0,3382	0,55 [0,21; 1,43] p=0,2088	-7,20% [-18,10%; 3,70%] p=0,1971	0,45 [0,15; 1,39] p=0,1662

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	47/332 (14,2%)	NA [NA; NA]	34/336 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,92; 2,35] p=0,1387	1,40 [0,92; 2,12] p=0,1102	4,00% [-0,90%; 9,00%] p=0,1094	1,26 [0,81; 1,97] p=0,3093
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	43,53 [37,65; NA]	0,19 [0,02; 1,97] p=0,1624	0,19 [0,03; 1,43] p=0,0715	-15,50% [-32,20%; 1,30%] p=0,0705	NA [NA; NA] p=0,9972
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	43/301 (14,3%)	NA [NA; NA]	35/304 (11,5%)	NA [43,53; NA]	1,26 [0,78; 2,04] p=0,4093	1,22 [0,81; 1,86] p=0,3441	2,60% [-2,80%; 7,90%] p=0,3427	1,14 [0,73; 1,79] p=0,5673
Nicht EMA-Population	6/63 (9,5%)	43,37 [43,37; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,34; 4,90] p=0,9816	1,25 [0,38; 4,18] p=0,7158	1,80% [-7,90%; 11,60%] p=0,7116	0,92 [0,24; 3,48] p=0,8964

Anhang 4-J Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	11/364 (3,0%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00% [1,30%; 4,80%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	11/334 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [1,40%; 5,20%] p=0,0008	NA [NA; NA] NA
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	1/99 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [-1,00%; 2,90%] p=0,3209	NA [NA; NA] NA
andere	10/265 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/266 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [1,50%; 6,10%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	10/332 (3,0%)	NA [NA; NA]	0/336 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00% [1,10%; 4,80%] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [-3,20%; 11,90%] p=0,2584	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	10/301 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/304 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [1,30%; 5,40%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA-Population	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,60%; 4,40%] p=0,3466	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	15/364 (4,1%)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,39; 1,57] p=0,6077	0,79 [0,41; 1,54] p=0,4908	-1,10% [-4,10%; 2,00%] p=0,4902	0,66 [0,33; 1,30] p=0,2274
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,47; 2,78] p=0,9552	1,13 [0,48; 2,65] p=0,7796	0,70% [-3,90%; 5,20%] p=0,7768	0,95 [0,40; 2,25] p=0,9049
weiblich	4/176 (2,3%)	NA [NA; NA]	9/172 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,13; 1,46] p=0,2769	0,44 [0,13; 1,48] p=0,1711	-2,80% [-6,70%; 1,10%] p=0,1642	0,34 [0,10; 1,13] p=0,0774
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75)								
Alter <75 Jahre	6/207 (2,9%)	NA [NA; NA]	10/206 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,64] p=0,4410	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3054	-2,00% [-5,70%; 1,80%] p=0,3076	0,48 [0,17; 1,33] p=0,1567
Alter ≥ 75 Jahre	9/157 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/159 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,39; 2,64] p=1,0000	1,01 [0,41; 2,47] p=0,9788	0,10% [-5,00%; 5,20%] p=0,9786	0,86 [0,34; 2,18] p=0,7570
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	14/334 (4,2%)	NA [NA; NA]	19/335 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,35; 1,45] p=0,4553	0,73 [0,37; 1,43] p=0,3550	-1,60% [-4,80%; 1,70%] p=0,3533	0,62 [0,31; 1,24] p=0,1725
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,2981	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	5/99 (5,1%)	NA [NA; NA]	5/99 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,28; 3,47] p=1,0000	0,99 [0,29; 3,32] p=0,9853	-0,10% [-6,20%; 6,10%] p=0,9853	0,80 [0,23; 2,79] p=0,7295

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	10/265 (3,8%)	NA [NA; NA]	14/266 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,31; 1,63] p=0,5488	0,72 [0,33; 1,59] p=0,4184	-1,50% [-5,00%; 2,10%] p=0,4165	0,60 [0,27; 1,37] p=0,2266
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥ 90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [1,68; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,78; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-92,40%; 92,40%] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000
30 bis <60 ml/min	5/151 (3,3%)	NA [NA; NA]	7/134 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,19; 2,02] p=0,6193	0,64 [0,21; 1,95] p=0,4290	-1,90% [-6,60%; 2,80%] p=0,4322	0,49 [0,15; 1,58] p=0,2342
60 bis <90 ml/min	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	8/167 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,34; 2,59] p=1,0000	0,94 [0,36; 2,47] p=0,9047	-0,30% [-5,30%; 4,70%] p=0,9074	0,79 [0,28; 2,22] p=0,6556
≥ 90 ml/min	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,08; 3,59] p=0,8520	0,52 [0,07; 3,99] p=0,5254	-2,40% [-9,50%; 4,70%] p=0,5082	0,31 [0,03; 3,17] p=0,3266
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	15/332 (4,5%)	NA [NA; NA]	18/336 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,41; 1,67] p=0,7342	0,84 [0,43; 1,63] p=0,6045	-0,90% [-4,20%; 2,40%] p=0,6057	0,69 [0,35; 1,39] p=0,3014
beeinträchtigt	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-9,20%; 3,40%] p=0,3674	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	13/301 (4,3%)	NA [NA; NA]	17/304 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,36; 1,60] p=0,6001	0,77 [0,38; 1,57] p=0,4765	-1,30% [-4,70%; 2,20%] p=0,4752	0,67 [0,32; 1,38] p=0,2731
Nicht EMA-Population	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,12; 7,86] p=1,0000	0,96 [0,10; 8,94] p=0,9741	-0,10% [-6,30%; 6,10%] p=0,9729	0,61 [0,07; 4,90] p=0,6395

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	226/364 (62,1%)	8,25 [2,56; 14,72]	191/365 (52,3%)	14,06 [10,51; 25,07]	1,52 [1,12; 2,05] p=0,0076	1,19 [1,05; 1,35] p=0,0061	9,90% [2,80%; 16,90%] p=0,0060	1,36 [1,12; 1,65] p=0,0020
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	116/188 (61,7%)	3,71 [1,61; 15,51]	101/193 (52,3%)	15,31 [6,34; 28,52]	1,47 [0,96; 2,24] p=0,0942	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0754	8,80% [-0,80%; 18,50%] p=0,0734	1,37 [1,05; 1,79] p=0,0218
weiblich	110/176 (62,5%)	11,79 [1,81; 19,81]	90/172 (52,3%)	13,73 [9,99; 26,71]	1,55 [1,00; 2,38] p=0,0600	1,20 [1,00; 1,44] p=0,0471	10,60% [0,20%; 20,90%] p=0,0455	1,33 [1,00; 1,76] p=0,0501
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75)								
Alter <75 Jahre	113/207 (54,6%)	17,97 [8,77; 34,99]	97/206 (47,1%)	20,86 [13,37; NA]	1,36 [0,92; 2,00] p=0,1526	1,16 [0,96; 1,40] p=0,1267	7,50% [-2,10%; 17,00%] p=0,1248	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1672
Alter ≥ 75 Jahre	113/157 (72,0%)	1,81 [0,95; 3,91]	94/159 (59,1%)	9,27 [5,49; 15,31]	1,79 [1,12; 2,87] p=0,0193	1,22 [1,04; 1,43] p=0,0143	13,00% [2,60%; 23,40%] p=0,0139	1,52 [1,16; 2,01] p=0,0027
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	204/334 (61,1%)	9,86 [3,25; 15,70]	175/335 (52,2%)	13,86 [9,53; 26,71]	1,47 [1,08; 2,02] p=0,0188	1,17 [1,03; 1,34] p=0,0153	9,10% [1,80%; 16,40%] p=0,0150	1,34 [1,09; 1,65] p=0,0045
andere	22/30 (73,3%)	1,08 [0,49; 14,72]	16/30 (53,3%)	16,53 [2,07; NA]	2,53 [0,74; 8,63] p=0,2591	1,34 [0,90; 2,00] p=0,1603	18,80% [-5,50%; 43,00%] p=0,1287	2,26 [1,06; 4,82] p=0,0353
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Zytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	60/99 (60,6%)	7,72 [1,58; 20,50]	48/99 (48,5%)	17,25 [4,40; NA]	1,65 [0,94; 2,91] p=0,1034	1,25 [0,97; 1,62] p=0,0771	12,30% [-1,40%; 26,10%] p=0,0789	1,45 [0,99; 2,14] p=0,0575

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	166/265 (62,6%)	8,77 [1,87; 15,51]	143/266 (53,8%)	13,60 [9,53; 25,69]	1,47 [1,03; 2,09] p=0,0411	1,17 [1,01; 1,35] p=0,0333	9,00% [0,80%; 17,20%] p=0,0319	1,33 [1,06; 1,66] p=0,0135
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	7/7 (100,0%)	0,69 [0,03; 1,61]	3/4 (75,0%)	3,29 [0,69; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	2,58 [0,26; 25,20] p=0,4148
30 bis <60 ml/min	103/151 (68,2%)	1,71 [0,92; 10,15]	78/134 (58,2%)	9,99 [4,63; 15,70]	1,50 [0,92; 2,45] p=0,1360	1,16 [0,97; 1,39] p=0,1070	9,30% [-1,90%; 20,40%] p=0,1034	1,32 [0,97; 1,78] p=0,0723
60 bis <90 ml/min	82/145 (56,6%)	17,97 [6,18; 31,05]	81/167 (48,5%)	21,98 [11,37; NA]	1,47 [0,92; 2,34] p=0,1385	1,18 [0,97; 1,45] p=0,1105	9,00% [-1,90%; 19,90%] p=0,1064	1,35 [0,97; 1,87] p=0,0747
≥90 ml/min	34/61 (55,7%)	11,40 [1,64; NA]	29/60 (48,3%)	16,26 [9,53; NA]	1,32 [0,63; 2,77] p=0,5915	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4693	6,70% [-11,30%; 24,60%] p=0,4673	1,44 [0,86; 2,43] p=0,1688
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	206/332 (62,0%)	9,27 [3,02; 15,51]	170/336 (50,6%)	15,87 [11,99; 27,80]	1,63 [1,19; 2,23] p=0,0028	1,23 [1,08; 1,40] p=0,0022	11,60% [4,20%; 18,90%] p=0,0021	1,40 [1,14; 1,72] p=0,0013
beeinträchtigt	19/31 (61,3%)	0,92 [0,66; NA]	21/29 (72,4%)	3,42 [1,58; 12,88]	0,67 [0,21; 2,15] p=0,6940	0,88 [0,60; 1,29] p=0,4945	-8,50% [-32,70%; 15,80%] p=0,4925	0,97 [0,48; 1,97] p=0,9301
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	191/301 (63,5%)	6,50 [1,81; 12,95]	166/304 (54,6%)	13,37 [8,31; 20,47]	1,47 [1,06; 2,04] p=0,0267	1,17 [1,02; 1,33] p=0,0216	9,10% [1,30%; 16,80%] p=0,0213	1,37 [1,11; 1,69] p=0,0036
Nicht EMA-Population	35/63 (55,6%)	17,97 [1,51; NA]	25/61 (41,0%)	NA [9,53; NA]	1,70 [0,81; 3,55] p=0,2211	1,30 [0,91; 1,87] p=0,1606	12,80% [-4,80%; 30,50%] p=0,1532	1,37 [0,80; 2,33] p=0,2479

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle								
Alle	188/364 (51,6%)	23,75 [11,86; NA]	131/365 (35,9%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,44; 2,62] p<0,0001	1,44 [1,22; 1,70] p<0,0001	15,80% [8,80%; 22,90%] p<0,0001	1,62 [1,29; 2,03] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	91/188 (48,4%)	31,05 [7,23; NA]	74/193 (38,3%)	NA [25,07; NA]	1,49 [0,98; 2,24] p=0,0769	1,25 [0,99; 1,57] p=0,0614	9,50% [-0,40%; 19,40%] p=0,0591	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0277
weiblich	97/176 (55,1%)	19,35 [11,40; 30,13]	57/172 (33,1%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,62; 3,94] p<0,0001	1,66 [1,30; 2,12] p<0,0001	22,10% [11,90%; 32,20%] p<0,0001	1,80 [1,30; 2,51] p=0,0005
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	93/207 (44,9%)	NA [19,81; NA]	65/206 (31,6%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,19; 2,67] p=0,0068	1,42 [1,11; 1,83] p=0,0051	13,40% [4,20%; 22,60%] p=0,0044	1,51 [1,10; 2,08] p=0,0109
Alter ≥75 Jahre	95/157 (60,5%)	9,27 [2,56; 20,50]	66/159 (41,5%)	NA [14,06; NA]	2,16 [1,38; 3,38] p=0,0011	1,46 [1,17; 1,82] p=0,0008	19,00% [8,20%; 29,80%] p=0,0006	1,73 [1,26; 2,38] p=0,0007
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	170/334 (50,9%)	24,64 [12,95; NA]	123/335 (36,7%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,34; 2,51] p=0,0002	1,39 [1,17; 1,65] p=0,0002	14,30% [7,00%; 21,60%] p=0,0001	1,56 [1,24; 1,98] p=0,0002
andere	18/30 (60,0%)	9,27 [0,95; NA]	8/30 (26,7%)	NA [20,86; NA]	4,25 [1,30; 13,87] p=0,0248	2,47 [1,15; 5,33] p=0,0135	36,60% [10,90%; 62,40%] p=0,0053	3,04 [1,22; 7,61] p=0,0173
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	53/99 (53,5%)	18,96 [2,76; NA]	32/99 (32,3%)	NA [26,71; NA]	2,56 [1,41; 4,65] p=0,0030	1,66 [1,19; 2,31] p=0,0020	21,40% [8,30%; 34,50%] p=0,0014	1,99 [1,28; 3,09] p=0,0023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	135/265 (50,9%)	24,64 [11,40; NA]	99/266 (37,2%)	NA [28,35; NA]	1,77 [1,25; 2,50] p=0,0018	1,37 [1,13; 1,66] p=0,0014	13,80% [5,50%; 22,10%] p=0,0012	1,50 [1,16; 1,95] p=0,0021
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	4/7 (57,1%)	2,79 [0,69; NA]	3/4 (75,0%)	3,76 [0,69; NA]	NA [NA; NA] p=1,0000	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3173	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	1,62 [0,14; 18,31] p=0,6975
30 bis <60 ml/min	86/151 (57,0%)	12,95 [2,20; 25,82]	43/134 (32,1%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,69; 4,53] p<0,0001	1,73 [1,32; 2,29] p<0,0001	24,00% [12,90%; 35,20%] p<0,0001	2,03 [1,40; 2,94] p=0,0002
60 bis <90 ml/min	71/145 (49,0%)	30,62 [15,61; NA]	65/167 (38,9%)	NA [21,98; NA]	1,55 [0,97; 2,48] p=0,0855	1,26 [0,99; 1,61] p=0,0666	10,30% [-0,60%; 21,20%] p=0,0631	1,33 [0,93; 1,89] p=0,1160
≥90 ml/min	27/61 (44,3%)	NA [6,70; NA]	20/60 (33,3%)	NA [15,87; NA]	1,51 [0,70; 3,26] p=0,3952	1,29 [0,80; 2,08] p=0,2991	9,40% [-8,00%; 26,80%] p=0,2883	1,53 [0,84; 2,80] p=0,1629
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	171/332 (51,5%)	24,64 [12,95; NA]	118/336 (35,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,46; 2,74] p<0,0001	1,47 [1,23; 1,75] p<0,0001	16,40% [9,10%; 23,80%] p<0,0001	1,63 [1,29; 2,07] p<0,0001
beeinträchtigt	16/31 (51,6%)	13,83 [0,72; NA]	13/29 (44,8%)	24,74 [2,76; NA]	1,48 [0,50; 4,38] p=0,6715	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4889	9,50% [-16,30%; 35,30%] p=0,4723	1,29 [0,59; 2,83] p=0,5221
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	160/301 (53,2%)	18,96 [10,58; 30,62]	112/304 (36,8%)	NA [28,52; NA]	2,00 [1,44; 2,78] p<0,0001	1,45 [1,21; 1,74] p<0,0001	16,60% [8,90%; 24,40%] p<0,0001	1,66 [1,30; 2,11] p<0,0001
Nicht EMA-Population	28/63 (44,4%)	NA [4,40; NA]	19/61 (31,1%)	NA [27,63; NA]	1,79 [0,83; 3,85] p=0,1925	1,41 [0,90; 2,22] p=0,1369	13,20% [-3,80%; 30,20%] p=0,1283	1,43 [0,78; 2,62] p=0,2482

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	29/364 (8,0%)	NA [NA; NA]	33/365 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,52; 1,49] p=0,7270	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6285	-1,00% [-5,00%; 3,00%] p=0,6279	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2802
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,46; 1,81] p=0,9198	0,92 [0,52; 1,64] p=0,7824	-0,80% [-6,80%; 5,10%] p=0,7820	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4553
weiblich	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	13/172 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,36; 1,84] p=0,7664	0,82 [0,37; 1,80] p=0,6112	-1,40% [-6,80%; 4,10%] p=0,6172	0,68 [0,30; 1,54] p=0,3574
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75)								
Alter <75 Jahre	16/207 (7,7%)	NA [NA; NA]	15/206 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,51; 2,23] p=1,0000	1,06 [0,54; 2,06] p=0,8734	0,40% [-4,60%; 5,40%] p=0,8728	0,85 [0,42; 1,72] p=0,6448
Alter ≥ 75 Jahre	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	18/159 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,33; 1,54] p=0,5075	0,75 [0,39; 1,45] p=0,3924	-2,80% [-9,30%; 3,60%] p=0,3923	0,68 [0,33; 1,39] p=0,2885
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	26/334 (7,8%)	NA [NA; NA]	31/335 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,49; 1,48] p=0,6680	0,87 [0,53; 1,41] p=0,5689	-1,20% [-5,40%; 3,00%] p=0,5688	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2426
andere	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,24; 14,45] p=0,9222	1,88 [0,19; 18,41] p=0,5658	4,40% [-10,00%; 18,90%] p=0,5457	1,37 [0,21; 8,98] p=0,7418
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	7/99 (7,1%)	NA [NA; NA]	9/99 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,27; 2,17] p=0,8089	0,79 [0,31; 1,99] p=0,6135	-1,90% [-9,40%; 5,50%] p=0,6097	0,65 [0,24; 1,75] p=0,3890

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	22/265 (8,3%)	NA [NA; NA]	24/266 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,50; 1,70] p=0,9163	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7934	-0,60% [-5,30%; 4,10%] p=0,7936	0,80 [0,45; 1,43] p=0,4562
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥ 90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [0,03; NA]	1/4 (25,0%)	NA [5,36; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	17/151 (11,3%)	NA [NA; NA]	10/134 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,64; 3,31] p=0,4907	1,41 [0,66; 3,01] p=0,3704	3,10% [-3,60%; 9,80%] p=0,3644	1,25 [0,57; 2,76] p=0,5710
60 bis <90 ml/min	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	17/167 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,22; 1,31] p=0,2520	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1752	-4,20% [-10,10%; 1,70%] p=0,1626	0,47 [0,20; 1,07] p=0,0714
≥ 90 ml/min	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,06; 1,83] p=0,3716	0,34 [0,06; 1,90] p=0,2002	-5,70% [-14,20%; 2,70%] p=0,1853	0,33 [0,06; 1,71] p=0,1856
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	26/332 (7,8%)	NA [NA; NA]	31/336 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,48; 1,47] p=0,6361	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5387	-1,30% [-5,40%; 2,80%] p=0,5368	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2358
beeinträchtigt	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,14; 6,85] p=1,0000	0,98 [0,14; 6,59] p=0,9798	-0,20% [-14,50%; 14,20%] p=0,9802	1,11 [0,15; 7,91] p=0,9198
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	23/301 (7,6%)	NA [NA; NA]	29/304 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,43; 1,39] p=0,4776	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3914	-1,90% [-6,30%; 2,50%] p=0,3907	0,69 [0,40; 1,21] p=0,1961
Nicht EMA-Population	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,42; 6,39] p=0,6671	1,53 [0,52; 4,52] p=0,4317	3,70% [-6,10%; 13,50%] p=0,4620	0,81 [0,20; 3,30] p=0,7672

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Anämie								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle								
Alle	49/364 (13,5%)	NA [NA; NA]	75/365 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,40; 0,89] p=0,0138	0,66 [0,47; 0,91] p=0,0106	-7,00% [-12,40%; -1,70%] p=0,0100	0,54 [0,38; 0,78] p=0,0009
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1410	0,69 [0,43; 1,09] p=0,1077	-6,10% [-13,40%; 1,20%] p=0,1024	0,54 [0,32; 0,91] p=0,0204
weiblich	24/176 (13,6%)	NA [NA; NA]	38/172 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,31; 0,99] p=0,0608	0,63 [0,40; 0,99] p=0,0444	-8,20% [-16,20%; -0,30%] p=0,0418	0,52 [0,31; 0,88] p=0,0139
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75)								
Alter <75 Jahre	22/207 (10,6%)	NA [NA; NA]	39/206 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0214	0,56 [0,34; 0,90] p=0,0151	-8,40% [-15,10%; -1,70%] p=0,0146	0,43 [0,26; 0,73] p=0,0019
Alter ≥ 75 Jahre	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	36/159 (22,6%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,40; 1,25] p=0,2994	0,77 [0,49; 1,19] p=0,2389	-5,30% [-13,90%; 3,40%] p=0,2336	0,67 [0,40; 1,10] p=0,1131
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	42/334 (12,6%)	NA [NA; NA]	64/335 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,39; 0,93] p=0,0274	0,66 [0,47; 0,94] p=0,0211	-6,40% [-11,90%; -1,00%] p=0,0203	0,56 [0,38; 0,82] p=0,0033
andere	7/30 (23,3%)	NA [32,46; NA]	11/30 (36,7%)	NA [14,29; NA]	0,25 [0,06; 1,08] p=0,1061	0,45 [0,19; 1,05] p=0,0587	-23,50% [-45,40%; -1,70%] p=0,0346	0,27 [0,08; 0,88] p=0,0293
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	22/99 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0910	0,55 [0,29; 1,05] p=0,0616	-10,00% [-20,50%; 0,40%] p=0,0601	0,43 [0,21; 0,88] p=0,0205

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	37/265 (14,0%)	NA [NA; NA]	53/266 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,40; 1,03] p=0,0832	0,70 [0,48; 1,02] p=0,0649	-5,90% [-12,20%; 0,30%] p=0,0625	0,59 [0,39; 0,90] p=0,0138
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,10; NA]	3/4 (75,0%)	3,29 [1,61; NA]	NA [NA; NA] p=0,3333	0,33 [0,07; 1,65] p=0,0833	-66,70% [-100,00%; -13,30%] p<0,0001	0,39 [0,03; 4,44] p=0,4482
30 bis <60 ml/min	20/151 (13,2%)	NA [NA; NA]	34/134 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,24; 0,83] p=0,0153	0,53 [0,32; 0,87] p=0,0102	-12,00% [-21,00%; -2,90%] p=0,0098	0,42 [0,24; 0,74] p=0,0026
60 bis <90 ml/min	21/145 (14,5%)	NA [NA; NA]	27/167 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,46; 1,65] p=0,7935	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6692	-1,70% [-9,70%; 6,20%] p=0,6702	0,72 [0,40; 1,29] p=0,2691
≥90 ml/min	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,49] p=0,3255	0,55 [0,21; 1,43] p=0,2151	-8,30% [-21,00%; 4,50%] p=0,2026	0,49 [0,18; 1,37] p=0,1734
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	43/332 (13,0%)	NA [NA; NA]	67/336 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,39; 0,91] p=0,0210	0,65 [0,46; 0,93] p=0,0162	-6,90% [-12,40%; -1,30%] p=0,0154	0,54 [0,37; 0,79] p=0,0017
beeinträchtigt	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	8/29 (27,6%)	NA [28,02; NA]	0,50 [0,14; 1,80] p=0,4261	0,55 [0,18; 1,66] p=0,2658	-12,50% [-34,80%; 9,80%] p=0,2731	0,46 [0,13; 1,56] p=0,2112
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	38/301 (12,6%)	NA [NA; NA]	66/304 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0043	0,59 [0,41; 0,84] p=0,0032	-9,00% [-14,90%; -3,10%] p=0,0028	0,51 [0,34; 0,76] p=0,0009
Nicht EMA-Population	11/63 (17,5%)	NA [41,76; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,48; 3,20] p=0,8400	1,20 [0,53; 2,73] p=0,6522	3,00% [-10,60%; 16,70%] p=0,6622	0,75 [0,28; 1,99] p=0,5619

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Lymphopenie								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	56/364 (15,4%)	NA [NA; NA]	39/365 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,99; 2,39] p=0,0715	1,44 [0,99; 2,10] p=0,0563	4,70% [-0,10%; 9,60%] p=0,0556	1,41 [0,94; 2,13] p=0,1007
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	32/188 (17,0%)	NA [NA; NA]	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,90; 3,02] p=0,1378	1,52 [0,92; 2,52] p=0,1031	5,70% [-1,10%; 12,60%] p=0,1010	1,52 [0,87; 2,65] p=0,1395
weiblich	24/176 (13,6%)	NA [NA; NA]	18/172 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,74; 2,67] p=0,3694	1,36 [0,77; 2,39] p=0,2886	3,70% [-3,30%; 10,70%] p=0,2953	1,30 [0,70; 2,40] p=0,4099
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥ 75)								
Alter <75 Jahre	26/207 (12,6%)	NA [NA; NA]	20/206 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,71; 2,48] p=0,4591	1,28 [0,74; 2,21] p=0,3694	2,80% [-3,30%; 8,80%] p=0,3683	1,21 [0,67; 2,17] p=0,5297
Alter ≥ 75 Jahre	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	19/159 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,95; 3,31] p=0,0994	1,61 [0,95; 2,72] p=0,0722	7,30% [-0,60%; 15,20%] p=0,0708	1,63 [0,92; 2,90] p=0,0952
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	49/334 (14,7%)	NA [NA; NA]	37/335 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,88; 2,22] p=0,1827	1,34 [0,90; 1,98] p=0,1479	3,70% [-1,30%; 8,80%] p=0,1476	1,31 [0,85; 2,01] p=0,2210
andere	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,05 [0,64; 14,61] p=0,2387	2,76 [0,67; 11,31] p=0,1257	15,60% [-4,70%; 35,90%] p=0,1315	2,94 [0,59; 14,62] p=0,1887
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	15/99 (15,2%)	NA [NA; NA]	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,57; 2,88] p=0,6870	1,24 [0,62; 2,50] p=0,5417	3,00% [-6,70%; 12,60%] p=0,5458	1,18 [0,55; 2,53] p=0,6651

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	41/265 (15,5%)	NA [NA; NA]	27/266 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,98; 2,80] p=0,0808	1,53 [0,98; 2,40] p=0,0611	5,40% [-0,20%; 11,00%] p=0,0591	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0959
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	2/7 (28,6%)	NA [0,07; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	28/151 (18,5%)	NA [NA; NA]	17/134 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,78; 2,90] p=0,2921	1,42 [0,80; 2,49] p=0,2247	5,30% [-3,10%; 13,70%] p=0,2159	1,34 [0,73; 2,46] p=0,3448
60 bis <90 ml/min	21/145 (14,5%)	NA [NA; NA]	16/167 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,83; 3,51] p=0,1936	1,53 [0,88; 2,67] p=0,1377	5,30% [-1,90%; 12,40%] p=0,1494	1,66 [0,83; 3,33] p=0,1532
≥90 ml/min	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,27; 3,86] p=1,0000	1,03 [0,32; 3,33] p=0,9665	0,20% [-9,90%; 10,30%] p=0,9651	1,14 [0,32; 4,00] p=0,8426
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	51/332 (15,4%)	NA [NA; NA]	36/336 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,95; 2,39] p=0,0977	1,42 [0,96; 2,11] p=0,0769	4,60% [-0,50%; 9,60%] p=0,0767	1,39 [0,90; 2,13] p=0,1334
beeinträchtigt	5/31 (16,1%)	NA [34,99; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,36; 7,51] p=0,8080	1,63 [0,34; 7,76] p=0,5243	5,80% [-12,30%; 23,80%] p=0,5323	1,37 [0,29; 6,45] p=0,6887
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	50/301 (16,6%)	NA [NA; NA]	33/304 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,03; 2,65] p=0,0475	1,53 [1,02; 2,29] p=0,0361	5,80% [0,40%; 11,30%] p=0,0364	1,55 [1,00; 2,42] p=0,0503
Nicht EMA-Population	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,31] p=1,0000	0,94 [0,31; 2,83] p=0,9094	-0,60% [-10,80%; 9,60%] p=0,9069	0,70 [0,21; 2,35] p=0,5640

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	132/364 (36,3%)	NA [44,977; NA]	98/365 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,14; 2,14]; p=0,0076	1,35 [1,09; 1,68]; 0,0060	9,5% [2,8%; 16,1%]; p=0,0056	1,205 [0,926; 1,568]; p=0,1650
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	74/188 (39,4%)	NA [35,285; NA]	51/193 (26,4%)	NA [37,881; NA]	1,82 [1,18; 2,81]; p=0,0092	1,50 [1,11; 2,01]; 0,0068	13,1% [3,7%; 22,5%]; p=0,0062	1,349 [0,938; 1,941]; p=0,1064
weiblich	58/176 (33,0%)	44,977 [44,977; NA]	47/172 (27,3%)	NA [38,899; NA]	1,36 [0,85; 2,16]; p=0,2415	1,24 [0,90; 1,71]; 0,1984	6,4% [-3,2%; 16,0%]; p=0,1936	1,088 [0,736; 1,609]; p=0,6708
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	73/207 (35,3%)	44,977 [41,101; NA]	52/206 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,62 [1,06; 2,48]; p=0,0359	1,39 [1,04; 1,88]; 0,0278	9,9% [1,2%; 18,7%]; p=0,0260	1,209 [0,845; 1,732]; p=0,2995
Alter ≥75 Jahre	59/157 (37,6%)	NA [35,285; NA]	46/159 (28,9%)	NA [33,840; NA]	1,49 [0,93; 2,39]; p=0,1228	1,31 [0,95; 1,79]; 0,0972	8,8% [-1,5%; 19,2%]; p=0,0949	1,200 [0,815; 1,767]; p=0,3560
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	118/334 (35,3%)	NA [44,977; NA]	90/335 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,49 [1,07; 2,07]; p=0,0226	1,32 [1,05; 1,65]; 0,0183	8,5% [1,5%; 15,5%]; p=0,0173	1,157 [0,876; 1,527]; p=0,3038

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	14/30 (46,7%)	25,035 [11,598; NA]	8/30 (26,7%)	38,899 [38,899; NA]	1,46 [0,45; 4,77]; p=0,7303	1,25 [0,60; 2,61]; 0,5257	8,0% [-17,0%; 33,0%]; p=0,5306	1,064 [0,424; 2,671]; p=0,8944
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	37/99 (37,4%)	44,977 [25,035; NA]	25/99 (25,3%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,96; 3,25]; p=0,0918	1,48 [0,97; 2,27]; 0,0671	12,2% [-0,6%; 25,1%]; p=0,0624	1,362 [0,815; 2,277]; p=0,2383
andere	95/265 (35,8%)	NA [NA; NA]	73/266 (27,4%)	NA [38,899; NA]	1,49 [1,03; 2,15]; p=0,0449	1,31 [1,02; 1,68]; 0,0361	8,4% [0,6%; 16,3%]; p=0,0348	1,153 [0,848; 1,567]; p=0,3631
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	4/7 (57,1%)	27,072 [0,361; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,7% [13,3%; 100%]; p=0,0143	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	54/151 (35,8%)	44,977 [44,977; NA]	32/134 (23,9%)	NA [38,899; NA]	1,74 [1,04; 2,92]; p=0,0482	1,48 [1,02; 2,13]; 0,0362	11,5% [0,9%; 22,2%]; p=0,0328	1,269 [0,812; 1,983]; p=0,2964
60 bis <90 ml/min	53/145 (36,6%)	NA [41,101; NA]	43/167 (25,7%)	NA [37,815; NA]	1,68 [1,02; 2,78]; p=0,0573	1,41 [1,02; 1,95]; 0,0429	10,6% [0,4%; 20,8%]; p=0,0410	1,211 [0,792; 1,852]; p=0,3766
≥90 ml/min	21/61 (34,4%)	NA [24,148; NA]	23/60 (38,3%)	32,657 [17,544; NA]	0,79 [0,38; 1,66]; p=0,6515	0,86 [0,54; 1,37]; 0,5175	-5,7% [-23,7%; 12,3%]; p=0,5330	0,901 [0,475; 1,711]; p=0,7501

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	118/332 (35,5%)	NA [44,977; NA]	87/336 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,58 [1,13; 2,21]; p=0,0088	1,37 [1,09; 1,73]; 0,0070	9,6% [2,7%; 16,6%]; p=0,0064	1,223 [0,925; 1,617]; p=0,1575
beeinträchtigt	14/31 (45,2%)	27,138 [10,809; NA]	11/29 (37,9%)	NA [4,830; NA]	1,11 [0,36; 3,45]; p=1,0000	1,06 [0,57; 1,98]; 0,8569	2,4% [-22,4%; 27,1%]; p=0,8514	0,766 [0,299; 1,958]; p=0,5773
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	111/301 (36,9%)	44,977 [41,101; NA]	84/304 (27,6%)	NA [38,899; NA]	1,56 [1,11; 2,21]; p=0,0145	1,35 [1,07; 1,71]; 0,0115	9,6% [2,2%; 17,0%]; p=0,0107	1,217 [0,914; 1,621]; p=0,1780
Nicht EMA-Population	21/63 (33,3%)	NA [NA; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,77; 3,97]; p=0,2545	1,48 [0,84; 2,63]; 0,1815	11,2% [-4,8%; 27,1%]; p=0,1701	1,331 [0,644; 2,750]; p=0,4407
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – PT-Aggregation Virusinfektionen								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: Alle								
Alle	15/364 (4,1%)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,59; 2,76]; p=0,6822	1,26 [0,60; 2,64]; 0,5447	0,8% [-1,9%; 3,6%]; p=0,5432	0,957 [0,444; 2,063]; p=0,9114
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,35; 3,09]; p=1,0000	1,04 [0,35; 3,10]; 0,9463	0,1% [-3,6%; 3,9%]; p=0,9453	0,831 [0,284; 2,435]; p=0,7363
weiblich	8/176 (4,5%)	NA [NA; NA]	5/172 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,49; 4,98]; p=0,6365	1,55 [0,50; 4,80]; 0,4485	1,6% [-2,4%; 5,5%]; p=0,4389	1,277 [0,412; 3,955]; p=0,6718
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	7/207 (3,4%)	NA [NA; NA]	8/206 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,31; 2,43]; p=0,9880	0,87 [0,32; 2,35]; 0,7819	-0,5% [-4,1%; 3,1%]; p=0,7811	0,647 [0,230; 1,822]; p=0,4096
Alter ≥75 Jahre	8/157 (5,1%)	NA [NA; NA]	4/159 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,62; 7,26]; p=0,3541	2,05 [0,63; 6,64]; 0,2223	2,6% [-1,6%; 6,8%]; p=0,2194	1,579 [0,473; 5,269]; p=0,4575
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	12/334 (3,6%)	NA [NA; NA]	10/335 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,53; 2,88]; p=0,7924	1,22 [0,54; 2,78]; 0,6316	0,7% [-2,1%; 3,4%]; p=0,6320	0,969 [0,417; 2,249]; p=0,9412

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	3/30 (10,0%)	NA [36,468; NA]	2/30 (6,7%)	NA [36,140; NA]	1,15 [0,16; 8,09]; p=1,0000	1,15 [0,14; 9,22]; 0,8972	1,1% [-14,0%; 16,1%]; p=0,8902	0,755 [0,095; 5,988]; p=0,7906
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	2/99 (2,0%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,11; 4,11]; p=1,0000	0,67 [0,12; 3,85]; 0,6559	-1,0% [-5,3%; 3,3%]; p=0,6520	0,368 [0,055; 2,462]; p=0,3026
andere	13/265 (4,9%)	NA [NA; NA]	9/266 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,62; 3,51]; p=0,5045	1,45 [0,63; 3,34]; 0,3762	1,5% [-1,9%; 4,9%]; p=0,3748	1,167 [0,497; 2,738]; p=0,7226
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	NA	NA
30 bis <60 ml/min	5/151 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/134 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,39; 12,09]; p=0,6209	2,06 [0,42; 10,26]; 0,3705	1,6% [-1,8%; 5,1%]; p=0,3484	1,391 [0,260; 7,430]; p=0,6994
60 bis <90 ml/min	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	7/167 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,51; 4,08]; p=0,6501	1,41 [0,56; 3,54]; 0,4689	1,8% [-3,2%; 6,7%]; p=0,4884	1,118 [0,378; 3,312]; p=0,8400
≥90 ml/min	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,12; 4,45]; p=1,0000	0,76 [0,17; 3,49]; 0,7302	-1,3% [-8,8%; 6,2%]; p=0,7399	0,678 [0,109; 4,218]; p=0,6765
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	14/332 (4,2%)	NA [NA; NA]	12/336 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,54; 2,61]; p=0,8254	1,18 [0,55; 2,51]; 0,6742	0,6% [-2,3%; 3,6%]; p=0,6725	0,879 [0,403; 1,916]; p=0,7449
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	2,7% [-3,4%; 8,8%]; p=0,3796	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT-Aggregation Virusinfektionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	12/301 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/304 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,53; 2,90]; p=0,7714	1,23 [0,55; 2,76]; 0,6120	0,8% [-2,2%; 3,8%]; p=0,6146	0,985 [0,423; 2,293]; p=0,9726
Nicht EMA-Population	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,32; 9,39]; p=0,8093	1,69 [0,39; 7,40]; 0,4844	2,5% [-5,2%; 10,3%]; p=0,5257	0,731 [0,099; 5,374]; p=0,7583

Anhang 4-J Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	16/364 (4,4%)	NA [NA; NA]	19/365 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,42; 1,65] p=0,7303	0,84 [0,44; 1,61] p=0,6044	-0,80% [-3,90%; 2,30%] p=0,6028	0,69 [0,35; 1,35] p=0,2823
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,46; 2,60] p=1,0000	1,09 [0,49; 2,42] p=0,8318	0,50% [-4,20%; 5,20%] p=0,8290	0,92 [0,41; 2,11] p=0,8520
weiblich	4/176 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/172 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,15; 1,75] p=0,4353	0,52 [0,15; 1,76] p=0,2812	-2,10% [-5,90%; 1,70%] p=0,2728	0,41 [0,12; 1,38] p=0,1508

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	6/207 (2,9%)	NA [NA; NA]	9/206 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,88] p=0,5963	0,67 [0,24; 1,83] p=0,4273	-1,50% [-5,10%; 2,10%] p=0,4265	0,54 [0,19; 1,51] p=0,2395
Alter ≥75 Jahre	10/157 (6,4%)	NA [NA; NA]	10/159 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,41; 2,48] p=1,0000	1,00 [0,43; 2,35] p=0,9950	0,00% [-5,30%; 5,40%] p=0,9949	0,84 [0,35; 2,02] p=0,6921
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	15/334 (4,5%)	NA [NA; NA]	19/335 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,38; 1,52] p=0,5473	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4366	-1,30% [-4,60%; 2,00%] p=0,4333	0,64 [0,33; 1,27] p=0,2053
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,2981	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,31; 3,17] p=1,0000	0,99 [0,33; 2,93] p=0,9807	-0,10% [-6,70%; 6,60%] p=0,9806	0,77 [0,25; 2,41] p=0,6576
andere	10/265 (3,8%)	NA [NA; NA]	13/266 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,33; 1,78] p=0,6844	0,77 [0,35; 1,74] p=0,5350	-1,10% [-4,60%; 2,40%] p=0,5331	0,66 [0,29; 1,50] p=0,3153
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/7 (14,3%)	NA [1,68; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,78; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-92,40%; 92,40%] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000
30 bis <60 ml/min	7/151 (4,6%)	NA [NA; NA]	8/134 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,29; 2,27] p=0,8822	0,81 [0,30; 2,20] p=0,6816	-1,10% [-6,40%; 4,20%] p=0,6842	0,58 [0,21; 1,61] p=0,2935
60 bis <90 ml/min	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	8/167 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,27; 2,30] p=0,8779	0,80 [0,30; 2,18] p=0,6674	-1,00% [-5,80%; 3,80%] p=0,6705	0,70 [0,24; 2,05] p=0,5162
≥90 ml/min	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,09; 5,45] p=1,0000	0,71 [0,09; 5,84] p=0,7450	-1,10% [-7,60%; 5,40%] p=0,7398	0,39 [0,03; 4,44] p=0,4482

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	14/332 (4,2%)	NA [NA; NA]	18/336 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,38; 1,57] p=0,5846	0,78 [0,39; 1,53] p=0,4666	-1,20% [-4,50%; 2,00%] p=0,4657	0,64 [0,32; 1,29] p=0,2104
beeinträchtigt	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,05; 14,79] p=1,0000	0,88 [0,10; 7,47] p=0,9100	-0,60% [-10,20%; 9,00%] p=0,9019	0,41 [0,03; 6,62] p=0,5287
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	15/301 (5,0%)	NA [NA; NA]	17/304 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,43; 1,81] p=0,8832	0,89 [0,46; 1,75] p=0,7422	-0,60% [-4,20%; 3,00%] p=0,7414	0,75 [0,37; 1,51] p=0,4251
Nicht EMA-Population	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,03; 5,13] p=0,9129	0,42 [0,03; 5,18] p=0,4903	-2,00% [-7,50%; 3,50%] p=0,4819	0,40 [0,04; 4,56] p=0,4634
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	18/364 (4,9%)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,43; 1,54] p=0,6386	0,82 [0,45; 1,51] p=0,5269	-1,10% [-4,40%; 2,20%] p=0,5268	0,73 [0,39; 1,36] p=0,3165
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,19; 1,19] p=0,1596	0,49 [0,21; 1,18] p=0,1041	-3,80% [-8,50%; 0,80%] p=0,1037	0,46 [0,19; 1,15] p=0,0971
weiblich	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/172 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,53; 3,51] p=0,6742	1,35 [0,55; 3,28] p=0,5101	1,60% [-3,20%; 6,40%] p=0,5093	1,25 [0,50; 3,14] p=0,6313
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	8/206 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,55; 3,48] p=0,6529	1,37 [0,56; 3,35] p=0,4934	1,40% [-2,60%; 5,50%] p=0,4943	1,19 [0,48; 2,98] p=0,7053

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre	7/157 (4,5%)	NA [NA; NA]	14/159 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,19; 1,23] p=0,1863	0,51 [0,21; 1,22] p=0,1230	-4,30% [-9,70%; 1,10%] p=0,1190	0,46 [0,18; 1,13] p=0,0893
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	17/334 (5,1%)	NA [NA; NA]	21/335 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,42; 1,56] p=0,6410	0,82 [0,44; 1,53] p=0,5261	-1,10% [-4,60%; 2,40%] p=0,5251	0,72 [0,38; 1,38] p=0,3223
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [38,18; NA]	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,02; 50,40] p=1,0000	0,00% [-8,60%; 8,60%] p=1,0000	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,31; 3,15] p=1,0000	0,99 [0,32; 3,04] p=0,9888	0,00% [-6,80%; 6,70%] p=0,9889	0,87 [0,28; 2,71] p=0,8114
andere	12/265 (4,5%)	NA [NA; NA]	16/266 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,34; 1,61] p=0,5802	0,76 [0,37; 1,57] p=0,4542	-1,40% [-5,20%; 2,30%] p=0,4533	0,67 [0,32; 1,42] p=0,2991
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	8/151 (5,3%)	NA [NA; NA]	12/134 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,24; 1,45] p=0,3372	0,60 [0,26; 1,40] p=0,2341	-3,60% [-9,90%; 2,60%] p=0,2500	0,52 [0,21; 1,28] p=0,1547
60 bis <90 ml/min	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	9/167 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,39; 2,97] p=1,0000	1,07 [0,41; 2,77] p=0,8886	0,40% [-4,60%; 5,40%] p=0,8877	0,96 [0,36; 2,60] p=0,9408
≥90 ml/min	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,19; 23,61] p=0,9375	2,13 [0,21; 21,75] p=0,5109	2,00% [-4,00%; 7,90%] p=0,5230	1,74 [0,16; 19,47] p=0,6515
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	15/332 (4,5%)	NA [NA; NA]	21/336 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,36; 1,40] p=0,4059	0,72 [0,38; 1,38] p=0,3160	-1,80% [-5,20%; 1,70%] p=0,3145	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1625

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,18; 13,78] p=1,0000	1,56 [0,23; 10,85] p=0,6490	2,70% [-10,40%; 15,90%] p=0,6840	1,78 [0,14; 21,96] p=0,6524
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	17/301 (5,6%)	NA [NA; NA]	20/304 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,45; 1,69] p=0,8060	0,87 [0,47; 1,65] p=0,6774	-0,80% [-4,60%; 3,00%] p=0,6771	0,80 [0,42; 1,53] p=0,5035
Nicht EMA-Population	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,03; 5,27] p=0,9192	0,39 [0,02; 6,68] p=0,4961	-2,00% [-7,30%; 3,40%] p=0,4725	0,16 [0,01; 2,45] p=0,1858
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle								
Alle	13/364 (3,6%)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,49; 2,45] p=0,9788	1,10 [0,50; 2,38] p=0,8183	0,30% [-2,30%; 2,90%] p=0,8178	0,97 [0,44; 2,13] p=0,9403
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,27; 2,44] p=0,9296	0,82 [0,29; 2,34] p=0,7127	-0,70% [-4,40%; 3,00%] p=0,7159	0,76 [0,26; 2,29] p=0,6307
weiblich	7/176 (4,0%)	NA [NA; NA]	5/172 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,44; 4,33] p=0,7894	1,37 [0,45; 4,22] p=0,5735	1,10% [-2,80%; 5,10%] p=0,5817	1,33 [0,42; 4,25] p=0,6286
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	5/206 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,52; 4,97] p=0,5889	1,59 [0,52; 4,81] p=0,4099	1,40% [-2,00%; 4,80%] p=0,4094	1,32 [0,43; 4,06] p=0,6297
Alter ≥75 Jahre	5/157 (3,2%)	NA [NA; NA]	7/159 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,22; 2,36] p=0,8152	0,74 [0,24; 2,26] p=0,5952	-1,10% [-5,30%; 3,00%] p=0,5925	0,70 [0,22; 2,22] p=0,5469

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	12/334 (3,6%)	NA [NA; NA]	11/335 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,50; 2,66] p=0,9103	1,14 [0,51; 2,57] p=0,7460	0,50% [-2,30%; 3,20%] p=0,7447	1,01 [0,44; 2,29] p=0,9887
andere	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [38,18; NA]	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,02; 50,40] p=1,0000	0,00% [-8,60%; 8,60%] p=1,0000	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,20; 5,10] p=1,0000	1,02 [0,20; 5,15] p=0,9835	0,10% [-4,80%; 4,90%] p=0,9836	0,95 [0,19; 4,74] p=0,9530
andere	10/265 (3,8%)	NA [NA; NA]	9/266 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,45; 2,83] p=0,9851	1,12 [0,46; 2,71] p=0,8007	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,7999	0,98 [0,39; 2,42] p=0,9580
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	6/151 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/134 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,29; 2,71] p=1,0000	0,89 [0,32; 2,52] p=0,8295	-0,50% [-5,40%; 4,40%] p=0,8364	0,83 [0,26; 2,62] p=0,7536
60 bis <90 ml/min	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/167 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,28; 3,61] p=1,0000	1,01 [0,30; 3,42] p=0,9898	0,00% [-4,00%; 4,00%] p=0,9900	0,80 [0,22; 2,87] p=0,7270
≥90 ml/min	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,19; 23,61] p=0,9375	2,13 [0,21; 21,75] p=0,5109	2,00% [-4,00%; 7,90%] p=0,5230	1,74 [0,16; 19,47] p=0,6515
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	11/332 (3,3%)	NA [NA; NA]	12/336 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,40; 2,17] p=1,0000	0,94 [0,42; 2,11] p=0,8781	-0,20% [-3,00%; 2,50%] p=0,8773	0,81 [0,35; 1,83] p=0,6047

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-3,40%; 8,80%] p=0,3796	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	12/301 (4,0%)	NA [NA; NA]	11/304 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,50; 2,65] p=0,9138	1,14 [0,51; 2,55] p=0,7491	0,50% [-2,60%; 3,60%] p=0,7486	1,07 [0,47; 2,44] p=0,8676
Nicht EMA-Population	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,04; 14,16] p=1,0000	0,73 [0,03; 17,65] p=0,8442	-0,50% [-4,80%; 3,90%] p=0,8358	0,20 [0,01; 4,33] p=0,3079
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle								
Alle	6/364 (1,6%)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,32] p=0,2270	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1487	-1,70% [-3,90%; 0,60%] p=0,1465	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0932
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,16] p=0,1048	0,25 [0,05; 1,17] p=0,0549	-3,20% [-6,40%; 0,00%] p=0,0534	0,23 [0,05; 1,07] p=0,0613
weiblich	4/176 (2,3%)	NA [NA; NA]	4/172 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,22; 3,99] p=1,0000	0,94 [0,24; 3,67] p=0,9240	-0,20% [-3,20%; 2,90%] p=0,9228	0,81 [0,20; 3,28] p=0,7718
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	4/207 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/206 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,25; 4,02] p=1,0000	1,00 [0,25; 3,94] p=0,9957	0,00% [-2,70%; 2,70%] p=0,9957	0,88 [0,22; 3,54] p=0,8575
Alter ≥75 Jahre	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	8/159 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,04; 1,14] p=0,0993	0,24 [0,05; 1,14] p=0,0515	-3,80% [-7,60%; 0,00%] p=0,0477	0,21 [0,04; 1,00] p=0,0500

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	6/334 (1,8%)	NA [NA; NA]	12/335 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,17; 1,28] p=0,2040	0,48 [0,18; 1,27] p=0,1320	-1,90% [-4,30%; 0,50%] p=0,1292	0,42 [0,16; 1,13] p=0,0856
andere	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,18; 5,05] p=1,0000	0,97 [0,21; 4,55] p=0,9674	-0,10% [-4,80%; 4,60%] p=0,9671	0,81 [0,16; 4,02] p=0,7929
andere	3/265 (1,1%)	NA [NA; NA]	9/266 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,09; 1,23] p=0,1469	0,34 [0,09; 1,24] p=0,0836	-2,20% [-4,80%; 0,30%] p=0,0819	0,30 [0,08; 1,10] p=0,0694
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	2/151 (1,3%)	NA [NA; NA]	6/134 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,05; 1,45] p=0,2175	0,29 [0,06; 1,45] p=0,1119	-3,10% [-7,00%; 0,80%] p=0,1156	0,24 [0,05; 1,21] p=0,0833
60 bis <90 ml/min	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/167 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,24; 3,35] p=1,0000	0,90 [0,23; 3,45] p=0,8758	-0,30% [-4,20%; 3,60%] p=0,8736	0,80 [0,22; 2,89] p=0,7274
≥90 ml/min	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	5/332 (1,5%)	NA [NA; NA]	11/336 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,15; 1,28] p=0,1961	0,45 [0,16; 1,28] p=0,1233	-1,80% [-4,10%; 0,50%] p=0,1225	0,38 [0,13; 1,11] p=0,0761

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 11,03] p=1,0000	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	0,00% [-11,60%; 11,60%] p=1,0000	1,00 [0,05; 18,91] p=1,0000
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	6/301 (2,0%)	NA [NA; NA]	11/304 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,20; 1,48] p=0,3336	0,55 [0,21; 1,46] p=0,2251	-1,60% [-4,30%; 1,00%] p=0,2231	0,48 [0,17; 1,29] p=0,1458
Nicht EMA-Population	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-4,60%; 1,60%] p=0,3474	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	130/364 (35,7%)	NA [44,98; NA]	90/365 (24,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,24; 2,37] p=0,0014	1,45 [1,16; 1,82] p=0,0011	11,10% [4,50%; 17,70%] p=0,0009	1,32 [1,01; 1,74] p=0,0419
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/188 (35,1%)	NA [NA; NA]	45/193 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,15; 2,87] p=0,0132	1,52 [1,10; 2,09] p=0,0097	12,00% [3,00%; 21,10%] p=0,0089	1,42 [0,97; 2,09] p=0,0722
weiblich	64/176 (36,4%)	44,98 [44,98; NA]	45/172 (26,2%)	NA [38,90; NA]	1,68 [1,06; 2,68] p=0,0358	1,43 [1,04; 1,96] p=0,0272	11,10% [1,40%; 20,70%] p=0,0251	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1865
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	75/207 (36,2%)	44,98 [44,98; NA]	49/206 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,19; 2,84] p=0,0078	1,52 [1,12; 2,05] p=0,0058	12,40% [3,70%; 21,00%] p=0,0051	1,36 [0,94; 1,95] p=0,0999
Alter ≥75 Jahre	55/157 (35,0%)	NA [NA; NA]	41/159 (25,8%)	NA [37,81; NA]	1,56 [0,96; 2,54] p=0,0890	1,37 [0,97; 1,92] p=0,0689	9,40% [-0,70%; 19,50%] p=0,0673	1,28 [0,86; 1,93] p=0,2263

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	116/334 (34,7%)	NA [44,98; NA]	82/335 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,19; 2,33] p=0,0040	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0031	10,50% [3,60%; 17,30%] p=0,0028	1,29 [0,97; 1,72] p=0,0761
andere	14/30 (46,7%)	25,04 [11,60; NA]	8/30 (26,7%)	38,90 [38,90; NA]	1,46 [0,45; 4,77] p=0,7303	1,25 [0,60; 2,61] p=0,5257	8,00% [-17,00%; 33,00%] p=0,5306	1,06 [0,42; 2,67] p=0,8944
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	32/99 (32,3%)	44,98 [36,04; NA]	16/99 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,27; 5,05] p=0,0122	2,01 [1,18; 3,41] p=0,0080	16,20% [4,60%; 27,80%] p=0,0062	1,83 [1,00; 3,35] p=0,0517
andere	98/265 (37,0%)	NA [NA; NA]	74/266 (27,8%)	NA [38,90; NA]	1,53 [1,06; 2,20] p=0,0297	1,33 [1,04; 1,71] p=0,0236	9,20% [1,30%; 17,10%] p=0,0229	1,22 [0,90; 1,65] p=0,2038
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	3/7 (42,9%)	NA [0,36; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	53/151 (35,1%)	44,98 [44,98; NA]	28/134 (20,9%)	NA [38,90; NA]	2,01 [1,18; 3,42] p=0,0134	1,65 [1,12; 2,44] p=0,0096	14,00% [3,60%; 24,30%] p=0,0083	1,38 [0,87; 2,21] p=0,1750
60 bis <90 ml/min	52/145 (35,9%)	NA [NA; NA]	44/167 (26,3%)	NA [37,81; NA]	1,53 [0,93; 2,50] p=0,1182	1,33 [0,96; 1,86] p=0,0918	8,90% [-1,50%; 19,30%] p=0,0920	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4207
≥90 ml/min	22/61 (36,1%)	NA [20,30; NA]	18/60 (30,0%)	NA [26,91; NA]	1,24 [0,58; 2,65] p=0,7005	1,17 [0,69; 1,96] p=0,5599	5,10% [-12,60%; 22,70%] p=0,5723	1,32 [0,67; 2,61] p=0,4284

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	120/332 (36,1%)	NA [44,98; NA]	82/336 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,25; 2,46] p=0,0014	1,48 [1,17; 1,87] p=0,0011	11,60% [4,80%; 18,50%] p=0,0009	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0411
beeinträchtigt	10/31 (32,3%)	NA [13,50; NA]	8/29 (27,6%)	NA [27,34; NA]	1,05 [0,31; 3,49] p=1,0000	1,03 [0,45; 2,36] p=0,9443	0,80% [-22,40%; 24,10%] p=0,9429	0,82 [0,30; 2,23] p=0,6925
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	106/301 (35,2%)	NA [44,98; NA]	78/304 (25,7%)	NA [38,90; NA]	1,61 [1,13; 2,29] p=0,0100	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0078	9,90% [2,70%; 17,20%] p=0,0074	1,28 [0,96; 1,73] p=0,0956
Nicht EMA-Population	24/63 (38,1%)	NA [30,13; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,13; 6,11] p=0,0371	1,96 [1,08; 3,55] p=0,0235	19,00% [3,20%; 34,70%] p=0,0182	1,71 [0,83; 3,52] p=0,1468
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Alle								
Alle	17/364 (4,7%)	NA [NA; NA]	12/365 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,68; 3,08] p=0,4376	1,43 [0,69; 2,93] p=0,3342	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3328	1,08 [0,51; 2,27] p=0,8475
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,30; 2,84] p=1,0000	0,93 [0,30; 2,84] p=0,8996	-0,20% [-3,90%; 3,40%] p=0,8989	0,69 [0,23; 2,12] p=0,5185
weiblich	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/172 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,75; 6,62] p=0,2252	2,16 [0,75; 6,25] p=0,1432	3,30% [-1,10%; 7,70%] p=0,1366	1,81 [0,62; 5,27] p=0,2743
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	8/206 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,55; 3,52] p=0,6488	1,37 [0,56; 3,32] p=0,4897	1,40% [-2,60%; 5,50%] p=0,4883	1,05 [0,42; 2,64] p=0,9213

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter \geq 75 Jahre	6/157 (3,8%)	NA [NA; NA]	4/159 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,43; 5,70] p=0,7117	1,55 [0,45; 5,33] p=0,4891	1,40% [-2,50%; 5,20%] p=0,4881	1,13 [0,32; 4,03] p=0,8479
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Ethnie								
weiß	14/334 (4,2%)	NA [NA; NA]	10/335 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,64; 3,29] p=0,4970	1,43 [0,65; 3,16] p=0,3750	1,30% [-1,60%; 4,10%] p=0,3767	1,11 [0,49; 2,51] p=0,7974
andere	3/30 (10,0%)	NA [36,47; NA]	2/30 (6,7%)	NA [36,14; NA]	1,15 [0,16; 8,09] p=1,0000	1,15 [0,14; 9,22] p=0,8972	1,10% [-14,00%; 16,10%] p=0,8902	0,76 [0,10; 5,99] p=0,7906
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Region								
Nordamerika	2/99 (2,0%)	NA [NA; NA]	3/99 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,11; 4,11] p=1,0000	0,67 [0,12; 3,85] p=0,6559	-1,00% [-5,30%; 3,30%] p=0,6520	0,37 [0,06; 2,46] p=0,3026
andere	15/265 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/266 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,74; 3,99] p=0,2888	1,68 [0,75; 3,76] p=0,2048	2,30% [-1,20%; 5,80%] p=0,2037	1,32 [0,58; 3,04] p=0,5059
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs \geq90)								
<30 ml/min	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	7/151 (4,6%)	NA [NA; NA]	2/134 (1,5%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,61; 14,81] p=0,2786	2,92 [0,61; 13,94] p=0,1556	3,00% [-1,00%; 6,90%] p=0,1399	1,97 [0,40; 9,67] p=0,4062
60 bis <90 ml/min	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	7/167 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,51; 4,08] p=0,6597	1,40 [0,56; 3,52] p=0,4766	1,70% [-3,20%; 6,60%] p=0,4951	1,12 [0,38; 3,31] p=0,8403
\geq 90 ml/min	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,12; 4,45] p=1,0000	0,76 [0,17; 3,49] p=0,7302	-1,30% [-8,80%; 6,20%] p=0,7399	0,68 [0,11; 4,22] p=0,6765

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	15/332 (4,5%)	NA [NA; NA]	12/336 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,59; 2,77] p=0,6754	1,26 [0,60; 2,66] p=0,5384	0,90% [-2,00%; 3,90%] p=0,5369	0,93 [0,43; 1,99] p=0,8435
beeinträchtigt	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40% [-2,80%; 15,50%] p=0,1713	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	12/301 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/304 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,54; 2,94] p=0,7359	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5795	0,80% [-2,20%; 3,90%] p=0,5850	0,99 [0,42; 2,30] p=0,9774
Nicht EMA-Population	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,56; 13,45] p=0,3258	2,60 [0,63; 10,71] p=0,1695	5,80% [-3,00%; 14,60%] p=0,1957	1,54 [0,28; 8,56] p=0,6205
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alle								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie								
ich weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Anhang 4-J Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen* - Studie MAIA

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen – SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Zytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Neutropenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Thrombozytopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Aggregation Lymphopenie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs >=75)								
Alter <75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Alter ≥75 Jahre								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - PT-Aggregation Virusinfektion - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Studie ALCYONE**Mortalität - Gesamtüberleben – RCT**Anhang 4-J Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamtüberleben - Subgruppe: Alle						
Alle	83/350 (23,7%)	NA [NA; NA]	126/356 (35,4%)	NA [43,89; NA]	0,61 [0,46; 0,80] p=0,0005	0,0004
Gesamtüberleben - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	39/160 (24,4%)	NA [NA; NA]	61/167 (36,5%)	NA [42,25; NA]	0,55 [0,36; 0,82] p=0,0039	0,0034
weiblich	44/190 (23,2%)	NA [NA; NA]	65/189 (34,4%)	NA [46,16; NA]	0,63 [0,43; 0,93] p=0,0196	0,0187
Gesamtüberleben - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
<75 Jahre	53/246 (21,5%)	NA [NA; NA]	85/249 (34,1%)	NA [43,89; NA]	0,56 [0,40; 0,80] p=0,0011	0,0009
≥75 Jahre	30/104 (28,8%)	NA [NA; NA]	41/107 (38,3%)	NA [40,67; NA]	0,71 [0,44; 1,14] p=0,1552	0,1530
Gesamtüberleben - Subgruppe: Ethnie						
weiß	75/297 (25,3%)	NA [NA; NA]	109/304 (35,9%)	NA [43,10; NA]	0,65 [0,48; 0,87] p=0,0038	0,0035
andere	8/53 (15,1%)	NA [43,56; NA]	17/52 (32,7%)	NA [39,56; NA]	0,31 [0,13; 0,77] p=0,0120	0,0082
Gesamtüberleben - Subgruppe: Region						
Europa	74/289 (25,6%)	NA [NA; NA]	106/295 (35,9%)	NA [43,10; NA]	0,67 [0,50; 0,90] p=0,0087	0,0082
andere	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	20/61 (32,8%)	NA [39,56; NA]	0,37 [0,16; 0,81] p=0,0134	0,0100
Gesamtüberleben - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	42/200 (21,0%)	NA [NA; NA]	67/211 (31,8%)	NA [43,89; NA]	0,60 [0,41; 0,89] p=0,0116	0,0107

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≤60 ml/min	41/150 (27,3%)	NA [NA; NA]	59/145 (40,7%)	NA [37,98; NA]	0,62 [0,41; 0,93] p=0,0215	0,0202
Gesamtüberleben - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	70/301 (23,3%)	NA [NA; NA]	99/303 (32,7%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,48; 0,88] p=0,0059	0,0056
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	NA [NA; NA]	27/52 (51,9%)	40,67 [26,48; 46,16]	0,52 [0,25; 1,05] p=0,0693	0,0650
Gesamtüberleben - Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,14; 0,90] p=0,0297	0,0231
Stadium II	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	52/160 (32,5%)	NA [46,16; NA]	0,60 [0,38; 0,94] p=0,0254	0,0238
Stadium III	47/142 (33,1%)	NA [NA; NA]	58/129 (45,0%)	42,25 [36,04; NA]	0,66 [0,45; 0,97] p=0,0359	0,0346
Gesamtüberleben - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	52/207 (25,1%)	NA [NA; NA]	75/218 (34,4%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0278	0,0268
Nicht-IgG	22/82 (26,8%)	NA [43,89; NA]	32/83 (38,6%)	43,89 [39,56; NA]	0,68 [0,38; 1,22] p=0,1979	0,1955
Gesamtüberleben - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	23/53 (43,4%)	NA [26,74; NA]	21/45 (46,7%)	39,20 [31,61; NA]	0,89 [0,47; 1,70] p=0,7277	0,7276
Standardrisiko	52/261 (19,9%)	NA [NA; NA]	91/257 (35,4%)	NA [43,10; NA]	0,50 [0,36; 0,71] p<0,0001	<0,0001
Gesamtüberleben - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	8/78 (10,3%)	NA [NA; NA]	31/99 (31,3%)	46,16 [42,88; NA]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0114	0,0086
ECOG-PS ≥1	75/272 (27,6%)	NA [NA; NA]	95/257 (37,0%)	NA [43,10; NA]	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0180	0,0175
Gesamtüberleben - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	74/273 (27,1%)	NA [NA; NA]	100/270 (37,0%)	NA [42,88; NA]	0,67 [0,49; 0,90] p=0,0083	0,0079

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Nicht EMA-Population	9/77 (11,7%)	NA [NA; NA]	26/86 (30,2%)	NA [43,10; NA]	0,35 [0,16; 0,75] p=0,0071	0,0049

Morbidität - PFS – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Alle						
Alle	176/350 (50,3%)	36,40 [32,13; 45,90]	265/356 (74,4%)	19,29 [17,97; 20,40]	0,42 [0,34; 0,51] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	91/160 (56,9%)	30,88 [22,57; 42,51]	124/167 (74,3%)	18,96 [16,13; 20,37]	0,47 [0,35; 0,62] p<0,0001	<0,0001
weiblich	85/190 (44,7%)	45,67 [35,48; NA]	141/189 (74,6%)	19,81 [17,58; 22,21]	0,36 [0,27; 0,48] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
<75 Jahre	123/246 (50,0%)	37,72 [32,26; NA]	191/249 (76,7%)	18,96 [17,58; 19,94]	0,39 [0,31; 0,50] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	53/104 (51,0%)	32,89 [22,57; NA]	74/107 (69,2%)	20,37 [16,10; 25,20]	0,49 [0,34; 0,70] p=0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Ethnie						
weiß	151/297 (50,8%)	36,40 [30,85; 45,67]	231/304 (76,0%)	19,29 [17,97; 20,80]	0,43 [0,35; 0,54] p<0,0001	<0,0001
andere	25/53 (47,2%)	35,65 [27,99; NA]	34/52 (65,4%)	18,89 [14,55; 20,66]	0,32 [0,18; 0,57] p=0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Region						
Europa	148/289 (51,2%)	36,11 [29,57; 45,67]	228/295 (77,3%)	19,29 [17,97; 20,76]	0,45 [0,37; 0,56] p<0,0001	<0,0001
andere	28/61 (45,9%)	40,12 [31,80; NA]	37/61 (60,7%)	18,96 [15,08; 25,36]	0,29 [0,17; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	103/200 (51,5%)	36,53 [29,57; NA]	155/211 (73,5%)	19,29 [17,97; 20,96]	0,44 [0,34; 0,57] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	73/150 (48,7%)	35,48 [30,85; NA]	110/145 (75,9%)	19,29 [15,57; 20,66]	0,39 [0,29; 0,54] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	153/301 (50,8%)	36,11 [31,67; 45,90]	225/303 (74,3%)	19,58 [18,20; 20,80]	0,43 [0,35; 0,53] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	23/46 (50,0%)	32,89 [18,04; NA]	40/52 (76,9%)	13,50 [6,41; 19,81]	0,41 [0,23; 0,73] p=0,0023	0,0017
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	29/69 (42,0%)	NA [30,85; NA]	46/67 (68,7%)	24,74 [19,02; 28,52]	0,39 [0,24; 0,63] p=0,0001	<0,0001
Stadium II	73/139 (52,5%)	36,17 [29,04; 45,90]	124/160 (77,5%)	18,92 [16,62; 20,66]	0,41 [0,30; 0,55] p<0,0001	<0,0001
Stadium III	74/142 (52,1%)	32,95 [23,33; NA]	95/129 (73,6%)	18,20 [14,29; 20,07]	0,44 [0,32; 0,61] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	104/207 (50,2%)	35,65 [29,57; NA]	171/218 (78,4%)	18,53 [16,79; 20,07]	0,37 [0,28; 0,47] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	45/82 (54,9%)	31,67 [21,62; NA]	61/83 (73,5%)	22,21 [16,43; 25,46]	0,59 [0,39; 0,90] p=0,0140	0,0129
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	41/53 (77,4%)	19,22 [15,70; 21,16]	36/45 (80,0%)	17,97 [13,37; 21,26]	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2888	0,2874
Standardrisiko	116/261 (44,4%)	45,67 [35,65; NA]	189/257 (73,5%)	18,96 [16,82; 20,37]	0,35 [0,27; 0,44] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	33/78 (42,3%)	45,90 [29,57; NA]	73/99 (73,7%)	20,07 [16,82; 24,74]	0,39 [0,25; 0,61] p<0,0001	<0,0001
ECOG-PS ≥1	143/272 (52,6%)	33,64 [30,85; 43,07]	192/257 (74,7%)	18,92 [17,08; 20,37]	0,45 [0,36; 0,56] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	143/273 (52,4%)	33,64 [28,68; 45,90]	196/270 (72,6%)	19,45 [17,91; 20,80]	0,48 [0,38; 0,60] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	33/77 (42,9%)	45,67 [36,11; NA]	69/86 (80,2%)	18,96 [15,21; 22,44]	0,26 [0,17; 0,40] p<0,0001	<0,0001

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Alle						
Alle	142/350 (40,6%)	45,67 [37,26; NA]	235/356 (66,0%)	19,91 [18,82; 22,21]	0,36 [0,29; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	74/160 (46,3%)	35,48 [30,85; NA]	107/167 (64,1%)	19,65 [18,14; 22,57]	0,41 [0,30; 0,57] p<0,0001	<0,0001
weiblich	68/190 (35,8%)	NA [45,67; NA]	128/189 (67,7%)	20,07 [18,30; 23,06]	0,30 [0,22; 0,42] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
<75 Jahre	108/246 (43,9%)	45,67 [35,65; NA]	173/249 (69,5%)	19,58 [18,20; 20,96]	0,37 [0,29; 0,47] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	34/104 (32,7%)	45,90 [34,40; NA]	62/107 (57,9%)	20,80 [18,92; 26,48]	0,33 [0,21; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Ethnie						
weiß	121/297 (40,7%)	45,67 [36,53; NA]	204/304 (67,1%)	20,07 [18,53; 22,57]	0,38 [0,30; 0,47] p<0,0001	<0,0001
andere	21/53 (39,6%)	NA [31,80; NA]	31/52 (59,6%)	19,91 [15,08; 23,06]	0,26 [0,14; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Region						
Europa	120/289 (41,5%)	45,67 [36,17; NA]	202/295 (68,5%)	19,91 [18,53; 22,44]	0,39 [0,31; 0,50] p<0,0001	<0,0001
andere	22/61 (36,1%)	NA [35,42; NA]	33/61 (54,1%)	19,35 [16,10; 28,91]	0,23 [0,13; 0,43] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	87/200 (43,5%)	42,51 [35,42; NA]	143/211 (67,8%)	19,81 [18,17; 22,80]	0,40 [0,30; 0,52] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	55/150 (36,7%)	45,90 [35,48; NA]	92/145 (63,4%)	20,07 [18,20; 25,20]	0,32 [0,22; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	125/301 (41,5%)	45,67 [36,17; NA]	204/303 (67,3%)	20,37 [18,92; 22,57]	0,37 [0,29; 0,47] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	17/46 (37,0%)	NA [23,72; NA]	31/52 (59,6%)	16,43 [11,50; 25,36]	0,34 [0,17; 0,67] p=0,0020	0,0013
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	24/69 (34,8%)	NA [39,06; NA]	43/67 (64,2%)	24,74 [19,12; 29,54]	0,33 [0,19; 0,56] p<0,0001	<0,0001
Stadium II	61/139 (43,9%)	42,51 [34,40; NA]	111/160 (69,4%)	19,61 [17,51; 20,80]	0,37 [0,26; 0,51] p<0,0001	<0,0001
Stadium III	57/142 (40,1%)	43,07 [31,31; NA]	81/129 (62,8%)	19,45 [16,66; 21,88]	0,36 [0,25; 0,52] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	81/207 (39,1%)	45,67 [35,65; NA]	151/218 (69,3%)	19,65 [17,97; 20,80]	0,30 [0,23; 0,41] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	38/82 (46,3%)	36,53 [27,27; NA]	54/83 (65,1%)	22,37 [18,00; 27,40]	0,53 [0,34; 0,82] p=0,0048	0,0041
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	33/53 (62,3%)	20,89 [16,79; 26,35]	31/45 (68,9%)	18,14 [13,67; 23,06]	0,67 [0,37; 1,22] p=0,1930	0,1907
Standardrisiko	93/261 (35,6%)	NA [45,67; NA]	168/257 (65,4%)	19,65 [17,91; 22,67]	0,29 [0,23; 0,38] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	30/78 (38,5%)	NA [36,17; NA]	69/99 (69,7%)	20,37 [17,05; 25,20]	0,36 [0,23; 0,58] p<0,0001	<0,0001
ECOG-PS ≥1	112/272 (41,2%)	43,07 [35,48; NA]	166/257 (64,6%)	19,81 [18,30; 21,03]	0,37 [0,29; 0,48] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	110/273 (40,3%)	45,90 [35,48; NA]	169/270 (62,6%)	20,37 [18,82; 22,67]	0,40 [0,31; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	32/77 (41,6%)	45,67 [37,72; NA]	66/86 (76,7%)	19,09 [15,41; 23,98]	0,26 [0,16; 0,40] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Morbidität - Ansprechen – RCT

Morbidität - Ansprechrate – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtansprechrte* - Studie ALCYONE

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Gesamtansprechrte ORR (≥PR)					
Gesamtansprechrte - Subgruppe: Alle					
Alle	318/350 (90,9%)	263/356 (73,9%)	3,55 [2,30; 5,49] p<0,0001	1,23 [1,15; 1,32] p<0,0001	17,00% [11,50%; 22,40%] p<0,0001
Gesamtansprechrte - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	143/160 (89,4%)	112/167 (67,1%)	4,42 [2,40; 8,15] p<0,0001	1,34 [1,19; 1,51] p<0,0001	22,80% [14,30%; 31,30%] p<0,0001
weiblich	175/190 (92,1%)	151/189 (79,9%)	2,82 [1,49; 5,36] p=0,0015	1,15 [1,06; 1,25] p=0,0010	11,80% [4,90%; 18,70%] p=0,0008
Gesamtansprechrte - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
<75 Jahre	227/246 (92,3%)	188/249 (75,5%)	3,93 [2,26; 6,84] p<0,0001	1,22 [1,13; 1,32] p<0,0001	16,80% [10,50%; 23,10%] p<0,0001
≥75 Jahre	91/104 (87,5%)	75/107 (70,1%)	2,97 [1,46; 6,05] p=0,0030	1,25 [1,08; 1,44] p=0,0020	17,40% [6,60%; 28,20%] p=0,0015
Gesamtansprechrte - Subgruppe: Ethnie					
weiß	268/297 (90,2%)	222/304 (73,0%)	3,50 [2,20; 5,56] p<0,0001	1,24 [1,14; 1,34] p<0,0001	17,30% [11,30%; 23,30%] p<0,0001
andere	50/53 (94,3%)	41/52 (78,8%)	4,15 [1,16; 14,91] p=0,0355	1,22 [1,02; 1,45] p=0,0190	16,80% [2,80%; 30,80%] p=0,0183

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Region					
Europa	261/289 (90,3%)	217/295 (73,6%)	3,43 [2,14; 5,49] p<0,0001	1,23 [1,14; 1,33] p<0,0001	16,90% [10,90%; 23,00%] p<0,0001
andere	57/61 (93,4%)	46/61 (75,4%)	4,41 [1,40; 13,89] p=0,0112	1,24 [1,05; 1,46] p=0,0063	18,10% [5,40%; 30,80%] p=0,0053
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)					
>60 ml/min	184/200 (92,0%)	157/211 (74,4%)	4,09 [2,23; 7,52] p<0,0001	1,24 [1,13; 1,35] p<0,0001	17,60% [10,70%; 24,60%] p<0,0001
≤60 ml/min	134/150 (89,3%)	106/145 (73,1%)	2,89 [1,53; 5,47] p=0,0010	1,22 [1,08; 1,37] p=0,0007	15,70% [6,80%; 24,70%] p=0,0005
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	276/301 (91,7%)	232/303 (76,6%)	3,40 [2,09; 5,55] p<0,0001	1,20 [1,12; 1,29] p<0,0001	15,20% [9,50%; 20,90%] p<0,0001
beeinträchtigt	39/46 (84,8%)	31/52 (59,6%)	3,61 [1,30; 10,03] p=0,0153	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0089	23,90% [6,60%; 41,30%] p=0,0068
Gesamtansprechrates - Subgruppe: ISS-Stadium					
Stadium I	65/69 (94,2%)	51/67 (76,1%)	4,99 [1,54; 16,13] p=0,0071	1,24 [1,07; 1,43] p=0,0041	17,90% [6,20%; 29,70%] p=0,0026
Stadium II	127/139 (91,4%)	121/160 (75,6%)	3,57 [1,77; 7,19] p=0,0003	1,22 [1,10; 1,35] p=0,0002	16,30% [8,10%; 24,60%] p=0,0001
Stadium III	126/142 (88,7%)	91/129 (70,5%)	3,13 [1,64; 5,95] p=0,0005	1,25 [1,10; 1,43] p=0,0003	17,80% [8,20%; 27,40%] p=0,0003
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	183/207 (88,4%)	150/218 (68,8%)	3,38 [2,01; 5,69] p<0,0001	1,28 [1,15; 1,41] p<0,0001	19,10% [11,50%; 26,60%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	78/82 (95,1%)	71/83 (85,5%)	3,16 [1,04; 9,59] p=0,0408	1,13 [1,00; 1,28] p=0,0224	10,90% [1,20%; 20,70%] p=0,0279
Gesamtansprechrates - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	49/53 (92,5%)	33/45 (73,3%)	3,58 [1,08; 11,86] p=0,0544	1,25 [1,01; 1,56] p=0,0300	18,40% [2,10%; 34,60%] p=0,0266
Standardrisiko	238/261 (91,2%)	184/257 (71,6%)	4,08 [2,44; 6,81] p<0,0001	1,27 [1,16; 1,38] p<0,0001	19,10% [12,60%; 25,50%] p<0,0001
Gesamtansprechrates - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	73/78 (93,6%)	75/99 (75,8%)	4,84 [1,69; 13,87] p=0,0022	1,25 [1,09; 1,43] p=0,0016	18,50% [8,00%; 29,10%] p=0,0006
ECOG-PS ≥1	245/272 (90,1%)	188/257 (73,2%)	3,27 [2,01; 5,32] p<0,0001	1,23 [1,13; 1,34] p<0,0001	16,70% [10,20%; 23,30%] p<0,0001
Gesamtansprechrates - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					
EMA-Population	245/273 (89,7%)	201/270 (74,4%)	2,99 [1,85; 4,83] p<0,0001	1,20 [1,11; 1,30] p<0,0001	15,20% [8,90%; 21,50%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	73/77 (94,8%)	62/86 (72,1%)	8,15 [2,49; 26,70] p=0,0001	1,32 [1,15; 1,52] p=0,0001	23,00% [12,50%; 33,50%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Morbidität - Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Alle						
Alle	318/350 (90,9%)	0,82 [0,79; 0,82]	263/356 (73,9%)	1,41 [1,08; 1,48]	1,79 [1,52; 2,12] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	143/160 (89,4%)	0,82 [0,79; 0,92]	112/167 (67,1%)	1,51 [1,41; 2,14]	1,84 [1,42; 2,37] p<0,0001	<0,0001
weiblich	175/190 (92,1%)	0,79 [0,79; 0,82]	151/189 (79,9%)	1,38 [0,82; 1,45]	1,77 [1,41; 2,23] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
<75 Jahre	227/246 (92,3%)	0,82 [0,79; 0,82]	188/249 (75,5%)	1,45 [1,08; 1,51]	1,80 [1,48; 2,19] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	91/104 (87,5%)	0,82 [0,79; 0,99]	75/107 (70,1%)	1,41 [0,82; 1,64]	1,78 [1,29; 2,44] p=0,0004	0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Ethnie						
weiß	268/297 (90,2%)	0,82 [0,79; 0,82]	222/304 (73,0%)	1,45 [1,35; 1,51]	1,86 [1,54; 2,23] p<0,0001	<0,0001
andere	50/53 (94,3%)	0,82 [0,76; 0,85]	41/52 (78,8%)	0,82 [0,79; 1,51]	1,44 [0,92; 2,27] p=0,1103	0,0798
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Region						
Europa	261/289 (90,3%)	0,82 [0,79; 0,82]	217/295 (73,6%)	1,45 [1,41; 1,51]	1,82 [1,52; 2,20] p<0,0001	<0,0001
andere	57/61 (93,4%)	0,79 [0,76; 0,82]	46/61 (75,4%)	0,82 [0,79; 1,51]	1,73 [1,14; 2,62] p=0,0100	0,0046
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	184/200 (92,0%)	0,82 [0,79; 0,85]	157/211 (74,4%)	1,41 [0,95; 1,51]	1,69 [1,35; 2,10] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	134/150 (89,3%)	0,82 [0,79; 0,82]	106/145 (73,1%)	1,45 [0,95; 1,74]	1,92 [1,46; 2,53] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	276/301 (91,7%)	0,82 [0,79; 0,82]	232/303 (76,6%)	1,41 [0,95; 1,51]	1,77 [1,48; 2,12] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	39/46 (84,8%)	0,79 [0,76; 0,82]	31/52 (59,6%)	1,41 [0,82; 3,42]	1,93 [1,13; 3,31] p=0,0162	0,0071
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	65/69 (94,2%)	0,82 [0,79; 1,41]	51/67 (76,1%)	1,45 [0,85; 2,79]	1,90 [1,29; 2,79] p=0,0012	0,0005
Stadium II	127/139 (91,4%)	0,82 [0,79; 0,82]	121/160 (75,6%)	1,41 [0,82; 1,51]	1,77 [1,36; 2,30] p<0,0001	<0,0001
Stadium III	126/142 (88,7%)	0,79 [0,76; 0,82]	91/129 (70,5%)	1,41 [0,99; 1,61]	1,79 [1,36; 2,37] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	183/207 (88,4%)	0,82 [0,79; 0,85]	150/218 (68,8%)	1,51 [1,45; 2,14]	2,00 [1,60; 2,50] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	78/82 (95,1%)	0,79 [0,76; 0,85]	71/83 (85,5%)	0,94 [0,82; 1,41]	1,56 [1,09; 2,24] p=0,0142	0,0079
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	49/53 (92,5%)	0,76 [0,76; 0,82]	33/45 (73,3%)	1,20 [0,76; 2,53]	2,27 [1,35; 3,81] p=0,0021	0,0006
Standardrisiko	238/261 (91,2%)	0,82 [0,79; 0,82]	184/257 (71,6%)	1,45 [0,99; 1,61]	1,84 [1,51; 2,25] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	73/78 (93,6%)	0,82 [0,79; 1,41]	75/99 (75,8%)	1,41 [0,82; 1,68]	1,67 [1,17; 2,38] p=0,0050	0,0029
ECOG-PS ≥1	245/272 (90,1%)	0,79 [0,79; 0,82]	188/257 (73,2%)	1,41 [0,99; 1,51]	1,84 [1,51; 2,24] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Intention to treat-Population) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	245/273 (89,7%)	0,82 [0,79; 0,85]	201/270 (74,4%)	1,41 [0,89; 1,45]	1,58 [1,30; 1,91] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	73/77 (94,8%)	0,82 [0,76; 0,82]	62/86 (72,1%)	1,74 [1,41; 2,37]	2,94 [2,02; 4,28] p<0,0001	<0,0001

Morbidität - Dauer des Ansprechens – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Alle						
Alle	134/318 (42,1%)	45,17 [36,99; NA]	179/263 (68,1%)	21,09 [18,50; 24,15]	0,40 [0,32; 0,51] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	68/143 (47,6%)	41,66 [29,47; NA]	80/112 (71,4%)	18,96 [16,69; 22,44]	0,45 [0,32; 0,63] p<0,0001	<0,0001
weiblich	66/175 (37,7%)	NA [41,53; NA]	99/151 (65,6%)	22,34 [18,69; 27,89]	0,36 [0,26; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
<75 Jahre	102/227 (44,9%)	NA [35,45; NA]	134/188 (71,3%)	19,58 [17,61; 22,87]	0,41 [0,32; 0,54] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	32/91 (35,2%)	45,17 [33,58; NA]	45/75 (60,0%)	23,59 [18,69; 27,89]	0,37 [0,23; 0,60] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Ethnie						
weiß	114/268 (42,5%)	45,17 [36,99; NA]	154/222 (69,4%)	21,29 [18,40; 25,23]	0,42 [0,33; 0,54] p<0,0001	<0,0001
andere	20/50 (40,0%)	NA [30,88; NA]	25/41 (61,0%)	19,65 [14,36; 28,19]	0,31 [0,16; 0,62] p=0,0008	0,0005
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Region						
Europa	113/261 (43,3%)	45,17 [35,68; NA]	153/217 (70,5%)	21,19 [18,43; 24,41]	0,43 [0,34; 0,56] p<0,0001	<0,0001
andere	21/57 (36,8%)	NA [34,76; NA]	26/46 (56,5%)	19,91 [16,07; 32,92]	0,27 [0,14; 0,51] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	81/184 (44,0%)	41,73 [34,76; NA]	109/157 (69,4%)	21,03 [17,51; 24,67]	0,44 [0,33; 0,59] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	53/134 (39,6%)	45,17 [34,99; NA]	70/106 (66,0%)	21,09 [18,50; 26,38]	0,36 [0,25; 0,53] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	119/276 (43,1%)	45,17 [35,68; NA]	160/232 (69,0%)	21,19 [18,43; 24,41]	0,41 [0,32; 0,53] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	15/39 (38,5%)	NA [27,40; NA]	19/31 (61,3%)	18,96 [13,08; 29,21]	0,36 [0,16; 0,81] p=0,0127	0,0098
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	22/65 (33,8%)	NA [36,24; NA]	30/51 (58,8%)	26,61 [18,23; 34,33]	0,40 [0,23; 0,71] p=0,0018	0,0013
Stadium II	57/127 (44,9%)	41,73 [34,76; NA]	87/121 (71,9%)	19,65 [17,22; 25,56]	0,39 [0,27; 0,55] p<0,0001	<0,0001
Stadium III	55/126 (43,7%)	NA [31,54; NA]	62/91 (68,1%)	18,96 [16,59; 23,59]	0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	76/183 (41,5%)	NA [35,68; NA]	113/150 (75,3%)	19,32 [17,25; 22,34]	0,33 [0,24; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	36/78 (46,2%)	35,84 [26,48; NA]	45/71 (63,4%)	22,87 [17,61; 26,71]	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0145	0,0132
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	33/49 (67,3%)	20,14 [15,67; 25,56]	23/33 (69,7%)	18,50 [13,83; 24,41]	0,88 [0,46; 1,69] p=0,6924	0,6922
Standardrisiko	85/238 (35,7%)	NA [NA; NA]	123/184 (66,8%)	22,73 [18,17; 26,71]	0,33 [0,24; 0,43] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	30/73 (41,1%)	45,17 [33,58; NA]	55/75 (73,3%)	22,34 [17,25; 26,61]	0,45 [0,27; 0,74] p=0,0015	0,0012
ECOG-PS ≥1	104/245 (42,4%)	41,73 [35,68; NA]	124/188 (66,0%)	20,04 [18,17; 24,41]	0,41 [0,31; 0,54] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Dauer des Ansprechens - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	102/245 (41,6%)	45,17 [34,86; NA]	130/201 (64,7%)	21,29 [18,69; 25,79]	0,44 [0,34; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	32/73 (43,8%)	NA [36,24; NA]	49/62 (79,0%)	19,58 [16,33; 25,23]	0,31 [0,19; 0,50] p<0,0001	<0,0001

Morbidität - MRD-Negativitätsrate – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* - Studie ALCYONE

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Alle					
Alle	129/350 (36,9%)	47/356 (13,2%)	3,90 [2,67; 5,69] p<0,0001	2,80 [2,08; 3,78] p<0,0001	23,70% [17,60%; 29,90%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	55/160 (34,4%)	20/167 (12,0%)	4,07 [2,26; 7,35] p<0,0001	3,00 [1,86; 4,85] p<0,0001	22,80% [14,00%; 31,60%] p<0,0001
weiblich	74/190 (38,9%)	27/189 (14,3%)	4,11 [2,46; 6,86] p<0,0001	2,85 [1,91; 4,25] p<0,0001	25,40% [16,90%; 33,90%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
<75 Jahre	93/246 (37,8%)	33/249 (13,3%)	3,96 [2,53; 6,19] p<0,0001	2,85 [1,99; 4,07] p<0,0001	24,50% [17,10%; 31,90%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	36/104 (34,6%)	14/107 (13,1%)	3,75 [1,84; 7,64] p=0,0003	2,69 [1,55; 4,68] p=0,0002	21,80% [10,90%; 32,80%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Ethnie					
weiß	105/297 (35,4%)	43/304 (14,1%)	3,29 [2,20; 4,92] p<0,0001	2,49 [1,81; 3,43] p<0,0001	21,10% [14,40%; 27,80%] p<0,0001
andere	24/53 (45,3%)	4/52 (7,7%)	10,21 [3,15; 33,08] p<0,0001	5,96 [2,21; 16,05] p<0,0001	40,20% [24,30%; 56,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Region					
Europa	104/289 (36,0%)	40/295 (13,6%)	3,56 [2,36; 5,37] p<0,0001	2,66 [1,91; 3,70] p<0,0001	22,30% [15,60%; 29,10%] p<0,0001
andere	25/61 (41,0%)	7/61 (11,5%)	6,42 [2,34; 17,59] p=0,0002	3,83 [1,77; 8,31] p=0,0001	30,60% [16,30%; 44,80%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)					
>60 ml/min	69/200 (34,5%)	27/211 (12,8%)	3,78 [2,27; 6,29] p<0,0001	2,79 [1,85; 4,20] p<0,0001	22,20% [14,20%; 30,20%] p<0,0001
≤60 ml/min	60/150 (40,0%)	20/145 (13,8%)	4,08 [2,28; 7,29] p<0,0001	2,86 [1,82; 4,51] p<0,0001	25,90% [16,10%; 35,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	109/301 (36,2%)	41/303 (13,5%)	3,70 [2,46; 5,57] p<0,0001	2,69 [1,95; 3,71] p<0,0001	22,80% [16,20%; 29,40%] p<0,0001
beeinträchtigt	19/46 (41,3%)	6/52 (11,5%)	5,51 [1,93; 15,78] p=0,0015	3,80 [1,57; 9,18] p=0,0008	31,00% [13,90%; 48,20%] p=0,0004

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: ISS-Stadium					
Stadium I	22/69 (31,9%)	9/67 (13,4%)	3,46 [1,42; 8,43] p=0,0089	2,57 [1,28; 5,15] p=0,0053	20,70% [6,80%; 34,70%] p=0,0036
Stadium II	54/139 (38,8%)	17/160 (10,6%)	5,47 [2,92; 10,25] p<0,0001	3,76 [2,25; 6,27] p<0,0001	28,50% [19,00%; 37,90%] p<0,0001
Stadium III	53/142 (37,3%)	21/129 (16,3%)	3,17 [1,76; 5,70] p=0,0001	2,32 [1,49; 3,63] p<0,0001	21,50% [11,30%; 31,80%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	62/207 (30,0%)	24/218 (11,0%)	3,62 [2,14; 6,14] p<0,0001	2,79 [1,81; 4,29] p<0,0001	19,50% [12,00%; 27,00%] p<0,0001
Nicht-IgG	39/82 (47,6%)	13/83 (15,7%)	5,13 [2,35; 11,17] p<0,0001	3,03 [1,75; 5,24] p<0,0001	32,10% [18,50%; 45,60%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	21/53 (39,6%)	10/45 (22,2%)	2,66 [1,04; 6,79] p=0,0598	2,07 [1,00; 4,30] p=0,0361	21,00% [2,00%; 40,00%] p=0,0303
Standardrisiko	100/261 (38,3%)	34/257 (13,2%)	3,97 [2,56; 6,17] p<0,0001	2,83 [2,00; 4,02] p<0,0001	24,60% [17,40%; 31,90%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	23/78 (29,5%)	15/99 (15,2%)	2,33 [1,06; 5,11] p=0,0616	1,88 [1,02; 3,47] p=0,0396	13,40% [0,80%; 25,90%] p=0,0366
ECOG-PS ≥1	106/272 (39,0%)	32/257 (12,5%)	4,53 [2,89; 7,09] p<0,0001	3,11 [2,18; 4,43] p<0,0001	26,50% [19,50%; 33,60%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁴) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					
EMA-Population	97/273 (35,5%)	39/270 (14,4%)	3,32 [2,17; 5,09] p<0,0001	2,47 [1,77; 3,43] p<0,0001	21,10% [14,10%; 28,10%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	32/77 (41,6%)	8/86 (9,3%)	6,72 [2,87; 15,72] p<0,0001	4,51 [2,20; 9,27] p<0,0001	32,40% [19,70%; 45,10%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Alle					
Alle	96/350 (27,4%)	25/356 (7,0%)	5,01 [3,13; 8,03] p<0,0001	3,92 [2,59; 5,94] p<0,0001	20,40% [15,00%; 25,80%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	36/160 (22,5%)	10/167 (6,0%)	4,91 [2,28; 10,58] p<0,0001	4,05 [2,01; 8,15] p<0,0001	16,90% [9,50%; 24,30%] p<0,0001
weiblich	60/190 (31,6%)	15/189 (7,9%)	5,64 [3,02; 10,52] p<0,0001	4,19 [2,42; 7,25] p<0,0001	24,00% [16,40%; 31,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
<75 Jahre	69/246 (28,0%)	15/249 (6,0%)	6,09 [3,37; 11,02] p<0,0001	4,65 [2,74; 7,89] p<0,0001	22,00% [15,60%; 28,30%] p<0,0001
≥75 Jahre	27/104 (26,0%)	10/107 (9,3%)	3,42 [1,56; 7,53] p=0,0025	2,81 [1,43; 5,53] p=0,0016	16,70% [6,70%; 26,80%] p=0,0011
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Ethnie					
weiß	79/297 (26,6%)	23/304 (7,6%)	4,40 [2,67; 7,25] p<0,0001	3,52 [2,27; 5,47] p<0,0001	19,00% [13,10%; 24,80%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
andere	17/53 (32,1%)	2/52 (3,8%)	11,31 [2,36; 54,31] p=0,0004	8,38 [1,95; 35,95] p=0,0003	29,40% [15,10%; 43,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Region					
Europa	78/289 (27,0%)	22/295 (7,5%)	4,55 [2,74; 7,56] p<0,0001	3,64 [2,32; 5,70] p<0,0001	19,50% [13,60%; 25,40%] p<0,0001
andere	18/61 (29,5%)	3/61 (4,9%)	8,27 [2,21; 30,92] p=0,0006	6,46 [1,88; 22,18] p=0,0004	24,90% [12,20%; 37,60%] p=0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)					
>60 ml/min	47/200 (23,5%)	13/211 (6,2%)	4,84 [2,51; 9,33] p<0,0001	3,95 [2,18; 7,18] p<0,0001	17,70% [10,90%; 24,40%] p<0,0001
≤60 ml/min	49/150 (32,7%)	12/145 (8,3%)	4,89 [2,49; 9,60] p<0,0001	3,88 [2,12; 7,10] p<0,0001	23,80% [14,80%; 32,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	81/301 (26,9%)	20/303 (6,6%)	5,26 [3,11; 8,87] p<0,0001	4,11 [2,58; 6,54] p<0,0001	20,40% [14,70%; 26,10%] p<0,0001
beeinträchtigt	14/46 (30,4%)	5/52 (9,6%)	4,31 [1,40; 13,31] p=0,0150	3,38 [1,26; 9,10] p=0,0079	22,20% [6,20%; 38,30%] p=0,0066
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: ISS-Stadium					
Stadium I	16/69 (23,2%)	5/67 (7,5%)	4,06 [1,39; 11,88] p=0,0132	3,34 [1,29; 8,66] p=0,0075	17,30% [5,00%; 29,50%] p=0,0057
Stadium II	40/139 (28,8%)	10/160 (6,3%)	6,52 [3,00; 14,21] p<0,0001	4,82 [2,44; 9,51] p<0,0001	22,80% [14,40%; 31,10%] p<0,0001
Stadium III	40/142 (28,2%)	10/129 (7,8%)	4,80 [2,27; 10,15] p<0,0001	3,72 [1,92; 7,20] p<0,0001	20,90% [12,00%; 29,70%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	51/207 (24,6%)	10/218 (4,6%)	7,14 [3,46; 14,76] p<0,0001	5,80 [2,94; 11,45] p<0,0001	20,60% [14,10%; 27,20%] p<0,0001
Nicht-IgG	23/82 (28,0%)	6/83 (7,2%)	4,51 [1,72; 11,86] p=0,0015	3,83 [1,59; 9,22] p=0,0009	20,40% [8,70%; 32,10%] p=0,0006
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	4/45 (8,9%)	5,03 [1,45; 17,49] p=0,0139	3,66 [1,24; 10,86] p=0,0073	22,80% [7,10%; 38,60%] p=0,0044
Standardrisiko	73/261 (28,0%)	19/257 (7,4%)	4,74 [2,75; 8,14] p<0,0001	3,74 [2,32; 6,04] p<0,0001	20,30% [14,00%; 26,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	16/78 (20,5%)	7/99 (7,1%)	3,18 [1,20; 8,43] p=0,0355	2,80 [1,13; 6,95] p=0,0203	12,70% [2,00%; 23,40%] p=0,0200
ECOG-PS ≥1	80/272 (29,4%)	18/257 (7,0%)	5,54 [3,18; 9,62] p<0,0001	4,25 [2,61; 6,91] p<0,0001	22,60% [16,30%; 28,90%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					
EMA-Population	74/273 (27,1%)	22/270 (8,1%)	4,24 [2,54; 7,10] p<0,0001	3,36 [2,14; 5,25] p<0,0001	19,00% [12,80%; 25,20%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	22/77 (28,6%)	3/86 (3,5%)	11,41 [3,24; 40,14] p<0,0001	8,45 [2,61; 27,36] p<0,0001	25,40% [14,60%; 36,30%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Alle					
Alle	27/350 (7,7%)	2/356 (0,6%)	16,19 [3,71; 70,61] p<0,0001	13,76 [3,31; 57,23] p<0,0001	7,10% [4,30%; 10,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Geschlecht					
männlich	7/160 (4,4%)	1/167 (0,6%)	8,80 [0,95; 81,80] p=0,0603	7,83 [0,88; 69,21] p=0,0284	3,80% [0,40%; 7,10%] p=0,0269
weiblich	20/190 (10,5%)	1/189 (0,5%)	22,56 [3,00; 169,55] p<0,0001	19,74 [2,66; 146,45] p<0,0001	10,00% [5,50%; 14,50%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)					
<75 Jahre	16/246 (6,5%)	1/249 (0,4%)	17,84 [2,30; 138,45] p=0,0002	16,20 [2,15; 122,20] p=0,0002	6,10% [2,90%; 9,20%] p=0,0002
≥75 Jahre	11/104 (10,6%)	1/107 (0,9%)	14,26 [1,73; 117,87] p=0,0035	11,31 [1,52; 84,32] p=0,0021	9,70% [3,50%; 15,80%] p=0,0020
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Ethnie					
weiß	26/297 (8,8%)	2/304 (0,7%)	15,37 [3,51; 67,27] p<0,0001	13,02 [3,12; 54,34] p<0,0001	8,00% [4,70%; 11,30%] p<0,0001
andere	1/53 (1,9%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,90%; 5,80%] p=0,3228
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Region					
Europa	26/289 (9,0%)	2/295 (0,7%)	15,57 [3,57; 68,01] p<0,0001	13,24 [3,18; 55,18] p<0,0001	8,30% [4,90%; 11,70%] p<0,0001
andere	1/61 (1,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [-1,60%; 4,60%] p=0,3344

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)					
>60 ml/min	12/200 (6,0%)	1/211 (0,5%)	14,10 [1,85; 107,49] p=0,0014	12,72 [1,79; 90,23] p=0,0009	5,80% [2,30%; 9,30%] p=0,0012
≤60 ml/min	15/150 (10,0%)	1/145 (0,7%)	18,77 [2,24; 157,06] p=0,0004	13,92 [1,96; 98,88] p=0,0004	9,30% [4,30%; 14,30%] p=0,0003
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Leberfunktion					
normal	20/301 (6,6%)	2/303 (0,7%)	12,49 [2,77; 56,28] p<0,0001	10,73 [2,50; 46,15] p<0,0001	6,10% [3,20%; 9,10%] p<0,0001
beeinträchtigt	6/46 (13,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,30% [2,50%; 22,00%] p=0,0134
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: ISS-Stadium					
Stadium I	4/69 (5,8%)	1/67 (1,5%)	4,46 [0,48; 41,80] p=0,3431	4,10 [0,48; 35,10] p=0,1595	4,60% [-1,80%; 11,10%] p=0,1593
Stadium II	11/139 (7,9%)	1/160 (0,6%)	14,66 [1,76; 122,31] p=0,0030	11,77 [1,59; 87,14] p=0,0017	7,20% [2,60%; 11,80%] p=0,0022
Stadium III	12/142 (8,5%)	0/129 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [4,00%; 13,40%] p=0,0003
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	15/207 (7,2%)	0/218 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [3,80%; 11,00%] p<0,0001
Nicht-IgG	6/82 (7,3%)	0/83 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [1,80%; 13,80%] p=0,0105

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	3/53 (5,7%)	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,00% [-0,40%; 14,40%] p=0,0621
Standardrisiko	22/261 (8,4%)	1/257 (0,4%)	23,97 [3,16; 181,80] p<0,0001	21,42 [2,84; 161,22] p<0,0001	7,90% [4,50%; 11,40%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	3/78 (3,8%)	0/99 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-0,80%; 7,70%] p=0,1101
ECOG-PS ≥1	24/272 (8,8%)	2/257 (0,8%)	13,46 [3,01; 60,26] p<0,0001	11,12 [2,69; 46,03] p<0,0001	8,00% [4,50%; 11,50%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁶) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"					
EMA-Population	24/273 (8,8%)	2/270 (0,7%)	14,22 [3,21; 62,94] p<0,0001	12,00 [2,86; 50,30] p<0,0001	8,10% [4,60%; 11,50%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	3/77 (3,9%)	0/86 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [-0,40%; 8,20%] p=0,0780

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Alle						
Alle	123/350 (35,1%)	NA [44,19; NA]	212/356 (59,6%)	25,86 [23,36; 29,37]	0,41 [0,33; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Geschlecht						
männlich	62/160 (38,8%)	44,19 [38,70; NA]	94/167 (56,3%)	25,86 [21,95; 28,98]	0,48 [0,35; 0,67] p<0,0001	<0,0001
weiblich	61/190 (32,1%)	NA [44,62; NA]	118/189 (62,4%)	27,43 [22,54; 31,38]	0,35 [0,26; 0,49] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)						
<75 Jahre	94/246 (38,2%)	NA [43,83; NA]	155/249 (62,2%)	25,33 [22,70; 28,98]	0,42 [0,33; 0,55] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	29/104 (27,9%)	46,39 [44,19; NA]	57/107 (53,3%)	27,63 [21,45; 40,61]	0,38 [0,24; 0,60] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Ethnie						
weiß	104/297 (35,0%)	46,39 [44,19; NA]	176/304 (57,9%)	27,30 [24,18; 31,21]	0,45 [0,35; 0,58] p<0,0001	<0,0001
andere	19/53 (35,8%)	NA [35,68; NA]	36/52 (69,2%)	21,22 [14,69; 25,86]	0,22 [0,12; 0,42] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Region						
Europa	105/289 (36,3%)	46,39 [44,19; NA]	172/295 (58,3%)	27,53 [24,18; 31,21]	0,48 [0,37; 0,61] p<0,0001	<0,0001
andere	18/61 (29,5%)	NA [43,83; NA]	40/61 (65,6%)	21,36 [15,15; 25,86]	0,21 [0,12; 0,38] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)						
>60 ml/min	73/200 (36,5%)	45,08 [43,83; NA]	134/211 (63,5%)	25,36 [21,98; 28,98]	0,41 [0,31; 0,55] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≤60 ml/min	50/150 (33,3%)	NA [46,39; NA]	78/145 (53,8%)	27,63 [22,37; 35,22]	0,44 [0,30; 0,63] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Leberfunktion						
normal	108/301 (35,9%)	46,39 [44,19; NA]	186/303 (61,4%)	25,89 [23,36; 29,47]	0,42 [0,33; 0,53] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	15/46 (32,6%)	NA [27,07; NA]	26/52 (50,0%)	22,60 [12,75; NA]	0,37 [0,18; 0,77] p=0,0076	0,0057
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	19/69 (27,5%)	NA [45,08; NA]	36/67 (53,7%)	34,53 [25,36; 40,87]	0,36 [0,20; 0,64] p=0,0005	0,0003
Stadium II	52/139 (37,4%)	44,19 [43,76; NA]	103/160 (64,4%)	24,18 [20,73; 29,67]	0,39 [0,28; 0,54] p<0,0001	<0,0001
Stadium III	52/142 (36,6%)	NA [38,70; NA]	73/129 (56,6%)	24,08 [20,57; 28,98]	0,43 [0,30; 0,63] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	70/207 (33,8%)	NA [45,08; NA]	134/218 (61,5%)	25,33 [21,36; 28,65]	0,36 [0,27; 0,49] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	32/82 (39,0%)	44,19 [34,40; NA]	48/83 (57,8%)	26,58 [21,82; 37,85]	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0127	0,0115
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	25,56 [20,04; 46,39]	32/45 (71,1%)	20,93 [15,21; 28,16]	0,61 [0,34; 1,06] p=0,0810	0,0768
Standardrisiko	81/261 (31,0%)	NA [44,62; NA]	157/257 (61,1%)	25,23 [22,37; 29,37]	0,34 [0,26; 0,44] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	26/78 (33,3%)	NA [46,39; NA]	59/99 (59,6%)	28,16 [21,36; 31,47]	0,43 [0,26; 0,71] p=0,0009	0,0007
ECOG-PS ≥1	97/272 (35,7%)	NA [43,83; NA]	153/257 (59,5%)	25,56 [22,60; 28,98]	0,43 [0,33; 0,56] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"						
EMA-Population	95/273 (34,8%)	NA [44,19; NA]	158/270 (58,5%)	27,20 [22,54; 29,73]	0,43 [0,33; 0,55] p<0,0001	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Nicht EMA-Population	28/77 (36,4%)	45,08 [43,76; NA]	54/86 (62,8%)	25,36 [21,88; 30,69]	0,34 [0,21; 0,55] p<0,0001	<0,0001

Morbidität - EQ-5D VAS – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7								
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alle								
Alle	229/350 (65,4%)	4,21 [3,12; 5,58]	204/356 (57,3%)	6,04 [5,62; 7,26]	1,41 [1,04; 1,92] p=0,0325	1,14 [1,01; 1,28] p=0,0269	8,10% [1,00%; 15,20%] p=0,0263	1,14 [0,94; 1,38] p=0,1968
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	101/160 (63,1%)	3,58 [2,96; 5,62]	89/167 (53,3%)	5,98 [5,49; 8,35]	1,51 [0,96; 2,35] p=0,0912	1,19 [0,98; 1,43] p=0,0721	9,90% [-0,80%; 20,60%] p=0,0702	1,16 [0,86; 1,56] p=0,3395
weiblich	128/190 (67,4%)	4,40 [3,12; 5,75]	115/189 (60,8%)	6,14 [5,32; 8,31]	1,32 [0,87; 2,02] p=0,2305	1,11 [0,95; 1,29] p=0,1919	6,50% [-3,20%; 16,10%] p=0,1915	1,12 [0,86; 1,45] p=0,3969
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	174/246 (70,7%)	3,55 [2,92; 5,58]	152/249 (61,0%)	5,85 [5,42; 6,93]	1,54 [1,06; 2,23] p=0,0305	1,16 [1,02; 1,32] p=0,0242	9,60% [1,30%; 18,00%] p=0,0232	1,17 [0,93; 1,45] p=0,1751
≥75 Jahre	55/104 (52,9%)	5,58 [3,12; 8,31]	52/107 (48,6%)	6,96 [5,58; 11,34]	1,19 [0,70; 2,03] p=0,6214	1,09 [0,83; 1,43] p=0,5289	4,40% [-9,20%; 18,00%] p=0,5291	1,04 [0,71; 1,54] p=0,8248

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	191/297 (64,3%)	4,24 [3,15; 5,62]	177/304 (58,2%)	6,04 [5,55; 7,16]	1,29 [0,92; 1,79] p=0,1608	1,10 [0,97; 1,25] p=0,1375	5,90% [-1,90%; 13,70%] p=0,1362	1,07 [0,87; 1,32] p=0,5261
andere	38/53 (71,7%)	3,02 [2,89; 8,18]	27/52 (51,9%)	5,91 [3,58; 8,48]	3,03 [1,21; 7,62] p=0,0300	1,44 [1,06; 1,97] p=0,0183	22,50% [4,90%; 40,10%] p=0,0124	1,38 [0,80; 2,39] p=0,2485
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Region								
Europa	186/289 (64,4%)	4,17 [3,12; 5,58]	174/295 (59,0%)	5,88 [5,42; 6,93]	1,24 [0,89; 1,73] p=0,2351	1,09 [0,96; 1,24] p=0,2036	5,10% [-2,80%; 13,00%] p=0,2043	1,07 [0,86; 1,32] p=0,5481
andere	43/61 (70,5%)	5,55 [2,89; 8,41]	30/61 (49,2%)	8,31 [5,58; 11,83]	2,63 [1,21; 5,74] p=0,0221	1,44 [1,07; 1,95] p=0,0140	21,70% [5,10%; 38,30%] p=0,0105	1,51 [0,93; 2,47] p=0,0972
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	137/200 (68,5%)	4,24 [3,12; 5,65]	126/211 (59,7%)	5,85 [5,42; 7,72]	1,51 [1,00; 2,27] p=0,0621	1,16 [1,00; 1,34] p=0,0495	9,40% [0,10%; 18,70%] p=0,0466	1,11 [0,86; 1,42] p=0,4260
≤60 ml/min	92/150 (61,3%)	3,35 [2,92; 5,78]	78/145 (53,8%)	6,24 [5,55; 8,41]	1,31 [0,82; 2,10] p=0,3055	1,12 [0,92; 1,37] p=0,2534	6,60% [-4,70%; 17,90%] p=0,2523	1,24 [0,90; 1,70] p=0,1857
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	197/301 (65,4%)	4,40 [3,12; 5,75]	183/303 (60,4%)	5,91 [5,49; 6,96]	1,23 [0,88; 1,72] p=0,2512	1,08 [0,96; 1,22] p=0,2184	4,80% [-2,80%; 12,50%] p=0,2169	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7582
beeinträchtigt	31/46 (67,4%)	2,99 [2,86; 5,55]	21/52 (40,4%)	8,35 [5,55; 18,30]	2,92 [1,20; 7,11] p=0,0307	1,55 [1,08; 2,22] p=0,0183	23,80% [4,90%; 42,80%] p=0,0138	2,50 [1,28; 4,87] p=0,0073
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	47/69 (68,1%)	4,24 [2,89; 6,96]	37/67 (55,2%)	11,14 [5,72; 17,84]	1,59 [0,79; 3,22] p=0,2696	1,20 [0,91; 1,58] p=0,2022	11,00% [-5,60%; 27,60%] p=0,1925	1,23 [0,79; 1,94] p=0,3626

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Stadium II	84/139 (60,4%)	5,58 [3,06; 6,31]	98/160 (61,3%)	5,62 [3,94; 6,54]	0,99 [0,62; 1,59] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9776	-0,20% [-11,40%; 11,10%] p=0,9777	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8876
Stadium III	98/142 (69,0%)	3,35 [2,89; 5,58]	69/129 (53,5%)	6,04 [4,67; 7,52]	1,97 [1,19; 3,26] p=0,0115	1,30 [1,06; 1,58] p=0,0081	15,70% [4,20%; 27,20%] p=0,0074	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2674
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	136/207 (65,7%)	4,24 [3,02; 5,75]	124/218 (56,9%)	6,21 [4,21; 7,72]	1,44 [0,97; 2,15] p=0,0907	1,15 [0,99; 1,33] p=0,0734	8,50% [-0,70%; 17,60%] p=0,0712	1,11 [0,87; 1,43] p=0,4030
Nicht-IgG	53/82 (64,6%)	5,45 [3,09; 8,41]	46/83 (55,4%)	6,04 [5,65; 11,14]	1,38 [0,71; 2,68] p=0,4325	1,13 [0,88; 1,44] p=0,3419	7,20% [-7,50%; 22,00%] p=0,3378	1,38 [0,87; 2,18] p=0,1671
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	31/53 (58,5%)	4,24 [2,83; 7,62]	26/45 (57,8%)	5,62 [2,86; 8,12]	0,98 [0,43; 2,23] p=1,0000	0,99 [0,68; 1,45] p=0,9583	-0,60% [-22,00%; 20,90%] p=0,9586	1,09 [0,59; 2,03] p=0,7840
Standardrisiko	173/261 (66,3%)	4,40 [3,12; 5,68]	150/257 (58,4%)	5,75 [4,21; 6,34]	1,35 [0,94; 1,94] p=0,1246	1,12 [0,98; 1,27] p=0,1038	6,80% [-1,40%; 15,10%] p=0,1027	1,03 [0,82; 1,28] p=0,8140
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	45/78 (57,7%)	5,65 [2,99; 11,11]	49/99 (49,5%)	8,35 [5,62; 14,16]	1,41 [0,75; 2,66] p=0,3768	1,16 [0,89; 1,51] p=0,2988	8,20% [-6,90%; 23,30%] p=0,2855	1,19 [0,76; 1,86] p=0,4541
ECOG-PS ≥1	184/272 (67,6%)	3,58 [3,02; 5,55]	155/257 (60,3%)	5,85 [4,43; 6,50]	1,37 [0,95; 1,96] p=0,1077	1,12 [0,98; 1,27] p=0,0894	7,10% [-1,10%; 15,20%] p=0,0887	1,08 [0,87; 1,34] p=0,5073
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	175/273 (64,1%)	3,94 [3,06; 5,58]	154/270 (57,0%)	5,98 [5,55; 7,26]	1,34 [0,94; 1,90] p=0,1243	1,12 [0,98; 1,28] p=0,1044	6,80% [-1,40%; 14,90%] p=0,1024	1,14 [0,91; 1,42] p=0,2504
Nicht EMA-Population	54/77 (70,1%)	4,30 [2,99; 7,46]	50/86 (58,1%)	6,54 [3,06; 11,01]	1,68 [0,88; 3,18] p=0,1489	1,21 [0,96; 1,53] p=0,1099	12,20% [-2,70%; 27,10%] p=0,1075	1,10 [0,73; 1,64] p=0,6519

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10								
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	221/350 (63,1%)	5,55 [3,55; 5,75]	192/356 (53,9%)	6,50 [5,75; 8,35]	1,47 [1,08; 1,99] p=0,0159	1,17 [1,03; 1,32] p=0,0130	9,20% [2,00%; 16,40%] p=0,0126	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1670
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	97/160 (60,6%)	5,55 [3,06; 5,82]	85/167 (50,9%)	6,54 [5,62; 9,04]	1,49 [0,95; 2,32] p=0,1000	1,19 [0,98; 1,45] p=0,0794	9,70% [-1,10%; 20,40%] p=0,0775	1,17 [0,87; 1,59] p=0,3024
weiblich	124/190 (65,3%)	5,55 [3,35; 6,96]	107/189 (56,6%)	6,28 [5,58; 8,38]	1,43 [0,95; 2,18] p=0,1098	1,15 [0,98; 1,36] p=0,0887	8,60% [-1,30%; 18,40%] p=0,0875	1,14 [0,87; 1,48] p=0,3490
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	170/246 (69,1%)	4,30 [3,12; 5,65]	140/249 (56,2%)	6,28 [5,62; 8,35]	1,74 [1,20; 2,51] p=0,0042	1,23 [1,07; 1,41] p=0,0032	12,80% [4,40%; 21,30%] p=0,0029	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0794
\geq 75 Jahre	51/104 (49,0%)	6,96 [4,40; 15,80]	52/107 (48,6%)	6,96 [5,58; 11,34]	1,02 [0,60; 1,75] p=1,0000	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9343	0,60% [-13,00%; 14,10%] p=0,9342	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7702
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	184/297 (62,0%)	5,55 [3,55; 6,24]	166/304 (54,6%)	6,34 [5,75; 8,38]	1,34 [0,97; 1,86] p=0,0920	1,13 [0,99; 1,29] p=0,0774	7,10% [-0,80%; 14,90%] p=0,0763	1,07 [0,87; 1,33] p=0,5122
andere	37/53 (69,8%)	5,57 [2,92; 8,35]	26/52 (50,0%)	7,72 [3,94; 11,17]	2,97 [1,19; 7,40] p=0,0311	1,46 [1,06; 2,00] p=0,0190	22,40% [4,60%; 40,10%] p=0,0135	1,35 [0,78; 2,34] p=0,2810
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	180/289 (62,3%)	5,49 [3,35; 5,75]	163/295 (55,3%)	6,28 [5,62; 8,31]	1,32 [0,95; 1,83] p=0,1148	1,12 [0,98; 1,29] p=0,0971	6,80% [-1,20%; 14,80%] p=0,0977	1,07 [0,86; 1,33] p=0,5324

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	41/61 (67,2%)	5,68 [2,99; 10,97]	29/61 (47,5%)	8,35 [5,58; 12,52]	2,49 [1,14; 5,44] p=0,0337	1,42 [1,05; 1,94] p=0,0217	20,10% [3,60%; 36,60%] p=0,0172	1,46 [0,89; 2,40] p=0,1367
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	132/200 (66,0%)	5,55 [3,45; 5,75]	119/211 (56,4%)	6,74 [5,65; 8,57]	1,54 [1,03; 2,31] p=0,0452	1,18 [1,01; 1,38] p=0,0358	10,20% [0,80%; 19,60%] p=0,0334	1,11 [0,86; 1,43] p=0,4261
≤60 ml/min	89/150 (59,3%)	5,55 [3,06; 6,96]	73/145 (50,3%)	6,50 [5,55; 9,10]	1,38 [0,87; 2,20] p=0,2170	1,15 [0,94; 1,42] p=0,1767	7,90% [-3,50%; 19,20%] p=0,1755	1,21 [0,88; 1,67] p=0,2412
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	191/301 (63,5%)	5,58 [4,21; 6,31]	171/303 (56,4%)	6,24 [5,62; 8,12]	1,33 [0,96; 1,85] p=0,1012	1,12 [0,98; 1,28] p=0,0853	6,90% [-0,90%; 14,60%] p=0,0846	1,08 [0,87; 1,33] p=0,4814
beeinträchtigt	29/46 (63,0%)	2,99 [2,86; 5,72]	21/52 (40,4%)	8,38 [5,62; 18,30]	2,31 [0,96; 5,54] p=0,1009	1,43 [0,98; 2,07] p=0,0647	18,70% [-0,50%; 37,80%] p=0,0562	1,71 [0,90; 3,25] p=0,1012
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	45/69 (65,2%)	5,58 [2,89; 11,11]	31/67 (46,3%)	12,68 [5,98; NA]	1,99 [0,99; 3,98] p=0,0768	1,37 [0,99; 1,88] p=0,0533	17,00% [0,20%; 33,80%] p=0,0478	1,44 [0,90; 2,33] p=0,1327
Stadium II	83/139 (59,7%)	5,62 [3,12; 7,88]	95/160 (59,4%)	5,91 [5,13; 7,82]	1,04 [0,65; 1,67] p=0,9492	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8536	1,10% [-10,20%; 12,30%] p=0,8544	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7777
Stadium III	93/142 (65,5%)	5,21 [3,06; 5,82]	66/129 (51,2%)	6,28 [5,32; 9,10]	1,77 [1,08; 2,92] p=0,0320	1,26 [1,03; 1,55] p=0,0235	13,60% [1,90%; 25,30%] p=0,0222	1,10 [0,79; 1,53] p=0,5655
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	129/207 (62,3%)	5,65 [3,58; 8,18]	116/218 (53,2%)	6,24 [5,55; 8,12]	1,44 [0,97; 2,13] p=0,0895	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0726	8,60% [-0,70%; 17,90%] p=0,0707	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6534
Nicht-IgG	53/82 (64,6%)	5,55 [3,15; 9,27]	43/83 (51,8%)	8,90 [5,85; 11,34]	1,56 [0,81; 3,00] p=0,2424	1,19 [0,92; 1,53] p=0,1835	10,30% [-4,70%; 25,30%] p=0,1798	1,50 [0,95; 2,38] p=0,0822

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	5,58 [2,83; 7,62]	26/45 (57,8%)	6,04 [2,89; 8,12]	0,91 [0,40; 2,08] p=0,9840	0,96 [0,65; 1,40] p=0,8192	-2,50% [-23,80%; 18,80%] p=0,8194	1,15 [0,61; 2,17] p=0,6734
Standardrisiko	168/261 (64,4%)	5,58 [4,21; 6,96]	140/257 (54,5%)	5,91 [5,58; 7,62]	1,46 [1,02; 2,10] p=0,0471	1,16 [1,01; 1,34] p=0,0381	8,90% [0,50%; 17,20%] p=0,0367	1,05 [0,83; 1,31] p=0,6996
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	44/78 (56,4%)	5,82 [3,15; 11,17]	45/99 (45,5%)	11,01 [5,65; 17,05]	1,51 [0,81; 2,82] p=0,2564	1,22 [0,92; 1,62] p=0,1979	10,30% [-5,10%; 25,70%] p=0,1888	1,29 [0,81; 2,06] p=0,2805
ECOG-PS ≥1	177/272 (65,1%)	5,49 [3,32; 5,72]	147/257 (57,2%)	6,24 [5,55; 7,62]	1,39 [0,97; 1,98] p=0,0849	1,13 [0,99; 1,30] p=0,0701	7,70% [-0,60%; 15,90%] p=0,0691	1,07 [0,86; 1,34] p=0,5218
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	169/273 (61,9%)	5,58 [3,35; 6,24]	147/270 (54,4%)	6,28 [5,62; 8,31]	1,35 [0,95; 1,91] p=0,1072	1,13 [0,98; 1,30] p=0,0897	7,10% [-1,10%; 15,30%] p=0,0883	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3657
Nicht EMA-Population	52/77 (67,5%)	5,55 [2,99; 8,54]	45/86 (52,3%)	7,62 [5,58; 13,40]	1,89 [1,00; 3,57] p=0,0692	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0494	15,40% [0,40%; 30,40%] p=0,0441	1,26 [0,84; 1,90] p=0,2664
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7								
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alle								
Alle	125/350 (35,7%)	41,13 [31,84; 47,84]	126/356 (35,4%)	28,52 [21,88; NA]	1,02 [0,75; 1,40] p=0,9400	1,02 [0,83; 1,24] p=0,8769	0,60% [-6,40%; 7,50%] p=0,8770	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0649
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	53/160 (33,1%)	39,36 [30,23; NA]	58/167 (34,7%)	34,83 [18,46; NA]	0,95 [0,60; 1,50] p=0,9093	0,96 [0,71; 1,31] p=0,8160	-1,20% [-11,60%; 9,10%] p=0,8182	0,76 [0,52; 1,13] p=0,1709

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	72/190 (37,9%)	41,13 [27,66; 47,84]	68/189 (36,0%)	25,10 [11,76; NA]	1,08 [0,71; 1,65] p=0,8065	1,05 [0,81; 1,36] p=0,7250	1,70% [-7,90%; 11,40%] p=0,7218	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2693
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	82/246 (33,3%)	44,65 [39,72; NA]	82/249 (32,9%)	35,52 [23,98; NA]	1,03 [0,70; 1,50] p=0,9699	1,02 [0,79; 1,30] p=0,8935	0,60% [-7,60%; 8,80%] p=0,8932	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1570
≥75 Jahre	43/104 (41,3%)	22,44 [11,76; 45,93]	44/107 (41,1%)	20,73 [6,31; 34,83]	1,02 [0,59; 1,77] p=1,0000	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9375	0,50% [-12,70%; 13,70%] p=0,9380	0,77 [0,49; 1,19] p=0,2322
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	101/297 (34,0%)	41,13 [35,02; 47,84]	107/304 (35,2%)	28,52 [21,95; NA]	0,97 [0,69; 1,36] p=0,9144	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8457	-0,70% [-8,30%; 6,80%] p=0,8467	0,77 [0,58; 1,01] p=0,0615
andere	24/53 (45,3%)	27,66 [11,11; NA]	19/52 (36,5%)	35,52 [5,58; NA]	1,67 [0,74; 3,77] p=0,3010	1,36 [0,83; 2,23] p=0,2169	12,30% [-7,00%; 31,70%] p=0,2116	0,92 [0,47; 1,81] p=0,8118
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Region								
Europa	95/289 (32,9%)	41,13 [35,02; NA]	99/295 (33,6%)	30,98 [23,98; NA]	0,97 [0,68; 1,37] p=0,9285	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8580	-0,70% [-8,30%; 6,90%] p=0,8588	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1687
andere	30/61 (49,2%)	27,66 [8,64; 47,84]	27/61 (44,3%)	9,96 [3,12; NA]	1,25 [0,62; 2,53] p=0,6432	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5200	5,90% [-12,30%; 24,00%] p=0,5255	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2510
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	68/200 (34,0%)	NA [32,39; NA]	75/211 (35,5%)	28,52 [21,95; NA]	0,93 [0,61; 1,41] p=0,8165	0,96 [0,73; 1,25] p=0,7350	-1,60% [-10,70%; 7,50%] p=0,7358	0,78 [0,56; 1,10] p=0,1534
≤60 ml/min	57/150 (38,0%)	39,36 [22,44; 45,93]	51/145 (35,2%)	34,83 [8,48; NA]	1,11 [0,69; 1,80] p=0,7529	1,07 [0,79; 1,46] p=0,6626	2,50% [-8,60%; 13,50%] p=0,6602	0,75 [0,51; 1,12] p=0,1640

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	111/301 (36,9%)	39,72 [30,23; NA]	107/303 (35,3%)	30,98 [22,37; NA]	1,10 [0,78; 1,54] p=0,6451	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5848	2,10% [-5,50%; 9,70%] p=0,5851	0,86 [0,65; 1,13] p=0,2762
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	44,65 [31,84; 44,65]	19/52 (36,5%)	9,27 [4,43; NA]	0,74 [0,30; 1,81] p=0,6664	0,82 [0,45; 1,49] p=0,5127	-6,40% [-24,90%; 12,20%] p=0,5016	0,37 [0,16; 0,87] p=0,0221
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	36/69 (52,2%)	12,48 [8,41; NA]	35/67 (52,2%)	21,88 [6,96; 28,52]	1,01 [0,51; 2,01] p=1,0000	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9672	0,40% [-16,70%; 17,40%] p=0,9676	0,87 [0,54; 1,40] p=0,5612
Stadium II	50/139 (36,0%)	41,13 [19,94; 47,84]	52/160 (32,5%)	35,52 [22,37; NA]	1,25 [0,77; 2,03] p=0,4448	1,16 [0,84; 1,61] p=0,3751	4,90% [-5,90%; 15,70%] p=0,3754	0,95 [0,63; 1,43] p=0,7989
Stadium III	39/142 (27,5%)	44,65 [39,36; NA]	39/129 (30,2%)	NA [11,07; NA]	0,87 [0,51; 1,48] p=0,7016	0,90 [0,62; 1,33] p=0,6055	-2,90% [-13,80%; 8,10%] p=0,6052	0,55 [0,35; 0,88] p=0,0117
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	77/207 (37,2%)	39,72 [22,57; NA]	77/218 (35,3%)	25,56 [20,04; NA]	1,08 [0,72; 1,63] p=0,7802	1,05 [0,82; 1,35] p=0,7022	1,80% [-7,30%; 10,80%] p=0,7022	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3008
Nicht-IgG	28/82 (34,1%)	41,13 [27,17; 47,84]	36/83 (43,4%)	11,76 [6,93; 43,24]	0,75 [0,39; 1,45] p=0,4881	0,84 [0,56; 1,26] p=0,3898	-6,50% [-21,40%; 8,40%] p=0,3917	0,60 [0,35; 1,04] p=0,0699
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	13/53 (24,5%)	41,13 [28,16; 45,93]	13/45 (28,9%)	NA [6,93; NA]	0,77 [0,29; 2,01] p=0,7700	0,80 [0,34; 1,89] p=0,5950	-5,00% [-23,30%; 13,20%] p=0,5896	0,60 [0,23; 1,53] p=0,2864
Standardrisiko	101/261 (38,7%)	39,72 [28,06; NA]	92/257 (35,8%)	30,98 [18,46; NA]	1,15 [0,80; 1,66] p=0,5014	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4449	3,20% [-5,00%; 11,40%] p=0,4430	0,85 [0,64; 1,14] p=0,2805

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	36/78 (46,2%)	27,17 [12,71; 45,93]	42/99 (42,4%)	20,04 [8,48; 34,23]	1,04 [0,56; 1,94] p=1,0000	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8962	1,00% [-14,40%; 16,40%] p=0,8973	0,72 [0,43; 1,20] p=0,2098
ECOG-PS ≥1	89/272 (32,7%)	44,65 [39,36; NA]	84/257 (32,7%)	34,83 [22,37; NA]	0,99 [0,68; 1,43] p=1,0000	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9492	-0,30% [-8,20%; 7,70%] p=0,9491	0,81 [0,60; 1,11] p=0,1967
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	96/273 (35,2%)	39,72 [31,31; 47,84]	95/270 (35,2%)	28,52 [18,46; NA]	1,03 [0,72; 1,48] p=0,9405	1,02 [0,81; 1,27] p=0,8674	0,70% [-7,20%; 8,60%] p=0,8682	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1480
Nicht EMA-Population	29/77 (37,7%)	44,65 [27,66; NA]	31/86 (36,0%)	25,10 [18,00; NA]	1,09 [0,57; 2,07] p=0,9249	1,05 [0,71; 1,57] p=0,7973	1,90% [-12,80%; 16,70%] p=0,7966	0,74 [0,43; 1,25] p=0,2571
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10								
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	114/350 (32,6%)	44,65 [39,36; NA]	115/356 (32,3%)	34,83 [25,10; NA]	1,02 [0,74; 1,41] p=0,9514	1,02 [0,82; 1,25] p=0,8868	0,50% [-6,40%; 7,40%] p=0,8873	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0584
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	49/160 (30,6%)	NA [30,23; NA]	51/167 (30,5%)	35,52 [28,52; NA]	1,01 [0,64; 1,62] p=1,0000	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9543	0,30% [-9,90%; 10,50%] p=0,9552	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2502
weiblich	65/190 (34,2%)	44,65 [34,56; NA]	64/189 (33,9%)	25,56 [20,73; NA]	1,00 [0,65; 1,55] p=1,0000	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9845	0,10% [-9,30%; 9,50%] p=0,9843	0,78 [0,54; 1,12] p=0,1782
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	74/246 (30,1%)	NA [41,13; NA]	74/249 (29,7%)	NA [25,43; NA]	1,03 [0,70; 1,51] p=0,9778	1,02 [0,78; 1,33] p=0,8992	0,50% [-7,50%; 8,50%] p=0,8990	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1583

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	40/104 (38,5%)	27,17 [14,42; 47,84]	41/107 (38,3%)	21,88 [6,31; 34,83]	1,02 [0,59; 1,77] p=1,0000	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9465	0,40% [-12,80%; 13,70%] p=0,9474	0,74 [0,47; 1,17] p=0,2012
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	93/297 (31,3%)	44,65 [39,36; NA]	96/304 (31,6%)	34,83 [25,10; NA]	1,00 [0,71; 1,42] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9840	0,10% [-7,30%; 7,50%] p=0,9841	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0909
andere	21/53 (39,6%)	31,31 [12,35; NA]	19/52 (36,5%)	35,52 [5,58; NA]	1,30 [0,57; 2,99] p=0,6772	1,18 [0,70; 1,97] p=0,5323	6,10% [-12,90%; 25,10%] p=0,5287	0,76 [0,38; 1,54] p=0,4467
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	88/289 (30,4%)	44,65 [39,36; NA]	89/295 (30,2%)	NA [25,43; NA]	1,02 [0,71; 1,45] p=1,0000	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9335	0,30% [-7,10%; 7,80%] p=0,9341	0,84 [0,62; 1,14] p=0,2555
andere	26/61 (42,6%)	47,84 [11,17; 47,84]	26/61 (42,6%)	9,96 [3,12; NA]	1,04 [0,51; 2,10] p=1,0000	1,02 [0,68; 1,54] p=0,9196	0,90% [-17,00%; 18,90%] p=0,9211	0,59 [0,33; 1,07] p=0,0820
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	60/200 (30,0%)	NA [41,13; NA]	67/211 (31,8%)	34,23 [25,10; NA]	0,93 [0,61; 1,43] p=0,8268	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7429	-1,50% [-10,40%; 7,40%] p=0,7448	0,79 [0,55; 1,12] p=0,1884
≤60 ml/min	54/150 (36,0%)	39,36 [27,17; 45,93]	48/145 (33,1%)	NA [8,64; NA]	1,12 [0,69; 1,82] p=0,7399	1,08 [0,78; 1,48] p=0,6487	2,50% [-8,30%; 13,40%] p=0,6474	0,72 [0,48; 1,09] p=0,1214
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	101/301 (33,6%)	45,93 [34,56; NA]	96/303 (31,7%)	34,83 [25,43; NA]	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5905	1,07 [0,86; 1,35] p=0,5314	2,40% [-5,10%; 9,80%] p=0,5339	0,86 [0,64; 1,15] p=0,2989
beeinträchtigt	12/46 (26,1%)	44,65 [28,06; 44,65]	19/52 (36,5%)	9,27 [4,43; NA]	0,65 [0,26; 1,61] p=0,4826	0,74 [0,39; 1,40] p=0,3546	-8,90% [-27,30%; 9,50%] p=0,3422	0,32 [0,13; 0,79] p=0,0133

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	32/69 (46,4%)	25,89 [11,11; NA]	33/67 (49,3%)	21,88 [6,96; 30,98]	0,90 [0,45; 1,77] p=0,8852	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7492	-2,80% [-19,80%; 14,30%] p=0,7511	0,81 [0,49; 1,33] p=0,4044
Stadium II	47/139 (33,8%)	45,93 [28,16; 47,84]	44/160 (27,5%)	NA [34,83; NA]	1,46 [0,88; 2,42] p=0,1720	1,31 [0,92; 1,88] p=0,1357	8,00% [-2,50%; 18,50%] p=0,1371	1,09 [0,70; 1,69] p=0,6990
Stadium III	35/142 (24,6%)	44,65 [39,36; NA]	38/129 (29,5%)	NA [11,07; NA]	0,77 [0,45; 1,33] p=0,4294	0,83 [0,55; 1,24] p=0,3543	-5,10% [-15,80%; 5,70%] p=0,3548	0,49 [0,30; 0,80] p=0,0042
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	70/207 (33,8%)	44,65 [30,72; NA]	70/218 (32,1%)	34,23 [21,95; NA]	1,09 [0,72; 1,64] p=0,7726	1,06 [0,81; 1,38] p=0,6934	1,80% [-7,10%; 10,70%] p=0,6944	0,83 [0,59; 1,17] p=0,2813
Nicht-IgG	27/82 (32,9%)	41,13 [27,17; 47,84]	32/83 (38,6%)	24,61 [8,61; NA]	0,86 [0,44; 1,68] p=0,7823	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6546	-3,30% [-18,00%; 11,30%] p=0,6553	0,69 [0,40; 1,20] p=0,1916
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	13/53 (24,5%)	41,13 [25,53; 45,93]	11/45 (24,4%)	NA [11,30; NA]	0,97 [0,35; 2,68] p=1,0000	0,98 [0,39; 2,43] p=0,9613	-0,40% [-17,80%; 17,00%] p=0,9603	0,72 [0,27; 1,92] p=0,5133
Standardrisiko	92/261 (35,2%)	44,65 [39,36; NA]	84/257 (32,7%)	34,83 [24,61; NA]	1,14 [0,79; 1,65] p=0,5498	1,09 [0,86; 1,38] p=0,4893	2,90% [-5,20%; 10,90%] p=0,4874	0,84 [0,62; 1,14] p=0,2658
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	32/78 (41,0%)	30,23 [17,08; 47,84]	38/99 (38,4%)	25,10 [8,64; NA]	1,08 [0,58; 2,02] p=0,9230	1,05 [0,72; 1,53] p=0,7972	2,00% [-13,40%; 17,40%] p=0,8013	0,69 [0,40; 1,18] p=0,1725
ECOG-PS ≥1	82/272 (30,1%)	44,65 [39,72; NA]	77/257 (30,0%)	NA [25,56; NA]	1,00 [0,69; 1,45] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,29] p=0,9943	0,00% [-7,80%; 7,80%] p=0,9944	0,82 [0,59; 1,13] p=0,2251

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	89/273 (32,6%)	41,13 [39,36; NA]	89/270 (33,0%)	34,83 [20,73; NA]	1,02 [0,71; 1,46] p=1,0000	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9300	0,30% [-7,50%; 8,10%] p=0,9307	0,78 [0,57; 1,05] p=0,1014
Nicht EMA-Population	25/77 (32,5%)	44,65 [30,72; NA]	26/86 (30,2%)	NA [24,61; NA]	1,12 [0,58; 2,16] p=0,8584	1,08 [0,69; 1,71] p=0,7300	2,50% [-11,90%; 17,00%] p=0,7309	0,78 [0,44; 1,37] p=0,3810

Morbidität - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCTAnhang 4-J Tabelle 4-35: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung um \geq MCID 10 Punkte* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10								
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	214/350 (61,1%)	3,75 [3,06; 5,58]	210/356 (59,0%)	4,47 [3,12; 5,72]	1,09 [0,81; 1,48] p=0,6256	1,04 [0,92; 1,17] p=0,5723	2,10% [-5,10%; 9,30%] p=0,5722	0,94 [0,77; 1,14] p=0,4992
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	98/160 (61,3%)	3,55 [2,89; 5,58]	98/167 (58,7%)	5,55 [3,22; 6,34]	1,11 [0,71; 1,73] p=0,7246	1,04 [0,87; 1,25] p=0,6421	2,60% [-8,20%; 13,40%] p=0,6419	1,01 [0,76; 1,34] p=0,9517
weiblich	116/190 (61,1%)	4,63 [2,99; 6,01]	112/189 (59,3%)	3,52 [2,89; 5,58]	1,07 [0,70; 1,63] p=0,8327	1,03 [0,87; 1,21] p=0,7508	1,60% [-8,20%; 11,40%] p=0,7505	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4402

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	162/246 (65,9%)	3,12 [2,89; 5,45]	149/249 (59,8%)	5,58 [3,09; 5,98]	1,29 [0,90; 1,87] p=0,1995	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1694	6,00% [-2,50%; 14,50%] p=0,1666	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7432
\geq 75 Jahre	52/104 (50,0%)	6,04 [3,35; 11,34]	61/107 (57,0%)	3,75 [2,89; 5,36]	0,75 [0,44; 1,29] p=0,3717	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3034	-7,10% [-20,60%; 6,40%] p=0,3039	0,69 [0,47; 1,02] p=0,0614
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	185/297 (62,3%)	3,58 [2,99; 5,58]	186/304 (61,2%)	4,07 [3,06; 5,72]	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8796	1,02 [0,90; 1,15] p=0,8137	0,90% [-6,80%; 8,70%] p=0,8140	0,92 [0,75; 1,13] p=0,4213
andere	29/53 (54,7%)	5,65 [2,89; NA]	24/52 (46,2%)	5,62 [2,96; NA]	1,41 [0,63; 3,15] p=0,5377	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4160	8,30% [-11,20%; 27,90%] p=0,4029	1,07 [0,59; 1,93] p=0,8311
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	181/289 (62,6%)	3,55 [2,89; 5,52]	182/295 (61,7%)	3,91 [2,99; 5,58]	1,03 [0,74; 1,44] p=0,9318	1,01 [0,89; 1,15] p=0,8641	0,70% [-7,20%; 8,60%] p=0,8647	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3930
andere	33/61 (54,1%)	5,82 [3,06; NA]	28/61 (45,9%)	8,35 [3,12; NA]	1,37 [0,66; 2,83] p=0,5106	1,17 [0,82; 1,66] p=0,4033	7,70% [-9,90%; 25,20%] p=0,3918	1,08 [0,64; 1,80] p=0,7800
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	130/200 (65,0%)	3,55 [2,89; 5,58]	123/211 (58,3%)	5,75 [3,75; 6,90]	1,34 [0,90; 2,01] p=0,1823	1,12 [0,96; 1,30] p=0,1516	6,90% [-2,50%; 16,30%] p=0,1496	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5750
\leq 60 ml/min	84/150 (56,0%)	5,55 [3,06; 6,77]	87/145 (60,0%)	3,12 [2,92; 4,47]	0,83 [0,52; 1,34] p=0,5356	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4603	-4,30% [-15,40%; 6,90%] p=0,4543	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1494
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	187/301 (62,1%)	4,21 [3,02; 5,65]	190/303 (62,7%)	3,94 [3,06; 5,58]	0,97 [0,70; 1,35] p=0,9308	0,99 [0,87; 1,12] p=0,8645	-0,70% [-8,40%; 7,10%] p=0,8646	0,88 [0,72; 1,08] p=0,2205

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	26/46 (56,5%)	3,22 [2,86; 6,28]	20/52 (38,5%)	7,13 [3,22; NA]	2,11 [0,86; 5,19] p=0,1643	1,40 [0,93; 2,09] p=0,1089	15,80% [-3,00%; 34,50%] p=0,0989	1,45 [0,77; 2,72] p=0,2475
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	50/69 (72,5%)	3,55 [2,83; 6,24]	40/67 (59,7%)	6,34 [3,22; 8,38]	1,89 [0,91; 3,93] p=0,1256	1,24 [0,97; 1,58] p=0,0880	14,20% [-1,80%; 30,20%] p=0,0826	1,27 [0,83; 1,94] p=0,2758
Stadium II	84/139 (60,4%)	3,58 [2,89; 5,68]	95/160 (59,4%)	4,17 [2,89; 5,82]	1,05 [0,66; 1,68] p=0,9196	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8245	1,30% [-10,00%; 12,60%] p=0,8262	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8727
Stadium III	80/142 (56,3%)	4,27 [3,02; 6,77]	75/129 (58,1%)	3,94 [2,92; 5,58]	0,94 [0,58; 1,54] p=0,9132	0,98 [0,79; 1,20] p=0,8160	-1,40% [-13,30%; 10,40%] p=0,8145	0,76 [0,55; 1,05] p=0,0952
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	129/207 (62,3%)	3,75 [2,89; 5,65]	123/218 (56,4%)	5,58 [3,12; 6,34]	1,25 [0,84; 1,86] p=0,3143	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2687	5,20% [-4,00%; 14,50%] p=0,2678	1,03 [0,80; 1,32] p=0,8407
Nicht-IgG	47/82 (57,3%)	4,24 [2,89; 11,07]	50/83 (60,2%)	5,58 [2,92; 5,98]	0,81 [0,42; 1,56] p=0,6589	0,92 [0,71; 1,19] p=0,5468	-4,70% [-19,70%; 10,20%] p=0,5322	0,97 [0,62; 1,50] p=0,8812
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	32/53 (60,4%)	2,86 [2,83; 5,55]	26/45 (57,8%)	3,09 [2,83; 5,78]	1,14 [0,49; 2,63] p=0,9265	1,06 [0,74; 1,52] p=0,7632	3,30% [-17,80%; 24,40%] p=0,7594	1,74 [0,96; 3,16] p=0,0685
Standardrisiko	157/261 (60,2%)	5,52 [3,09; 6,18]	152/257 (59,1%)	3,58 [2,92; 5,62]	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,15] p=0,9822	0,10% [-8,30%; 8,50%] p=0,9821	0,79 [0,63; 0,99] p=0,0434
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	39/78 (50,0%)	11,30 [5,58; 22,11]	48/99 (48,5%)	6,96 [5,58; 17,05]	1,04 [0,56; 1,92] p=1,0000	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9001	1,00% [-14,60%; 16,60%] p=0,8998	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5627
ECOG-PS ≥1	175/272 (64,3%)	3,09 [2,89; 4,24]	162/257 (63,0%)	3,22 [2,89; 5,36]	1,06 [0,74; 1,51] p=0,8242	1,02 [0,90; 1,16] p=0,7547	1,30% [-7,00%; 9,60%] p=0,7552	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4596

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	166/273 (60,8%)	4,21 [3,06; 5,75]	159/270 (58,9%)	3,52 [2,99; 5,36]	1,08 [0,76; 1,52] p=0,7391	1,03 [0,90; 1,18] p=0,6743	1,80% [-6,50%; 10,00%] p=0,6749	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3369
Nicht EMA-Population	48/77 (62,3%)	3,15 [2,89; 6,01]	51/86 (59,3%)	5,82 [5,55; 8,44]	1,15 [0,61; 2,17] p=0,7934	1,05 [0,83; 1,35] p=0,6711	3,20% [-11,70%; 18,10%] p=0,6720	1,03 [0,69; 1,54] p=0,9001
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10								
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	230/350 (65,7%)	5,58 [4,14; 5,78]	213/356 (59,8%)	5,78 [4,43; 6,28]	1,29 [0,95; 1,75] p=0,1269	1,10 [0,98; 1,23] p=0,1089	5,80% [-1,30%; 12,90%] p=0,1071	1,02 [0,85; 1,24] p=0,8128
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	106/160 (66,3%)	4,24 [3,06; 5,78]	91/167 (54,5%)	6,28 [5,55; 7,69]	1,58 [1,00; 2,48] p=0,0654	1,19 [1,00; 1,42] p=0,0508	10,70% [0,10%; 21,20%] p=0,0474	1,21 [0,90; 1,61] p=0,2025
weiblich	124/190 (65,3%)	5,58 [4,14; 6,08]	122/189 (64,6%)	4,86 [2,96; 6,14]	0,99 [0,65; 1,52] p=1,0000	1,00 [0,86; 1,16] p=0,9789	-0,10% [-9,80%; 9,50%] p=0,9790	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1910
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	172/246 (69,9%)	4,24 [2,99; 5,62]	157/249 (63,1%)	5,65 [3,22; 6,14]	1,36 [0,93; 1,97] p=0,1328	1,11 [0,98; 1,26] p=0,1105	6,80% [-1,50%; 15,10%] p=0,1082	1,05 [0,84; 1,31] p=0,6507
≥75 Jahre	58/104 (55,8%)	7,03 [5,58; 9,20]	56/107 (52,3%)	6,37 [4,17; 8,67]	1,15 [0,67; 1,98] p=0,7089	1,07 [0,83; 1,37] p=0,6101	3,50% [-10,00%; 17,00%] p=0,6090	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7596
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	194/297 (65,3%)	5,55 [3,65; 5,82]	184/304 (60,5%)	5,78 [4,21; 6,28]	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2771	1,08 [0,95; 1,22] p=0,2417	4,60% [-3,10%; 12,40%] p=0,2418	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9410

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	36/53 (67,9%)	5,65 [2,99; 7,10]	29/52 (55,8%)	5,58 [2,89; 11,24]	2,04 [0,86; 4,82] p=0,1525	1,28 [0,95; 1,73] p=0,1020	15,70% [-2,80%; 34,20%] p=0,0970	1,00 [0,59; 1,70] p=0,9969
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	187/289 (64,7%)	5,55 [3,55; 5,82]	180/295 (61,0%)	5,75 [4,17; 6,24]	1,16 [0,83; 1,63] p=0,4417	1,06 [0,93; 1,19] p=0,3927	3,40% [-4,40%; 11,20%] p=0,3915	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9288
andere	43/61 (70,5%)	5,65 [3,06; 7,10]	33/61 (54,1%)	8,25 [2,92; 11,47]	2,04 [0,96; 4,34] p=0,0972	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0665	16,40% [-0,60%; 33,30%] p=0,0582	1,13 [0,71; 1,81] p=0,6034
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	135/200 (67,5%)	5,52 [3,35; 5,82]	128/211 (60,7%)	5,78 [3,75; 6,50]	1,37 [0,91; 2,06] p=0,1623	1,12 [0,97; 1,29] p=0,1342	7,20% [-2,10%; 16,50%] p=0,1294	1,02 [0,80; 1,31] p=0,8591
≤60 ml/min	95/150 (63,3%)	5,58 [3,35; 5,85]	85/145 (58,6%)	5,55 [3,22; 6,50]	1,15 [0,72; 1,85] p=0,6376	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5549	3,40% [-7,90%; 14,60%] p=0,5556	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8335
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	201/301 (66,8%)	5,58 [3,65; 5,78]	186/303 (61,4%)	5,82 [4,43; 6,28]	1,26 [0,90; 1,76] p=0,2134	1,08 [0,96; 1,22] p=0,1841	5,20% [-2,40%; 12,80%] p=0,1813	1,05 [0,86; 1,29] p=0,6267
beeinträchtigt	28/46 (60,9%)	5,75 [3,06; 6,31]	27/52 (51,9%)	5,36 [2,86; 6,93]	1,32 [0,57; 3,05] p=0,6618	1,13 [0,78; 1,62] p=0,5174	6,60% [-13,30%; 26,50%] p=0,5154	0,77 [0,42; 1,39] p=0,3881
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	51/69 (73,9%)	5,52 [2,89; 8,25]	38/67 (56,7%)	7,00 [4,27; 11,83]	2,03 [0,97; 4,23] p=0,0846	1,28 [0,99; 1,65] p=0,0580	15,90% [-0,20%; 31,90%] p=0,0522	1,31 [0,84; 2,04] p=0,2249
Stadium II	86/139 (61,9%)	5,58 [3,12; 6,31]	95/160 (59,4%)	5,75 [3,22; 6,96]	1,15 [0,72; 1,83] p=0,6502	1,06 [0,88; 1,27] p=0,5663	3,30% [-8,00%; 14,50%] p=0,5678	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9340
Stadium III	93/142 (65,5%)	5,58 [3,12; 5,82]	80/129 (62,0%)	4,86 [2,92; 5,98]	1,16 [0,70; 1,92] p=0,6470	1,06 [0,88; 1,27] p=0,5587	3,40% [-8,10%; 14,90%] p=0,5576	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2519

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	137/207 (66,2%)	5,62 [3,75; 6,28]	131/218 (60,1%)	6,14 [4,86; 6,96]	1,26 [0,85; 1,88] p=0,2982	1,09 [0,94; 1,26] p=0,2539	5,40% [-3,80%; 14,60%] p=0,2531	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9355
Nicht-IgG	54/82 (65,9%)	5,52 [3,12; 5,65]	47/83 (56,6%)	5,85 [3,22; 7,42]	1,53 [0,78; 3,01] p=0,3029	1,16 [0,92; 1,47] p=0,2328	9,20% [-5,30%; 23,60%] p=0,2149	1,41 [0,91; 2,19] p=0,1285
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	5,65 [2,86; 6,28]	26/45 (57,8%)	6,28 [2,92; 7,69]	0,89 [0,39; 2,05] p=0,9490	0,95 [0,64; 1,40] p=0,7854	-3,00% [-24,00%; 18,10%] p=0,7833	0,93 [0,51; 1,72] p=0,8277
Standardrisiko	176/261 (67,4%)	5,58 [4,21; 6,28]	154/257 (59,9%)	5,72 [3,52; 6,28]	1,35 [0,93; 1,94] p=0,1343	1,11 [0,98; 1,26] p=0,1123	6,70% [-1,50%; 14,90%] p=0,1095	0,96 [0,77; 1,20] p=0,7195
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	50/78 (64,1%)	5,73 [5,52; 8,41]	50/99 (50,5%)	9,96 [5,88; 18,17]	1,95 [0,99; 3,83] p=0,0796	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0565	14,40% [0,20%; 28,70%] p=0,0471	1,32 [0,86; 2,03] p=0,2092
ECOG-PS ≥1	180/272 (66,2%)	5,45 [3,12; 5,75]	163/257 (63,4%)	4,43 [3,09; 5,82]	1,10 [0,77; 1,57] p=0,6748	1,03 [0,91; 1,18] p=0,6097	2,10% [-6,10%; 10,30%] p=0,6101	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4806
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	175/273 (64,1%)	5,58 [4,17; 5,82]	162/270 (60,0%)	5,58 [3,52; 6,24]	1,18 [0,83; 1,68] p=0,3987	1,06 [0,93; 1,21] p=0,3514	3,90% [-4,20%; 12,00%] p=0,3483	0,97 [0,78; 1,21] p=0,8145
Nicht EMA-Population	55/77 (71,4%)	4,24 [2,89; 5,82]	51/86 (59,3%)	6,24 [3,06; 11,01]	1,70 [0,89; 3,25] p=0,1375	1,21 [0,96; 1,52] p=0,1007	12,40% [-2,30%; 27,10%] p=0,0990	1,16 [0,79; 1,73] p=0,4486

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	52/350 (14,9%)	NA [NA; NA]	58/356 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,60; 1,34] p=0,6544	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5815	-1,50% [-6,90%; 3,90%] p=0,5824	0,82 [0,56; 1,19] p=0,2912
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	19/160 (11,9%)	NA [NA; NA]	16/167 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,63; 2,50] p=0,6373	1,23 [0,66; 2,29] p=0,5161	2,30% [-4,70%; 9,20%] p=0,5239	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9058
weiblich	33/190 (17,4%)	NA [NA; NA]	42/189 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,45; 1,25] p=0,3265	0,79 [0,53; 1,20] p=0,2675	-4,60% [-12,70%; 3,50%] p=0,2675	0,74 [0,46; 1,17] p=0,1973
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	37/246 (15,0%)	NA [NA; NA]	37/249 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,62; 1,65] p=1,0000	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9689	0,10% [-6,20%; 6,40%] p=0,9690	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7089
≥75 Jahre	15/104 (14,4%)	NA [NA; NA]	21/107 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,33; 1,41] p=0,3970	0,73 [0,40; 1,33] p=0,3038	-5,30% [-15,50%; 4,80%] p=0,3024	0,64 [0,33; 1,25] p=0,1906
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	47/297 (15,8%)	NA [NA; NA]	52/304 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,60; 1,40] p=0,7635	0,93 [0,64; 1,33] p=0,6813	-1,30% [-7,30%; 4,80%] p=0,6832	0,84 [0,56; 1,25] p=0,3898
andere	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,24; 3,40] p=1,0000	0,90 [0,25; 3,21] p=0,8729	-1,00% [-12,80%; 10,90%] p=0,8719	0,78 [0,22; 2,70] p=0,6907
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	42/289 (14,5%)	NA [NA; NA]	51/295 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,52; 1,26] p=0,4055	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3450	-2,90% [-8,80%; 3,10%] p=0,3465	0,78 [0,52; 1,17] p=0,2239

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,49; 4,03] p=0,7235	1,33 [0,54; 3,23] p=0,5366	3,90% [-8,20%; 16,00%] p=0,5299	1,08 [0,40; 2,93] p=0,8738
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	27/200 (13,5%)	NA [NA; NA]	31/211 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,53; 1,59] p=0,8694	0,93 [0,57; 1,50] p=0,7584	-1,10% [-8,00%; 5,90%] p=0,7625	0,83 [0,50; 1,40] p=0,4900
≤60 ml/min	25/150 (16,7%)	NA [NA; NA]	27/145 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,50; 1,70] p=0,9233	0,94 [0,57; 1,54] p=0,8034	-1,10% [-9,90%; 7,60%] p=0,8011	0,89 [0,51; 1,56] p=0,6866
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	43/301 (14,3%)	NA [NA; NA]	47/303 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,58; 1,40] p=0,7145	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6314	-1,40% [-7,10%; 4,30%] p=0,6335	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3740
beeinträchtigt	8/46 (17,4%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [8,80; NA]	0,64 [0,21; 1,97] p=0,6292	0,71 [0,30; 1,70] p=0,4491	-6,00% [-21,00%; 8,90%] p=0,4271	0,51 [0,18; 1,46] p=0,2087
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,55; 3,88] p=0,5917	1,40 [0,60; 3,27] p=0,4331	4,80% [-7,30%; 16,90%] p=0,4396	1,22 [0,49; 3,04] p=0,6714
Stadium II	24/139 (17,3%)	NA [NA; NA]	21/160 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,70; 2,51] p=0,4819	1,27 [0,74; 2,19] p=0,3883	3,70% [-4,70%; 12,00%] p=0,3868	1,25 [0,69; 2,26] p=0,4659
Stadium III	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	29/129 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,24; 0,92] p=0,0393	0,54 [0,31; 0,94] p=0,0266	-10,30% [-19,30%; -1,30%] p=0,0252	0,43 [0,23; 0,79] p=0,0065
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	34/207 (16,4%)	NA [NA; NA]	32/218 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,66; 1,88] p=0,7963	1,09 [0,70; 1,71] p=0,6951	1,40% [-5,60%; 8,40%] p=0,6960	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8314
Nicht-IgG	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	17/83 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,27; 1,40] p=0,3259	0,67 [0,35; 1,30] p=0,2342	-7,20% [-19,30%; 4,90%] p=0,2450	0,64 [0,29; 1,38] p=0,2515

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,37; 4,85] p=0,9049	1,30 [0,40; 4,27] p=0,6624	3,20% [-10,60%; 17,00%] p=0,6497	1,16 [0,34; 3,90] p=0,8119
Standardrisiko	40/261 (15,3%)	NA [NA; NA]	45/257 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,54; 1,37] p=0,6048	0,88 [0,60; 1,30] p=0,5247	-2,10% [-8,50%; 4,40%] p=0,5272	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2356
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	7/78 (9,0%)	NA [NA; NA]	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,47; 4,45] p=0,6952	1,42 [0,51; 3,93] p=0,4945	2,90% [-5,80%; 11,50%] p=0,5200	1,39 [0,44; 4,43] p=0,5740
ECOG-PS \geq 1	45/272 (16,5%)	NA [NA; NA]	52/257 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,49; 1,20] p=0,2986	0,81 [0,56; 1,16] p=0,2495	-3,90% [-10,50%; 2,70%] p=0,2475	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1083
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	39/273 (14,3%)	NA [NA; NA]	49/270 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,47; 1,18] p=0,2561	0,78 [0,53; 1,15] p=0,2111	-4,00% [-10,20%; 2,20%] p=0,2095	0,68 [0,45; 1,05] p=0,0798
Nicht EMA-Population	13/77 (16,9%)	NA [NA; NA]	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,71; 4,17] p=0,3191	1,63 [0,72; 3,68] p=0,2215	6,60% [-4,30%; 17,40%] p=0,2342	1,58 [0,67; 3,71] p=0,2941
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10								
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	109/350 (31,1%)	NA [NA; NA]	105/356 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,78; 1,48] p=0,7155	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6557	1,50% [-5,30%; 8,30%] p=0,6559	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4724
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	43/160 (26,9%)	NA [NA; NA]	41/167 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,64; 1,73] p=0,9303	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8308	1,00% [-8,60%; 10,70%] p=0,8312	0,83 [0,53; 1,29] p=0,4019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	66/190 (34,7%)	NA [22,57; NA]	64/189 (33,9%)	NA [9,69; NA]	1,04 [0,68; 1,59] p=0,9492	1,03 [0,77; 1,36] p=0,8635	0,80% [-8,70%; 10,40%] p=0,8623	0,94 [0,66; 1,33] p=0,7295
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	84/246 (34,1%)	NA [NA; NA]	75/249 (30,1%)	NA [30,88; NA]	1,20 [0,82; 1,75] p=0,3924	1,13 [0,88; 1,46] p=0,3419	4,00% [-4,20%; 12,30%] p=0,3417	0,98 [0,72; 1,34] p=0,8967
≥75 Jahre	25/104 (24,0%)	NA [NA; NA]	30/107 (28,0%)	NA [10,38; NA]	0,80 [0,44; 1,49] p=0,5909	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4885	-4,20% [-16,10%; 7,70%] p=0,4869	0,72 [0,42; 1,23] p=0,2311
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	89/297 (30,0%)	NA [NA; NA]	89/304 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,72; 1,44] p=0,9972	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9258	0,30% [-7,00%; 7,70%] p=0,9259	0,91 [0,68; 1,23] p=0,5517
andere	20/53 (37,7%)	NA [5,82; NA]	16/52 (30,8%)	NA [2,92; NA]	1,62 [0,69; 3,78] p=0,3687	1,37 [0,79; 2,36] p=0,2690	10,80% [-7,90%; 29,50%] p=0,2578	0,94 [0,45; 1,95] p=0,8656
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	86/289 (29,8%)	NA [NA; NA]	89/295 (30,2%)	NA [30,88; NA]	0,97 [0,68; 1,38] p=0,9388	0,98 [0,76; 1,26] p=0,8672	-0,60% [-8,10%; 6,80%] p=0,8678	0,89 [0,66; 1,20] p=0,4459
andere	23/61 (37,7%)	NA [7,10; NA]	16/61 (26,2%)	NA [16,95; NA]	1,69 [0,78; 3,68] p=0,2630	1,43 [0,84; 2,41] p=0,1912	11,20% [-5,20%; 27,70%] p=0,1799	1,02 [0,52; 1,97] p=0,9615
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	66/200 (33,0%)	NA [NA; NA]	59/211 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,79; 1,85] p=0,4403	1,14 [0,85; 1,54] p=0,3797	4,00% [-4,90%; 13,00%] p=0,3787	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9608
≤60 ml/min	43/150 (28,7%)	NA [NA; NA]	46/145 (31,7%)	NA [6,37; NA]	0,82 [0,49; 1,35] p=0,5122	0,87 [0,61; 1,23] p=0,4342	-4,20% [-14,70%; 6,30%] p=0,4297	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1894

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	96/301 (31,9%)	NA [NA; NA]	91/303 (30,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,76; 1,51] p=0,7628	1,05 [0,83; 1,33] p=0,6968	1,50% [-5,90%; 8,90%] p=0,6977	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6270
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	NA [6,93; NA]	14/52 (26,9%)	NA [2,99; NA]	0,92 [0,37; 2,28] p=1,0000	0,94 [0,50; 1,79] p=0,8608	-1,60% [-20,00%; 16,70%] p=0,8604	0,75 [0,34; 1,63] p=0,4678
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,70; 3,36] p=0,3836	1,38 [0,76; 2,53] p=0,2856	8,10% [-6,80%; 23,00%] p=0,2867	1,27 [0,64; 2,54] p=0,5007
Stadium II	43/139 (30,9%)	NA [22,57; NA]	47/160 (29,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,68; 1,86] p=0,7358	1,09 [0,76; 1,55] p=0,6422	2,50% [-8,00%; 13,00%] p=0,6425	1,06 [0,69; 1,62] p=0,8026
Stadium III	46/142 (32,4%)	NA [22,83; NA]	44/129 (34,1%)	11,63 [5,78; NA]	0,96 [0,58; 1,60] p=0,9812	0,97 [0,70; 1,36] p=0,8788	-0,90% [-12,30%; 10,50%] p=0,8787	0,74 [0,48; 1,13] p=0,1647
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	62/207 (30,0%)	NA [NA; NA]	61/218 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,71; 1,65] p=0,8107	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7291	1,50% [-7,20%; 10,20%] p=0,7282	0,91 [0,63; 1,29] p=0,5846
Nicht-IgG	35/82 (42,7%)	22,50 [5,58; NA]	25/83 (30,1%)	NA [9,10; NA]	1,59 [0,80; 3,16] p=0,2471	1,31 [0,88; 1,93] p=0,1846	9,80% [-4,60%; 24,20%] p=0,1811	1,49 [0,86; 2,58] p=0,1507
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	18/53 (34,0%)	22,50 [5,65; NA]	14/45 (31,1%)	NA [5,36; NA]	1,15 [0,48; 2,74] p=0,9201	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7472	3,30% [-17,00%; 23,70%] p=0,7472	1,21 [0,57; 2,60] p=0,6175
Standardrisiko	82/261 (31,4%)	NA [NA; NA]	74/257 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5901	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5261	2,60% [-5,40%; 10,60%] p=0,5277	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4897

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	21/99 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,44; 2,09] p=1,0000	0,97 [0,55; 1,71] p=0,9220	-0,60% [-12,90%; 11,70%] p=0,9210	0,78 [0,39; 1,56] p=0,4819
ECOG-PS ≥1	93/272 (34,2%)	NA [29,27; NA]	84/257 (32,7%)	NA [10,38; NA]	1,06 [0,74; 1,53] p=0,8204	1,04 [0,82; 1,33] p=0,7495	1,30% [-6,80%; 9,40%] p=0,7483	0,90 [0,66; 1,21] p=0,4702
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	83/273 (30,4%)	NA [NA; NA]	80/270 (29,6%)	NA [30,88; NA]	1,03 [0,71; 1,48] p=0,9620	1,02 [0,79; 1,32] p=0,8879	0,60% [-7,20%; 8,30%] p=0,8877	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3658
Nicht EMA-Population	26/77 (33,8%)	NA [20,83; NA]	25/86 (29,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,64; 2,38] p=0,6387	1,16 [0,73; 1,86] p=0,5257	4,70% [-9,80%; 19,10%] p=0,5252	1,02 [0,59; 1,79] p=0,9299
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10								
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	150/350 (42,9%)	17,12 [8,54; 39,20]	135/356 (37,9%)	19,68 [9,17; NA]	1,22 [0,90; 1,64] p=0,2188	1,13 [0,94; 1,35] p=0,1917	4,80% [-2,50%; 12,10%] p=0,1952	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8233
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/160 (41,3%)	22,37 [8,31; NA]	54/167 (32,3%)	31,64 [11,99; NA]	1,50 [0,96; 2,36] p=0,0952	1,29 [0,98; 1,71] p=0,0750	9,60% [-1,00%; 20,10%] p=0,0752	1,21 [0,83; 1,74] p=0,3211
weiblich	84/190 (44,2%)	14,75 [7,62; NA]	81/189 (42,9%)	11,07 [6,24; 29,04]	1,07 [0,71; 1,60] p=0,8174	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7375	1,70% [-8,40%; 11,90%] p=0,7413	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7319
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	117/246 (47,6%)	10,38 [6,96; 27,40]	95/249 (38,2%)	20,66 [9,10; NA]	1,46 [1,02; 2,08] p=0,0450	1,24 [1,01; 1,53] p=0,0364	9,30% [0,60%; 18,10%] p=0,0360	1,16 [0,89; 1,53] p=0,2796

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	33/104 (31,7%)	NA [11,11; NA]	40/107 (37,4%)	17,38 [6,31; NA]	0,78 [0,45; 1,37] p=0,4604	0,85 [0,58; 1,24] p=0,3782	-5,80% [-18,90%; 7,30%] p=0,3854	0,71 [0,44; 1,14] p=0,1569
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	129/297 (43,4%)	14,75 [8,38; 39,16]	115/304 (37,8%)	20,66 [9,07; NA]	1,25 [0,90; 1,72] p=0,2110	1,14 [0,94; 1,38] p=0,1825	5,30% [-2,60%; 13,20%] p=0,1857	1,07 [0,83; 1,39] p=0,5849
andere	21/53 (39,6%)	NA [5,55; NA]	20/52 (38,5%)	11,86 [5,91; NA]	1,10 [0,48; 2,49] p=0,9894	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8229	2,20% [-17,00%; 21,40%] p=0,8237	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5124
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	127/289 (43,9%)	11,89 [8,31; 30,85]	115/295 (39,0%)	19,68 [8,31; 31,64]	1,21 [0,87; 1,68] p=0,2839	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2483	4,70% [-3,40%; 12,80%] p=0,2519	1,05 [0,81; 1,36] p=0,6950
andere	23/61 (37,7%)	NA [5,65; NA]	20/61 (32,8%)	NA [8,31; NA]	1,20 [0,57; 2,51] p=0,7641	1,13 [0,69; 1,83] p=0,6235	4,20% [-13,00%; 21,40%] p=0,6297	0,89 [0,49; 1,63] p=0,7038
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	92/200 (46,0%)	11,89 [8,38; 39,16]	83/211 (39,3%)	20,66 [9,17; 31,64]	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2410	1,16 [0,92; 1,46] p=0,2039	6,30% [-3,40%; 16,00%] p=0,2026	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8950
≤60 ml/min	58/150 (38,7%)	27,40 [7,16; NA]	52/145 (35,9%)	14,32 [5,82; NA]	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6972	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6103	2,90% [-8,40%; 14,20%] p=0,6157	1,06 [0,72; 1,56] p=0,7535
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	130/301 (43,2%)	17,12 [8,61; 39,20]	122/303 (40,3%)	14,32 [9,00; 31,64]	1,12 [0,81; 1,54] p=0,5456	1,07 [0,88; 1,29] p=0,4925	2,80% [-5,20%; 10,70%] p=0,4959	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8513
beeinträchtigt	20/46 (43,5%)	7,16 [3,32; NA]	13/52 (25,0%)	NA [5,13; NA]	1,95 [0,80; 4,78] p=0,2096	1,52 [0,87; 2,67] p=0,1417	14,40% [-4,60%; 33,40%] p=0,1367	1,38 [0,67; 2,83] p=0,3799

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	26/69 (37,7%)	NA [11,11; NA]	27/67 (40,3%)	29,04 [6,37; NA]	0,91 [0,46; 1,82] p=0,9348	0,95 [0,62; 1,45] p=0,7946	-2,20% [-19,10%; 14,60%] p=0,7970	0,80 [0,46; 1,40] p=0,4304
Stadium II	65/139 (46,8%)	7,03 [5,62; 22,37]	62/160 (38,8%)	17,38 [9,10; NA]	1,37 [0,86; 2,17] p=0,2180	1,20 [0,92; 1,57] p=0,1778	7,90% [-3,60%; 19,30%] p=0,1807	1,31 [0,91; 1,88] p=0,1467
Stadium III	59/142 (41,5%)	23,75 [8,31; NA]	46/129 (35,7%)	14,32 [6,01; NA]	1,25 [0,77; 2,05] p=0,4230	1,16 [0,84; 1,59] p=0,3544	5,50% [-6,30%; 17,40%] p=0,3606	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7205
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	85/207 (41,1%)	39,16 [8,38; NA]	77/218 (35,3%)	27,20 [11,24; NA]	1,27 [0,86; 1,88] p=0,2667	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2261	5,70% [-3,60%; 15,10%] p=0,2307	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7514
Nicht-IgG	42/82 (51,2%)	7,03 [5,45; 23,75]	33/83 (39,8%)	12,55 [6,74; NA]	1,43 [0,76; 2,71] p=0,3359	1,21 [0,86; 1,71] p=0,2613	8,70% [-6,60%; 24,10%] p=0,2661	1,32 [0,81; 2,16] p=0,2672
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/53 (41,5%)	8,97 [2,96; NA]	15/45 (33,3%)	19,68 [5,62; NA]	1,39 [0,58; 3,32] p=0,6030	1,22 [0,72; 2,08] p=0,4626	7,80% [-12,50%; 28,20%] p=0,4521	1,50 [0,71; 3,19] p=0,2902
Standardrisiko	114/261 (43,7%)	23,75 [8,44; NA]	103/257 (40,1%)	12,03 [8,31; 29,04]	1,13 [0,80; 1,60] p=0,5406	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4833	3,00% [-5,60%; 11,60%] p=0,4890	0,91 [0,70; 1,20] p=0,5093
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	32/78 (41,0%)	25,23 [7,00; NA]	27/99 (27,3%)	NA [19,81; NA]	1,92 [0,98; 3,79] p=0,0895	1,52 [0,98; 2,37] p=0,0624	13,90% [-0,40%; 28,10%] p=0,0569	1,40 [0,81; 2,42] p=0,2298
ECOG-PS ≥1	118/272 (43,4%)	17,08 [8,35; 39,20]	108/257 (42,0%)	8,31 [6,28; 22,83]	1,07 [0,76; 1,50] p=0,7711	1,04 [0,85; 1,27] p=0,7046	1,60% [-7,00%; 10,30%] p=0,7106	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6361

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	118/273 (43,2%)	11,11 [8,31; 39,20]	104/270 (38,5%)	12,09 [8,28; 31,64]	1,20 [0,85; 1,68] p=0,3373	1,11 [0,91; 1,37] p=0,2956	4,40% [-3,90%; 12,80%] p=0,3003	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8645
Nicht EMA-Population	32/77 (41,6%)	39,16 [5,55; NA]	31/86 (36,0%)	29,04 [9,00; NA]	1,27 [0,68; 2,36] p=0,5455	1,16 [0,79; 1,72] p=0,4459	5,90% [-9,40%; 21,10%] p=0,4493	1,05 [0,64; 1,73] p=0,8507
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	126/350 (36,0%)	NA [22,11; NA]	123/356 (34,6%)	NA [11,14; NA]	1,06 [0,78; 1,45] p=0,7498	1,04 [0,85; 1,27] p=0,6911	1,40% [-5,60%; 8,50%] p=0,6911	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2920
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	47/160 (29,4%)	NA [NA; NA]	49/167 (29,3%)	NA [11,86; NA]	0,99 [0,61; 1,60] p=1,0000	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9639	-0,20% [-10,10%; 9,60%] p=0,9636	0,85 [0,57; 1,28] p=0,4389
weiblich	79/190 (41,6%)	25,07 [9,36; NA]	74/189 (39,2%)	16,53 [8,35; NA]	1,10 [0,73; 1,66] p=0,7243	1,06 [0,83; 1,36] p=0,6480	2,30% [-7,70%; 12,30%] p=0,6473	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3872
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	99/246 (40,2%)	41,10 [9,07; NA]	87/249 (34,9%)	NA [11,20; NA]	1,26 [0,87; 1,81] p=0,2605	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2237	5,30% [-3,20%; 13,80%] p=0,2211	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9478
≥75 Jahre	27/104 (26,0%)	NA [25,07; NA]	36/107 (33,6%)	17,38 [8,54; NA]	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2884	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2269	-7,70% [-20,20%; 4,80%] p=0,2272	0,55 [0,33; 0,93] p=0,0262
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	105/297 (35,4%)	NA [22,11; NA]	106/304 (34,9%)	NA [11,07; NA]	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9647	1,01 [0,82; 1,26] p=0,8970	0,50% [-7,20%; 8,20%] p=0,8972	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3709

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	21/53 (39,6%)	41,10 [8,44; NA]	17/52 (32,7%)	11,86 [8,48; NA]	1,66 [0,72; 3,80] p=0,3221	1,38 [0,81; 2,35] p=0,2327	11,80% [-7,30%; 30,80%] p=0,2256	0,91 [0,45; 1,84] p=0,7901
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	100/289 (34,6%)	NA [21,65; NA]	102/295 (34,6%)	NA [11,07; NA]	0,99 [0,71; 1,40] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,24] p=0,9698	-0,10% [-7,90%; 7,60%] p=0,9698	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4072
andere	26/61 (42,6%)	41,10 [8,48; NA]	21/61 (34,4%)	11,86 [7,52; NA]	1,46 [0,70; 3,06] p=0,4113	1,27 [0,80; 2,02] p=0,3158	9,00% [-8,30%; 26,30%] p=0,3079	0,82 [0,45; 1,49] p=0,5141
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	66/200 (33,0%)	NA [NA; NA]	75/211 (35,5%)	NA [9,96; NA]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,6486	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5750	-2,60% [-11,90%; 6,60%] p=0,5760	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0890
≤60 ml/min	60/150 (40,0%)	25,07 [5,78; NA]	48/145 (33,1%)	22,37 [6,96; NA]	1,38 [0,85; 2,24] p=0,2441	1,22 [0,90; 1,65] p=0,1988	7,20% [-3,70%; 18,10%] p=0,1935	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6324
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	110/301 (36,5%)	NA [17,15; NA]	111/303 (36,6%)	22,37 [11,07; NA]	0,98 [0,71; 1,37] p=0,9854	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9179	-0,40% [-8,10%; 7,30%] p=0,9180	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2202
beeinträchtigt	16/46 (34,8%)	41,10 [5,58; NA]	12/52 (23,1%)	NA [6,93; NA]	1,55 [0,61; 3,98] p=0,4951	1,33 [0,73; 2,40] p=0,3606	8,40% [-9,50%; 26,30%] p=0,3567	1,05 [0,47; 2,38] p=0,9013
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	22/69 (31,9%)	NA [26,84; NA]	21/67 (31,3%)	NA [11,14; NA]	0,97 [0,47; 2,00] p=1,0000	0,98 [0,58; 1,64] p=0,9311	-0,70% [-16,70%; 15,30%] p=0,9318	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7170
Stadium II	48/139 (34,5%)	NA [11,83; NA]	55/160 (34,4%)	NA [11,20; NA]	1,03 [0,64; 1,67] p=1,0000	1,02 [0,74; 1,40] p=0,9043	0,70% [-10,20%; 11,60%] p=0,9037	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7220
Stadium III	56/142 (39,4%)	41,10 [6,67; NA]	47/129 (36,4%)	7,52 [5,78; NA]	1,14 [0,69; 1,88] p=0,7001	1,09 [0,79; 1,49] p=0,6090	3,00% [-8,60%; 14,70%] p=0,6070	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2030

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	74/207 (35,7%)	NA [17,15; NA]	75/218 (34,4%)	NA [9,43; NA]	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7976	1,05 [0,81; 1,37] p=0,7205	1,70% [-7,50%; 10,90%] p=0,7201	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3404
Nicht-IgG	31/82 (37,8%)	26,84 [5,82; NA]	28/83 (33,7%)	22,37 [9,72; NA]	1,03 [0,53; 1,99] p=1,0000	1,02 [0,67; 1,54] p=0,9345	0,60% [-14,10%; 15,40%] p=0,9345	1,06 [0,60; 1,86] p=0,8444
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	NA [6,28; NA]	16/45 (35,6%)	9,96 [5,58; NA]	0,72 [0,29; 1,79] p=0,6359	0,79 [0,41; 1,54] p=0,4839	-6,90% [-26,10%; 12,30%] p=0,4793	0,72 [0,33; 1,58] p=0,4116
Standardrisiko	92/261 (35,2%)	NA [26,84; NA]	93/257 (36,2%)	17,38 [8,61; NA]	0,96 [0,67; 1,38] p=0,9071	0,98 [0,77; 1,23] p=0,8350	-0,90% [-9,20%; 7,40%] p=0,8349	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0733
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	17/78 (21,8%)	NA [NA; NA]	21/99 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,44; 1,97] p=1,0000	0,95 [0,53; 1,70] p=0,8510	-1,20% [-14,00%; 11,60%] p=0,8505	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4754
ECOG-PS ≥1	109/272 (40,1%)	26,84 [9,04; NA]	102/257 (39,7%)	9,96 [6,96; NA]	1,00 [0,71; 1,42] p=1,0000	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9817	0,10% [-8,40%; 8,60%] p=0,9818	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2189
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	102/273 (37,4%)	NA [11,83; NA]	100/270 (37,0%)	13,24 [8,54; NA]	1,01 [0,71; 1,43] p=1,0000	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9623	0,20% [-7,90%; 8,30%] p=0,9622	0,85 [0,64; 1,12] p=0,2422
Nicht EMA-Population	24/77 (31,2%)	NA [41,10; NA]	23/86 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,63; 2,43] p=0,6547	1,17 [0,72; 1,90] p=0,5381	4,50% [-9,60%; 18,50%] p=0,5344	0,98 [0,55; 1,76] p=0,9575

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10								
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	113/350 (32,3%)	NA [NA; NA]	98/356 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1988	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1719	4,70% [-2,00%; 11,50%] p=0,1696	1,14 [0,86; 1,49] p=0,3617
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	47/160 (29,4%)	NA [NA; NA]	38/167 (22,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,88; 2,40] p=0,1890	1,32 [0,90; 1,93] p=0,1506	7,10% [-2,50%; 16,60%] p=0,1457	1,27 [0,82; 1,97] p=0,2781
weiblich	66/190 (34,7%)	NA [19,94; NA]	60/189 (31,7%)	NA [11,63; NA]	1,15 [0,74; 1,76] p=0,6155	1,09 [0,82; 1,46] p=0,5409	3,00% [-6,50%; 12,40%] p=0,5386	1,10 [0,77; 1,57] p=0,5887
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	79/246 (32,1%)	NA [NA; NA]	64/249 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,92; 2,02] p=0,1426	1,25 [0,95; 1,65] p=0,1179	6,40% [-1,60%; 14,30%] p=0,1158	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2829
≥75 Jahre	34/104 (32,7%)	NA [8,54; NA]	34/107 (31,8%)	NA [8,57; NA]	1,04 [0,59; 1,85] p=1,0000	1,03 [0,69; 1,52] p=0,8953	0,90% [-11,80%; 13,60%] p=0,8946	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9653
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	95/297 (32,0%)	NA [NA; NA]	86/304 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,85; 1,70] p=0,3399	1,14 [0,89; 1,46] p=0,2972	3,90% [-3,50%; 11,30%] p=0,2973	1,12 [0,83; 1,50] p=0,4631
andere	18/53 (34,0%)	NA [6,60; NA]	12/52 (23,1%)	NA [16,95; NA]	2,11 [0,83; 5,35] p=0,1707	1,70 [0,87; 3,29] p=0,1128	14,40% [-3,00%; 31,70%] p=0,1040	1,42 [0,64; 3,13] p=0,3876
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	92/289 (31,8%)	NA [NA; NA]	83/295 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,83; 1,70] p=0,3836	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3367	3,70% [-3,80%; 11,10%] p=0,3356	1,14 [0,84; 1,54] p=0,3919

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	21/61 (34,4%)	NA [9,04; NA]	15/61 (24,6%)	NA [16,95; NA]	1,56 [0,70; 3,46] p=0,3779	1,36 [0,78; 2,35] p=0,2815	9,00% [-7,00%; 25,00%] p=0,2722	1,15 [0,59; 2,25] p=0,6842
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	69/200 (34,5%)	NA [22,60; NA]	60/211 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,84; 1,97] p=0,2872	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2420	5,40% [-3,60%; 14,40%] p=0,2386	1,15 [0,81; 1,63] p=0,4399
≤60 ml/min	44/150 (29,3%)	NA [NA; NA]	38/145 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,69; 1,94] p=0,6680	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5762	3,00% [-7,30%; 13,20%] p=0,5723	1,13 [0,73; 1,77] p=0,5772
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	99/301 (32,9%)	NA [NA; NA]	89/303 (29,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,83; 1,66] p=0,4072	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3596	3,50% [-3,90%; 10,90%] p=0,3588	1,09 [0,82; 1,46] p=0,5439
beeinträchtigt	14/46 (30,4%)	NA [6,80; NA]	9/52 (17,3%)	NA [8,94; NA]	1,71 [0,65; 4,49] p=0,3997	1,51 [0,72; 3,16] p=0,2806	9,70% [-7,80%; 27,20%] p=0,2767	1,15 [0,47; 2,79] p=0,7536
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	21/69 (30,4%)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,56; 2,67] p=0,7581	1,16 [0,65; 2,08] p=0,6147	3,90% [-11,10%; 18,80%] p=0,6104	1,12 [0,57; 2,20] p=0,7430
Stadium II	51/139 (36,7%)	NA [6,60; NA]	46/160 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,85; 2,27] p=0,2286	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1849	7,40% [-3,50%; 18,20%] p=0,1829	1,26 [0,84; 1,89] p=0,2682
Stadium III	41/142 (28,9%)	NA [NA; NA]	36/129 (27,9%)	NA [9,04; NA]	1,03 [0,60; 1,77] p=1,0000	1,02 [0,70; 1,50] p=0,9022	0,70% [-10,10%; 11,40%] p=0,9011	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7648
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	66/207 (31,9%)	NA [NA; NA]	55/218 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,88; 2,05] p=0,1985	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1639	6,20% [-2,60%; 14,90%] p=0,1669	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4525
Nicht-IgG	27/82 (32,9%)	NA [5,75; NA]	26/83 (31,3%)	NA [8,57; NA]	1,08 [0,57; 2,05] p=0,9409	1,05 [0,69; 1,60] p=0,8092	1,80% [-13,40%; 17,10%] p=0,8145	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5250

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	NA [3,29; NA]	16/45 (35,6%)	NA [3,22; NA]	0,67 [0,28; 1,63] p=0,5162	0,76 [0,42; 1,39] p=0,3852	-9,00% [-28,90%; 11,00%] p=0,3781	0,90 [0,41; 1,96] p=0,7855
Standardrisiko	90/261 (34,5%)	NA [NA; NA]	70/257 (27,2%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,96; 2,04] p=0,0941	1,26 [0,97; 1,64] p=0,0772	7,20% [-0,70%; 15,20%] p=0,0757	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3268
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	20/78 (25,6%)	NA [NA; NA]	18/99 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,73; 3,19] p=0,3577	1,39 [0,78; 2,45] p=0,2695	7,30% [-5,70%; 20,30%] p=0,2697	1,30 [0,66; 2,59] p=0,4497
ECOG-PS ≥1	93/272 (34,2%)	NA [NA; NA]	80/257 (31,1%)	NA [11,63; NA]	1,15 [0,80; 1,67] p=0,5034	1,10 [0,86; 1,41] p=0,4462	3,10% [-4,90%; 11,10%] p=0,4439	1,09 [0,80; 1,47] p=0,5883
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	93/273 (34,1%)	NA [22,60; NA]	78/270 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,88; 1,82] p=0,2448	1,17 [0,91; 1,51] p=0,2099	5,00% [-2,80%; 12,80%] p=0,2060	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3601
Nicht EMA-Population	20/77 (26,0%)	NA [NA; NA]	20/86 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,56; 2,35] p=0,8363	1,11 [0,65; 1,90] p=0,7004	2,60% [-10,70%; 15,90%] p=0,6981	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8949
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10								
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	39/350 (11,1%)	NA [NA; NA]	40/356 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,62; 1,57] p=1,0000	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9429	-0,20% [-4,80%; 4,50%] p=0,9428	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5284
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	17/160 (10,6%)	NA [NA; NA]	23/167 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,38; 1,45] p=0,4842	0,77 [0,43; 1,39] p=0,3856	-3,20% [-10,40%; 4,00%] p=0,3836	0,65 [0,34; 1,22] p=0,1785

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	22/190 (11,6%)	NA [NA; NA]	17/189 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,69; 2,69] p=0,4758	1,32 [0,72; 2,42] p=0,3778	2,80% [-3,30%; 8,80%] p=0,3694	1,20 [0,63; 2,28] p=0,5787
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	29/246 (11,8%)	NA [NA; NA]	24/249 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,71; 2,21] p=0,5330	1,22 [0,73; 2,04] p=0,4425	2,10% [-3,30%; 7,60%] p=0,4418	1,07 [0,62; 1,84] p=0,8085
≥75 Jahre	10/104 (9,6%)	NA [NA; NA]	16/107 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,25; 1,37] p=0,3038	0,63 [0,30; 1,31] p=0,2168	-5,60% [-14,30%; 3,10%] p=0,2088	0,56 [0,25; 1,24] p=0,1506
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	34/297 (11,4%)	NA [NA; NA]	37/304 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,58; 1,56] p=0,9355	0,95 [0,62; 1,48] p=0,8354	-0,60% [-5,70%; 4,60%] p=0,8352	0,84 [0,53; 1,35] p=0,4750
andere	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,33; 6,36] p=0,9012	1,39 [0,40; 4,88] p=0,6145	2,80% [-8,10%; 13,60%] p=0,6181	1,14 [0,25; 5,08] p=0,8680
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	30/289 (10,4%)	NA [NA; NA]	36/295 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,50; 1,39] p=0,5577	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4735	-1,90% [-7,00%; 3,30%] p=0,4718	0,78 [0,48; 1,27] p=0,3205
andere	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,65; 7,68] p=0,3137	2,03 [0,69; 5,99] p=0,1947	7,30% [-3,60%; 18,20%] p=0,1880	1,58 [0,47; 5,28] p=0,4565
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	23/200 (11,5%)	NA [NA; NA]	27/211 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,48; 1,54] p=0,7121	0,87 [0,52; 1,46] p=0,6029	-1,70% [-8,20%; 4,80%] p=0,6059	0,77 [0,44; 1,35] p=0,3590
≤60 ml/min	16/150 (10,7%)	NA [NA; NA]	13/145 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,58; 2,80] p=0,7008	1,23 [0,61; 2,48] p=0,5597	2,00% [-4,70%; 8,70%] p=0,5532	1,02 [0,48; 2,18] p=0,9526

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	31/301 (10,3%)	NA [NA; NA]	35/303 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,51; 1,43] p=0,6362	0,87 [0,55; 1,37] p=0,5462	-1,50% [-6,50%; 3,40%] p=0,5436	0,77 [0,47; 1,26] p=0,3017
beeinträchtigt	8/46 (17,4%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,49; 5,34] p=0,6145	1,62 [0,46; 5,70] p=0,4226	5,80% [-8,50%; 20,10%] p=0,4262	1,54 [0,49; 4,84] p=0,4622
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,26; 2,21] p=0,8144	0,79 [0,32; 1,96] p=0,6139	-2,80% [-13,80%; 8,10%] p=0,6099	0,68 [0,25; 1,83] p=0,4493
Stadium II	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,42; 1,94] p=0,9419	0,91 [0,45; 1,83] p=0,7867	-1,00% [-7,80%; 5,90%] p=0,7844	0,86 [0,41; 1,81] p=0,6886
Stadium III	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	15/129 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,57; 2,46] p=0,7830	1,16 [0,61; 2,23] p=0,6454	1,90% [-6,10%; 9,90%] p=0,6414	0,92 [0,47; 1,84] p=0,8225
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	22/207 (10,6%)	NA [NA; NA]	25/218 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,49; 1,65] p=0,8477	0,91 [0,53; 1,55] p=0,7271	-1,10% [-7,10%; 5,00%] p=0,7286	0,75 [0,42; 1,34] p=0,3286
Nicht-IgG	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,52; 3,95] p=0,6676	1,34 [0,59; 3,03] p=0,4932	3,40% [-6,30%; 13,10%] p=0,4926	1,72 [0,67; 4,44] p=0,2596
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	7,75 [0,89; 67,22] p=0,0891	7,07 [0,78; 64,18] p=0,0394	12,10% [1,20%; 23,00%] p=0,0300	6,83 [0,81; 57,51] p=0,0774
Standardrisiko	28/261 (10,7%)	NA [NA; NA]	34/257 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,47; 1,35] p=0,4751	0,81 [0,51; 1,31] p=0,3959	-2,40% [-8,00%; 3,20%] p=0,3942	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1083

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	9/78 (11,5%)	NA [NA; NA]	8/99 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,43; 3,52] p=0,8915	1,21 [0,48; 3,03] p=0,6867	1,80% [-7,30%; 11,00%] p=0,6936	1,24 [0,43; 3,57] p=0,6882
ECOG-PS ≥1	30/272 (11,0%)	NA [NA; NA]	32/257 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,51; 1,48] p=0,7072	0,88 [0,55; 1,42] p=0,6098	-1,40% [-7,00%; 4,10%] p=0,6092	0,75 [0,46; 1,25] p=0,2714
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	30/273 (11,0%)	NA [NA; NA]	30/270 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,57; 1,67] p=1,0000	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9361	-0,20% [-5,50%; 5,10%] p=0,9360	0,86 [0,52; 1,43] p=0,5593
Nicht EMA-Population	9/77 (11,7%)	NA [NA; NA]	10/86 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,39; 2,69] p=1,0000	1,02 [0,44; 2,33] p=0,9696	0,20% [-9,60%; 9,90%] p=0,9693	0,87 [0,35; 2,14] p=0,7551
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	92/350 (26,3%)	NA [NA; NA]	85/356 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,81; 1,60] p=0,5067	1,10 [0,85; 1,43] p=0,4529	2,40% [-4,00%; 8,90%] p=0,4562	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8253
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	42/160 (26,3%)	NA [NA; NA]	34/167 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,87; 2,47] p=0,2012	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1593	6,60% [-2,50%; 15,80%] p=0,1535	1,19 [0,75; 1,88] p=0,4645
weiblich	50/190 (26,3%)	NA [NA; NA]	51/189 (27,0%)	NA [33,68; NA]	1,00 [0,64; 1,56] p=1,0000	1,00 [0,71; 1,40] p=0,9947	0,00% [-9,10%; 9,20%] p=0,9948	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6386
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	79/246 (32,1%)	NA [NA; NA]	61/249 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,98; 2,14] p=0,0762	1,31 [0,98; 1,75] p=0,0616	7,60% [-0,40%; 15,60%] p=0,0617	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3626

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	13/104 (12,5%)	NA [NA; NA]	24/107 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,25; 1,06] p=0,0963	0,57 [0,30; 1,06] p=0,0667	-9,70% [-19,90%; 0,60%] p=0,0646	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0259
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	75/297 (25,3%)	NA [NA; NA]	65/304 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,84; 1,79] p=0,3278	1,17 [0,87; 1,57] p=0,2825	3,70% [-3,10%; 10,50%] p=0,2860	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7502
andere	17/53 (32,1%)	NA [11,07; NA]	20/52 (38,5%)	16,95 [5,55; NA]	0,84 [0,36; 1,93] p=0,8407	0,90 [0,53; 1,51] p=0,6829	-4,00% [-22,80%; 14,80%] p=0,6775	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0953
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	75/289 (26,0%)	NA [NA; NA]	64/295 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2764	1,19 [0,89; 1,60] p=0,2360	4,20% [-2,80%; 11,10%] p=0,2399	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6360
andere	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	21/61 (34,4%)	33,68 [5,58; NA]	0,76 [0,35; 1,66] p=0,6256	0,83 [0,49; 1,41] p=0,4949	-5,80% [-22,10%; 10,60%] p=0,4907	0,58 [0,30; 1,12] p=0,1037
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	59/200 (29,5%)	NA [NA; NA]	54/211 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,81; 1,91] p=0,3680	1,18 [0,85; 1,62] p=0,3124	4,50% [-4,30%; 13,30%] p=0,3183	1,02 [0,70; 1,48] p=0,9345
≤60 ml/min	33/150 (22,0%)	NA [NA; NA]	31/145 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,77] p=1,0000	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9732	0,20% [-9,30%; 9,60%] p=0,9732	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7374
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	78/301 (25,9%)	NA [NA; NA]	74/303 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,75; 1,55] p=0,7634	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6932	1,40% [-5,60%; 8,40%] p=0,6943	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8520
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	NA [27,47; NA]	11/52 (21,2%)	NA [11,79; NA]	1,36 [0,55; 3,41] p=0,6568	1,27 [0,64; 2,50] p=0,4963	6,20% [-12,10%; 24,40%] p=0,5059	0,84 [0,37; 1,95] p=0,6943

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	21/69 (30,4%)	NA [NA; NA]	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,66; 3,14] p=0,4665	1,33 [0,71; 2,50] p=0,3533	7,00% [-8,00%; 21,90%] p=0,3625	1,27 [0,63; 2,57] p=0,5027
Stadium II	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	43/160 (26,9%)	NA [33,68; NA]	0,60 [0,34; 1,03] p=0,0827	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0623	-9,30% [-19,00%; 0,40%] p=0,0596	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0271
Stadium III	45/142 (31,7%)	NA [30,85; NA]	28/129 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,96; 2,91] p=0,0916	1,45 [0,97; 2,17] p=0,0690	9,90% [-0,60%; 20,30%] p=0,0654	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4569
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	49/207 (23,7%)	NA [NA; NA]	45/218 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,77; 1,94] p=0,4508	1,17 [0,82; 1,69] p=0,3838	3,50% [-4,50%; 11,60%] p=0,3873	1,03 [0,68; 1,55] p=0,8918
Nicht-IgG	25/82 (30,5%)	NA [30,85; NA]	16/83 (19,3%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,78; 3,57] p=0,2537	1,45 [0,83; 2,55] p=0,1845	8,90% [-4,10%; 22,00%] p=0,1806	1,47 [0,76; 2,85] p=0,2498
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	NA [8,80; NA]	13/45 (28,9%)	NA [9,10; NA]	1,35 [0,52; 3,48] p=0,7055	1,22 [0,64; 2,33] p=0,5376	5,90% [-12,70%; 24,50%] p=0,5319	1,31 [0,59; 2,92] p=0,5115
Standardrisiko	68/261 (26,1%)	NA [NA; NA]	66/257 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,68; 1,49] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,35] p=0,9765	0,10% [-7,50%; 7,70%] p=0,9767	0,83 [0,59; 1,16] p=0,2737
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,72; 4,97] p=0,2619	1,62 [0,81; 3,24] p=0,1708	6,80% [-3,50%; 17,10%] p=0,1937	1,68 [0,71; 3,94] p=0,2349
ECOG-PS ≥1	80/272 (29,4%)	NA [NA; NA]	73/257 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,71; 1,51] p=0,9349	1,02 [0,78; 1,35] p=0,8581	0,70% [-7,10%; 8,50%] p=0,8588	0,88 [0,64; 1,22] p=0,4464

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	67/273 (24,5%)	NA [NA; NA]	65/270 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,68; 1,51] p=1,0000	1,01 [0,75; 1,36] p=0,9371	0,30% [-6,90%; 7,50%] p=0,9372	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3696
Nicht EMA-Population	25/77 (32,5%)	NA [17,68; NA]	20/86 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,77; 2,97] p=0,2833	1,37 [0,82; 2,29] p=0,2136	8,80% [-5,30%; 23,00%] p=0,2224	1,34 [0,74; 2,42] p=0,3313

Anhang 4-J Tabelle 4-36: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10								
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	127/350 (36,3%)	39,72 [28,16; NA]	129/356 (36,2%)	28,52 [18,00; 38,14]	1,01 [0,74; 1,37] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9693	0,10% [-7,00%; 7,20%] p=0,9693	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0795
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	52/160 (32,5%)	NA [29,08; NA]	57/167 (34,1%)	33,38 [18,00; NA]	0,94 [0,59; 1,52] p=0,9051	0,96 [0,71; 1,30] p=0,8108	-1,20% [-11,30%; 8,80%] p=0,8088	0,77 [0,52; 1,14] p=0,1989
weiblich	75/190 (39,5%)	39,72 [17,54; NA]	72/189 (38,1%)	25,10 [11,34; 38,21]	1,09 [0,72; 1,65] p=0,7663	1,05 [0,81; 1,36] p=0,6871	2,00% [-7,80%; 11,90%] p=0,6853	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3784

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	82/246 (33,3%)	NA [39,72; NA]	85/249 (34,1%)	34,79 [19,81; NA]	0,97 [0,67; 1,40] p=0,9338	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8590	-0,80% [-9,10%; 7,60%] p=0,8585	0,76 [0,56; 1,03] p=0,0818
≥75 Jahre	45/104 (43,3%)	18,66 [9,17; 38,60]	44/107 (41,1%)	18,99 [8,80; 34,83]	1,10 [0,64; 1,89] p=0,8495	1,05 [0,77; 1,45] p=0,7432	2,20% [-11,20%; 15,70%] p=0,7426	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5621
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	106/297 (35,7%)	39,72 [26,58; NA]	109/304 (35,9%)	31,41 [18,00; 38,21]	0,99 [0,71; 1,38] p=1,0000	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9492	-0,30% [-7,90%; 7,40%] p=0,9490	0,80 [0,61; 1,05] p=0,1150
andere	21/53 (39,6%)	NA [11,07; NA]	20/52 (38,5%)	21,72 [5,58; NA]	1,13 [0,50; 2,56] p=0,9300	1,08 [0,64; 1,82] p=0,7702	2,90% [-16,30%; 22,20%] p=0,7659	0,66 [0,33; 1,30] p=0,2321
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	101/289 (34,9%)	45,93 [28,16; NA]	104/295 (35,3%)	33,38 [18,00; 38,21]	0,97 [0,69; 1,37] p=0,9343	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8653	-0,70% [-8,40%; 7,00%] p=0,8648	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1685
andere	26/61 (42,6%)	36,73 [11,17; NA]	25/61 (41,0%)	19,61 [3,15; NA]	1,10 [0,54; 2,25] p=0,9292	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7853	2,50% [-15,40%; 20,30%] p=0,7871	0,62 [0,35; 1,11] p=0,1101
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	70/200 (35,0%)	NA [32,39; NA]	78/211 (37,0%)	28,52 [17,28; NA]	0,92 [0,61; 1,38] p=0,7577	0,95 [0,73; 1,22] p=0,6807	-2,00% [-11,30%; 7,40%] p=0,6797	0,74 [0,53; 1,03] p=0,0741
≤60 ml/min	57/150 (38,0%)	33,48 [17,51; NA]	51/145 (35,2%)	33,38 [11,76; 40,02]	1,18 [0,73; 1,91] p=0,5908	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5088	3,70% [-7,30%; 14,60%] p=0,5091	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5491
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	113/301 (37,5%)	39,72 [23,36; NA]	110/303 (36,3%)	31,41 [19,61; 38,21]	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7838	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7200	1,40% [-6,30%; 9,10%] p=0,7184	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3819

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	14/46 (30,4%)	NA [22,21; NA]	19/52 (36,5%)	6,24 [3,06; NA]	0,81 [0,35; 1,86] p=0,7723	0,87 [0,50; 1,51] p=0,6144	-5,10% [-25,10%; 15,00%] p=0,6203	0,45 [0,21; 0,98] p=0,0454
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	26/69 (37,7%)	NA [16,23; NA]	28/67 (41,8%)	25,10 [11,76; NA]	0,81 [0,40; 1,65] p=0,6937	0,88 [0,58; 1,35] p=0,5678	-4,90% [-21,30%; 11,60%] p=0,5622	0,66 [0,38; 1,16] p=0,1466
Stadium II	50/139 (36,0%)	45,93 [18,66; NA]	56/160 (35,0%)	34,83 [18,00; NA]	1,12 [0,69; 1,81] p=0,7348	1,08 [0,78; 1,48] p=0,6456	2,60% [-8,40%; 13,60%] p=0,6442	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7651
Stadium III	51/142 (35,9%)	39,72 [20,30; NA]	45/129 (34,9%)	17,05 [8,80; NA]	1,07 [0,65; 1,77] p=0,8877	1,05 [0,75; 1,45] p=0,7877	1,60% [-9,90%; 13,10%] p=0,7866	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1501
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	81/207 (39,1%)	36,73 [20,30; NA]	80/218 (36,7%)	27,17 [18,00; 38,21]	1,13 [0,76; 1,69] p=0,6064	1,08 [0,85; 1,38] p=0,5382	2,90% [-6,30%; 12,20%] p=0,5351	0,86 [0,63; 1,19] p=0,3664
Nicht-IgG	27/82 (32,9%)	NA [23,36; NA]	33/83 (39,8%)	17,05 [8,80; NA]	0,70 [0,37; 1,32] p=0,3290	0,78 [0,49; 1,22] p=0,2555	-8,80% [-24,20%; 6,60%] p=0,2607	0,70 [0,41; 1,21] p=0,1976
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	14/53 (26,4%)	45,93 [21,75; 45,93]	11/45 (24,4%)	34,79 [34,79; NA]	1,13 [0,42; 3,00] p=1,0000	1,10 [0,47; 2,56] p=0,8160	2,20% [-15,80%; 20,20%] p=0,8108	0,76 [0,29; 1,94] p=0,5604
Standardrisiko	103/261 (39,5%)	38,60 [20,30; NA]	99/257 (38,5%)	21,72 [11,56; 38,21]	1,05 [0,73; 1,49] p=0,8750	1,03 [0,83; 1,27] p=0,8046	1,10% [-7,40%; 9,50%] p=0,8044	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2215
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	38/78 (48,7%)	16,16 [8,31; 45,93]	38/99 (38,4%)	22,27 [11,76; NA]	1,41 [0,77; 2,60] p=0,3267	1,23 [0,85; 1,78] p=0,2554	8,90% [-6,80%; 24,60%] p=0,2664	1,10 [0,68; 1,79] p=0,6976
ECOG-PS ≥1	89/272 (32,7%)	NA [36,73; NA]	91/257 (35,4%)	34,79 [17,05; 40,02]	0,91 [0,63; 1,30] p=0,6662	0,94 [0,74; 1,19] p=0,6013	-2,20% [-10,30%; 6,00%] p=0,6008	0,73 [0,54; 0,98] p=0,0385

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	95/273 (34,8%)	39,72 [29,08; NA]	99/270 (36,7%)	28,52 [12,09; 38,14]	0,94 [0,66; 1,33] p=0,7783	0,96 [0,76; 1,20] p=0,7108	-1,50% [-9,60%; 6,50%] p=0,7104	0,76 [0,57; 1,02] p=0,0646
Nicht EMA-Population	32/77 (41,6%)	32,39 [12,16; NA]	30/86 (34,9%)	NA [16,07; NA]	1,35 [0,71; 2,53] p=0,4419	1,20 [0,81; 1,78] p=0,3529	7,10% [-7,90%; 22,00%] p=0,3562	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7149
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10								
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	139/350 (39,7%)	33,22 [22,57; 45,93]	151/356 (42,4%)	17,05 [10,81; 22,60]	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5555	0,94 [0,79; 1,12] p=0,5053	-2,50% [-9,70%; 4,80%] p=0,5063	0,75 [0,59; 0,95] p=0,0188
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	59/160 (36,9%)	35,38 [22,21; NA]	76/167 (45,5%)	11,76 [6,04; 28,52]	0,75 [0,48; 1,17] p=0,2519	0,85 [0,65; 1,10] p=0,2085	-6,90% [-17,60%; 3,90%] p=0,2104	0,68 [0,48; 0,98] p=0,0383
weiblich	80/190 (42,1%)	32,69 [11,99; 45,93]	75/189 (39,7%)	17,15 [11,60; 25,10]	1,16 [0,76; 1,76] p=0,5695	1,09 [0,85; 1,38] p=0,4994	3,40% [-6,30%; 13,10%] p=0,4973	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7021
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	90/246 (36,6%)	41,13 [31,34; NA]	99/249 (39,8%)	20,57 [11,76; 37,68]	0,88 [0,61; 1,26] p=0,5477	0,92 [0,74; 1,16] p=0,4880	-3,00% [-11,60%; 5,50%] p=0,4895	0,68 [0,51; 0,91] p=0,0090
≥75 Jahre	49/104 (47,1%)	9,17 [5,72; 32,69]	52/107 (48,6%)	9,04 [5,82; 17,35]	0,96 [0,56; 1,64] p=0,9797	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8705	-1,10% [-14,60%; 12,40%] p=0,8704	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6864
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	114/297 (38,4%)	36,01 [24,05; NA]	126/304 (41,4%)	17,35 [11,14; 27,30]	0,89 [0,64; 1,23] p=0,5349	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4815	-2,80% [-10,70%; 5,00%] p=0,4830	0,76 [0,58; 0,98] p=0,0361

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	25/53 (47,2%)	12,35 [5,58; NA]	25/52 (48,1%)	8,38 [5,58; 37,68]	1,18 [0,53; 2,65] p=0,8344	1,09 [0,71; 1,69] p=0,6777	4,10% [-15,40%; 23,60%] p=0,6806	0,83 [0,45; 1,53] p=0,5483
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	108/289 (37,4%)	36,01 [24,05; NA]	119/295 (40,3%)	17,35 [11,60; 30,39]	0,89 [0,63; 1,24] p=0,5370	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4824	-2,80% [-10,70%; 5,10%] p=0,4830	0,77 [0,58; 1,00] p=0,0491
andere	31/61 (50,8%)	22,57 [5,58; NA]	32/61 (52,5%)	6,21 [3,02; 17,15]	1,01 [0,50; 2,07] p=1,0000	1,01 [0,71; 1,42] p=0,9722	0,30% [-17,50%; 18,10%] p=0,9726	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1710
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	78/200 (39,0%)	36,01 [22,57; NA]	90/211 (42,7%)	17,05 [9,27; 30,39]	0,87 [0,59; 1,28] p=0,5415	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4773	-3,50% [-13,20%; 6,20%] p=0,4820	0,72 [0,53; 0,99] p=0,0426
≤60 ml/min	61/150 (40,7%)	28,12 [11,83; 45,93]	61/145 (42,1%)	15,93 [7,26; 22,60]	0,95 [0,59; 1,52] p=0,9240	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8286	-1,20% [-12,50%; 10,00%] p=0,8299	0,80 [0,55; 1,17] p=0,2533
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	119/301 (39,5%)	36,01 [21,22; NA]	129/303 (42,6%)	17,15 [11,14; 25,10]	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5949	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5386	-2,40% [-10,20%; 5,30%] p=0,5382	0,78 [0,60; 1,00] p=0,0542
beeinträchtigt	19/46 (41,3%)	28,12 [6,93; NA]	22/52 (42,3%)	9,00 [3,06; 27,30]	0,91 [0,41; 2,02] p=0,9838	0,95 [0,58; 1,54] p=0,8222	-2,40% [-23,40%; 18,60%] p=0,8246	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2099
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	31/69 (44,9%)	32,69 [11,30; NA]	42/67 (62,7%)	6,96 [3,12; 12,22]	0,42 [0,21; 0,85] p=0,0254	0,66 [0,47; 0,94] p=0,0166	-21,00% [-37,60%; -4,40%] p=0,0133	0,42 [0,25; 0,70] p=0,0008
Stadium II	60/139 (43,2%)	21,22 [8,54; 42,09]	66/160 (41,3%)	17,05 [9,69; 33,38]	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6870	1,08 [0,82; 1,41] p=0,6023	3,00% [-8,30%; 14,30%] p=0,6038	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9808
Stadium III	48/142 (33,8%)	39,72 [24,61; NA]	43/129 (33,3%)	18,76 [8,57; NA]	1,05 [0,63; 1,74] p=0,9608	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8579	1,00% [-10,40%; 12,40%] p=0,8574	0,81 [0,53; 1,23] p=0,3205

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	82/207 (39,6%)	33,22 [18,50; NA]	93/218 (42,7%)	15,93 [9,27; 25,10]	0,89 [0,60; 1,31] p=0,6245	0,93 [0,75; 1,17] p=0,5562	-2,80% [-12,30%; 6,60%] p=0,5585	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0464
Nicht-IgG	32/82 (39,0%)	41,13 [6,80; NA]	36/83 (43,4%)	11,99 [5,58; 34,83]	0,79 [0,42; 1,48] p=0,5521	0,86 [0,59; 1,27] p=0,4496	-5,90% [-21,40%; 9,60%] p=0,4529	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1848
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	20/53 (37,7%)	28,16 [5,75; 45,93]	16/45 (35,6%)	18,76 [5,58; NA]	1,33 [0,55; 3,25] p=0,6792	1,21 [0,66; 2,22] p=0,5219	6,40% [-13,40%; 26,10%] p=0,5272	0,92 [0,42; 2,03] p=0,8384
Standardrisiko	111/261 (42,5%)	31,41 [16,72; NA]	113/257 (44,0%)	11,86 [9,04; 18,46]	0,95 [0,67; 1,35] p=0,8520	0,97 [0,80; 1,19] p=0,7829	-1,20% [-9,70%; 7,30%] p=0,7834	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0397
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	35/78 (44,9%)	24,61 [11,11; 45,93]	50/99 (50,5%)	9,04 [5,58; 17,74]	0,78 [0,42; 1,45] p=0,5263	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4285	-6,20% [-21,50%; 9,10%] p=0,4284	0,64 [0,39; 1,04] p=0,0701
ECOG-PS ≥1	104/272 (38,2%)	39,72 [22,21; NA]	101/257 (39,3%)	18,76 [11,60; 34,83]	0,97 [0,68; 1,38] p=0,9225	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8513	-0,80% [-9,10%; 7,50%] p=0,8520	0,83 [0,63; 1,10] p=0,2036
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	108/273 (39,6%)	33,22 [12,35; 45,93]	113/270 (41,9%)	15,93 [9,10; 22,60]	0,93 [0,66; 1,31] p=0,7397	0,96 [0,78; 1,17] p=0,6746	-1,80% [-10,00%; 6,40%] p=0,6736	0,81 [0,61; 1,06] p=0,1187
Nicht EMA-Population	31/77 (40,3%)	36,01 [22,57; NA]	38/86 (44,2%)	18,76 [8,38; NA]	0,85 [0,46; 1,55] p=0,6888	0,90 [0,63; 1,30] p=0,5754	-4,30% [-19,90%; 11,30%] p=0,5871	0,60 [0,37; 0,99] p=0,0445

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	115/350 (32,9%)	NA [39,72; NA]	112/356 (31,5%)	34,83 [27,66; NA]	1,07 [0,78; 1,46] p=0,7515	1,04 [0,84; 1,29] p=0,6912	1,40% [-5,50%; 8,30%] p=0,6911	0,85 [0,66; 1,11] p=0,2427
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	49/160 (30,6%)	NA [29,93; NA]	44/167 (26,3%)	NA [30,98; NA]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,4032	1,18 [0,84; 1,67] p=0,3384	4,80% [-5,00%; 14,70%] p=0,3358	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8937
weiblich	66/190 (34,7%)	NA [31,34; NA]	68/189 (36,0%)	27,63 [12,75; NA]	0,99 [0,65; 1,52] p=1,0000	0,99 [0,76; 1,31] p=0,9667	-0,20% [-9,80%; 9,30%] p=0,9665	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2816
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	85/246 (34,6%)	NA [33,22; NA]	72/249 (28,9%)	NA [30,98; NA]	1,30 [0,89; 1,90] p=0,2141	1,19 [0,92; 1,55] p=0,1811	5,60% [-2,60%; 13,80%] p=0,1789	0,97 [0,70; 1,33] p=0,8320
≥75 Jahre	30/104 (28,8%)	NA [22,64; NA]	40/107 (37,4%)	22,83 [11,30; 37,06]	0,67 [0,38; 1,21] p=0,2386	0,77 [0,53; 1,13] p=0,1858	-8,50% [-21,00%; 4,00%] p=0,1831	0,65 [0,40; 1,04] p=0,0750
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	98/297 (33,0%)	NA [33,22; NA]	100/304 (32,9%)	33,74 [27,53; NA]	0,99 [0,70; 1,39] p=1,0000	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9382	-0,30% [-7,80%; 7,20%] p=0,9383	0,80 [0,60; 1,07] p=0,1331
andere	17/53 (32,1%)	NA [24,08; NA]	12/52 (23,1%)	NA [20,40; NA]	1,53 [0,61; 3,87] p=0,5067	1,36 [0,70; 2,64] p=0,3734	8,00% [-9,10%; 25,00%] p=0,3602	0,91 [0,40; 2,05] p=0,8159
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	97/289 (33,6%)	NA [28,16; NA]	95/295 (32,2%)	34,83 [27,63; NA]	1,05 [0,75; 1,49] p=0,8329	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7648	1,20% [-6,50%; 8,80%] p=0,7649	0,88 [0,66; 1,18] p=0,3931

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	18/61 (29,5%)	NA [31,34; NA]	17/61 (27,9%)	NA [9,04; NA]	1,15 [0,51; 2,58] p=0,8971	1,10 [0,63; 1,92] p=0,7403	2,70% [-13,00%; 18,40%] p=0,7360	0,74 [0,37; 1,48] p=0,3959
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	69/200 (34,5%)	NA [32,39; NA]	62/211 (29,4%)	NA [29,11; NA]	1,26 [0,83; 1,91] p=0,3306	1,17 [0,88; 1,56] p=0,2810	5,00% [-4,10%; 14,10%] p=0,2808	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9078
≤60 ml/min	46/150 (30,7%)	NA [28,16; NA]	50/145 (34,5%)	27,63 [12,03; NA]	0,85 [0,52; 1,39] p=0,6053	0,90 [0,64; 1,25] p=0,5217	-3,50% [-14,30%; 7,20%] p=0,5177	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0532
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	102/301 (33,9%)	NA [33,22; NA]	97/303 (32,0%)	37,06 [27,63; NA]	1,10 [0,78; 1,54] p=0,6539	1,06 [0,85; 1,34] p=0,5929	2,00% [-5,40%; 9,50%] p=0,5914	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4226
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	NA [18,00; NA]	15/52 (28,8%)	33,74 [6,14; 44,55]	1,03 [0,42; 2,53] p=1,0000	1,02 [0,53; 1,98] p=0,9468	0,60% [-17,90%; 19,20%] p=0,9477	0,73 [0,32; 1,66] p=0,4498
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	25/69 (36,2%)	NA [23,82; NA]	23/67 (34,3%)	37,06 [17,05; NA]	1,03 [0,50; 2,12] p=1,0000	1,02 [0,64; 1,61] p=0,9371	0,60% [-15,40%; 16,70%] p=0,9370	0,78 [0,43; 1,40] p=0,4040
Stadium II	46/139 (33,1%)	NA [22,80; NA]	44/160 (27,5%)	NA [34,83; NA]	1,26 [0,77; 2,07] p=0,4266	1,18 [0,83; 1,67] p=0,3577	5,00% [-5,60%; 15,70%] p=0,3566	0,98 [0,64; 1,49] p=0,9104
Stadium III	44/142 (31,0%)	NA [32,39; NA]	45/129 (34,9%)	27,53 [11,34; 44,55]	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5988	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5118	-3,80% [-15,00%; 7,50%] p=0,5110	0,70 [0,46; 1,07] p=0,1029
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	64/207 (30,9%)	NA [39,72; NA]	70/218 (32,1%)	37,06 [20,40; NA]	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9954	0,98 [0,74; 1,30] p=0,9113	-0,50% [-9,40%; 8,40%] p=0,9112	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0775
Nicht-IgG	30/82 (36,6%)	33,64 [18,00; NA]	22/83 (26,5%)	44,55 [27,63; 44,55]	1,49 [0,76; 2,92] p=0,3169	1,32 [0,83; 2,09] p=0,2422	8,70% [-5,90%; 23,20%] p=0,2442	1,42 [0,79; 2,55] p=0,2367

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	14/53 (26,4%)	NA [22,80; NA]	10/45 (22,2%)	NA [18,23; NA]	1,20 [0,45; 3,19] p=0,9051	1,14 [0,56; 2,31] p=0,7173	3,40% [-14,70%; 21,50%] p=0,7110	1,16 [0,47; 2,82] p=0,7509
Standardrisiko	92/261 (35,2%)	NA [32,39; NA]	84/257 (32,7%)	44,55 [27,53; NA]	1,11 [0,77; 1,61] p=0,6339	1,07 [0,84; 1,37] p=0,5693	2,40% [-5,80%; 10,50%] p=0,5672	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3219
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	20/78 (25,6%)	NA [NA; NA]	27/99 (27,3%)	NA [30,98; NA]	0,85 [0,42; 1,71] p=0,7763	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6428	-3,30% [-16,80%; 10,30%] p=0,6373	0,68 [0,36; 1,26] p=0,2178
ECOG-PS ≥1	95/272 (34,9%)	40,15 [29,93; NA]	85/257 (33,1%)	33,74 [27,43; NA]	1,11 [0,77; 1,59] p=0,6497	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5846	2,30% [-5,80%; 10,30%] p=0,5835	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5255
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	92/273 (33,7%)	NA [27,40; NA]	87/270 (32,2%)	33,74 [27,43; NA]	1,07 [0,75; 1,54] p=0,7735	1,05 [0,82; 1,33] p=0,7045	1,50% [-6,30%; 9,40%] p=0,7039	0,88 [0,66; 1,19] p=0,4154
Nicht EMA-Population	23/77 (29,9%)	NA [32,39; NA]	25/86 (29,1%)	NA [30,98; NA]	1,02 [0,52; 2,00] p=1,0000	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9439	0,50% [-13,70%; 14,70%] p=0,9436	0,73 [0,41; 1,31] p=0,2959
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	127/350 (36,3%)	39,72 [31,31; 50,27]	112/356 (31,5%)	34,83 [27,30; NA]	1,25 [0,91; 1,70] p=0,1933	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1678	4,90% [-2,10%; 11,90%] p=0,1672	0,97 [0,75; 1,25] p=0,7945
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	59/160 (36,9%)	36,01 [20,30; NA]	53/167 (31,7%)	32,46 [21,72; NA]	1,36 [0,87; 2,15] p=0,2124	1,23 [0,91; 1,65] p=0,1730	7,20% [-3,30%; 17,70%] p=0,1794	1,11 [0,75; 1,63] p=0,6031

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	68/190 (35,8%)	41,30 [31,57; 50,27]	59/189 (31,2%)	38,90 [22,27; NA]	1,24 [0,81; 1,91] p=0,3814	1,15 [0,87; 1,53] p=0,3253	4,80% [-4,70%; 14,30%] p=0,3234	0,94 [0,65; 1,35] p=0,7306
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	86/246 (35,0%)	41,30 [33,91; 50,27]	74/249 (29,7%)	NA [30,39; NA]	1,28 [0,88; 1,86] p=0,2399	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2040	5,30% [-2,90%; 13,60%] p=0,2034	0,94 [0,69; 1,29] p=0,6931
≥75 Jahre	41/104 (39,4%)	22,60 [8,64; NA]	38/107 (35,5%)	27,30 [16,85; 34,83]	1,18 [0,68; 2,06] p=0,6564	1,11 [0,78; 1,58] p=0,5584	3,90% [-9,20%; 17,10%] p=0,5579	1,02 [0,66; 1,60] p=0,9154
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	104/297 (35,0%)	39,72 [31,31; 50,27]	91/304 (29,9%)	38,90 [28,52; NA]	1,28 [0,91; 1,80] p=0,1852	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1582	5,40% [-2,10%; 12,90%] p=0,1583	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9359
andere	23/53 (43,4%)	36,01 [8,64; NA]	21/52 (40,4%)	20,40 [6,31; NA]	1,18 [0,53; 2,62] p=0,8315	1,11 [0,66; 1,86] p=0,6802	4,20% [-15,60%; 24,00%] p=0,6769	0,78 [0,39; 1,54] p=0,4687
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	100/289 (34,6%)	39,72 [31,31; 50,27]	87/295 (29,5%)	38,90 [30,39; NA]	1,27 [0,89; 1,79] p=0,2115	1,18 [0,93; 1,49] p=0,1813	5,20% [-2,40%; 12,80%] p=0,1822	1,02 [0,77; 1,37] p=0,8694
andere	27/61 (44,3%)	36,01 [8,64; NA]	25/61 (41,0%)	21,72 [8,35; NA]	1,13 [0,55; 2,32] p=0,8817	1,07 [0,71; 1,63] p=0,7430	3,00% [-14,70%; 20,70%] p=0,7381	0,74 [0,42; 1,32] p=0,3110
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	74/200 (37,0%)	39,16 [28,09; NA]	63/211 (29,9%)	NA [28,52; NA]	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1325	1,25 [0,95; 1,65] p=0,1080	7,60% [-1,70%; 16,80%] p=0,1084	1,13 [0,80; 1,59] p=0,4831
≤60 ml/min	53/150 (35,3%)	39,72 [27,47; 50,27]	49/145 (33,8%)	32,46 [18,59; NA]	1,09 [0,67; 1,77] p=0,8325	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7386	1,90% [-9,00%; 12,80%] p=0,7355	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2833

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	109/301 (36,2%)	39,72 [31,41; 50,27]	96/303 (31,7%)	38,90 [27,53; NA]	1,25 [0,89; 1,75] p=0,2325	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2009	4,90% [-2,60%; 12,50%] p=0,1999	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8806
beeinträchtigt	17/46 (37,0%)	28,62 [9,99; NA]	16/52 (30,8%)	27,30 [9,27; NA]	1,44 [0,62; 3,30] p=0,5056	1,31 [0,70; 2,49] p=0,3808	8,90% [-11,30%; 29,00%] p=0,3875	1,13 [0,54; 2,35] p=0,7445
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	28/69 (40,6%)	41,79 [18,14; NA]	30/67 (44,8%)	21,72 [11,76; NA]	0,82 [0,41; 1,64] p=0,7078	0,89 [0,60; 1,33] p=0,5840	-4,80% [-21,60%; 12,10%] p=0,5786	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1328
Stadium II	51/139 (36,7%)	41,30 [22,60; NA]	50/160 (31,3%)	34,83 [22,27; NA]	1,21 [0,75; 1,98] p=0,5107	1,13 [0,83; 1,55] p=0,4350	4,30% [-6,50%; 15,20%] p=0,4346	0,96 [0,64; 1,42] p=0,8282
Stadium III	48/142 (33,8%)	39,72 [28,62; 50,27]	32/129 (24,8%)	NA [27,53; NA]	1,52 [0,90; 2,57] p=0,1509	1,36 [0,92; 2,01] p=0,1174	8,80% [-2,20%; 19,80%] p=0,1165	1,00 [0,63; 1,58] p=0,9975
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	80/207 (38,6%)	39,72 [26,71; 50,27]	67/218 (30,7%)	NA [21,78; NA]	1,45 [0,97; 2,18] p=0,0867	1,28 [0,98; 1,66] p=0,0698	8,40% [-0,70%; 17,50%] p=0,0688	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9133
Nicht-IgG	25/82 (30,5%)	NA [28,09; NA]	30/83 (36,1%)	33,64 [14,85; NA]	0,81 [0,42; 1,56] p=0,6502	0,86 [0,54; 1,38] p=0,5361	-4,70% [-19,70%; 10,20%] p=0,5354	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2214
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	14/53 (26,4%)	NA [12,09; NA]	12/45 (26,7%)	NA [11,47; NA]	0,79 [0,29; 2,14] p=0,8290	0,82 [0,34; 2,00] p=0,6308	-4,20% [-22,00%; 13,60%] p=0,6460	0,65 [0,25; 1,64] p=0,3556
Standardrisiko	103/261 (39,5%)	39,72 [31,31; 50,27]	91/257 (35,4%)	30,39 [18,50; NA]	1,18 [0,83; 1,69] p=0,4081	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3588	3,90% [-4,40%; 12,20%] p=0,3583	0,91 [0,68; 1,22] p=0,5342

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	30/78 (38,5%)	41,79 [14,42; NA]	33/99 (33,3%)	32,46 [18,00; NA]	1,32 [0,70; 2,51] p=0,4788	1,20 [0,80; 1,79] p=0,3831	6,50% [-8,40%; 21,50%] p=0,3919	1,01 [0,58; 1,76] p=0,9607
ECOG-PS ≥1	97/272 (35,7%)	39,72 [31,31; 50,27]	79/257 (30,7%)	38,90 [27,17; NA]	1,25 [0,87; 1,80] p=0,2665	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2292	5,00% [-3,10%; 13,00%] p=0,2277	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9673
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	96/273 (35,2%)	39,72 [28,62; 50,27]	86/270 (31,9%)	33,64 [22,27; NA]	1,17 [0,82; 1,67] p=0,4435	1,11 [0,87; 1,41] p=0,3918	3,50% [-4,50%; 11,50%] p=0,3922	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6831
Nicht EMA-Population	31/77 (40,3%)	35,91 [22,57; NA]	26/86 (30,2%)	NA [18,59; NA]	1,55 [0,80; 2,98] p=0,2445	1,32 [0,87; 2,00] p=0,1844	9,80% [-4,80%; 24,40%] p=0,1874	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9687
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10								
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	138/350 (39,4%)	32,72 [22,80; NA]	126/356 (35,4%)	28,52 [17,74; NA]	1,19 [0,87; 1,61] p=0,3089	1,11 [0,92; 1,35] p=0,2738	4,00% [-3,10%; 11,10%] p=0,2712	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3523
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	61/160 (38,1%)	38,73 [12,52; NA]	55/167 (32,9%)	34,83 [18,50; NA]	1,29 [0,82; 2,03] p=0,3166	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2646	6,00% [-4,60%; 16,50%] p=0,2653	1,01 [0,69; 1,47] p=0,9605
weiblich	77/190 (40,5%)	31,38 [22,11; NA]	71/189 (37,6%)	20,40 [11,60; NA]	1,10 [0,72; 1,66] p=0,7411	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6633	2,20% [-7,60%; 12,00%] p=0,6611	0,78 [0,56; 1,09] p=0,1449
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	95/246 (38,6%)	38,73 [24,87; NA]	85/249 (34,1%)	NA [18,00; NA]	1,21 [0,84; 1,74] p=0,3517	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3061	4,40% [-4,10%; 13,00%] p=0,3051	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5629

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	43/104 (41,3%)	21,55 [9,20; 37,19]	41/107 (38,3%)	20,40 [11,17; 34,83]	1,13 [0,65; 1,98] p=0,7658	1,08 [0,77; 1,50] p=0,6620	3,00% [-10,20%; 16,10%] p=0,6579	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4163
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	122/297 (41,1%)	28,16 [20,30; 40,15]	109/304 (35,9%)	28,52 [17,35; NA]	1,27 [0,91; 1,76] p=0,1842	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1584	5,60% [-2,20%; 13,40%] p=0,1575	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7711
andere	16/53 (30,2%)	NA [31,34; NA]	17/52 (32,7%)	NA [5,58; NA]	0,86 [0,37; 2,01] p=0,9027	0,90 [0,50; 1,64] p=0,7389	-3,20% [-21,90%; 15,40%] p=0,7338	0,52 [0,23; 1,14] p=0,0998
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	114/289 (39,4%)	32,39 [21,22; NA]	102/295 (34,6%)	30,98 [18,00; NA]	1,24 [0,88; 1,73] p=0,2471	1,14 [0,93; 1,42] p=0,2143	5,00% [-2,90%; 12,80%] p=0,2125	0,97 [0,74; 1,28] p=0,8574
andere	24/61 (39,3%)	NA [12,06; NA]	24/61 (39,3%)	20,40 [4,07; NA]	0,99 [0,48; 2,07] p=1,0000	1,00 [0,64; 1,55] p=0,9866	-0,20% [-17,50%; 17,20%] p=0,9863	0,51 [0,27; 0,95] p=0,0341
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	80/200 (40,0%)	35,65 [22,11; NA]	75/211 (35,5%)	30,98 [18,00; NA]	1,24 [0,83; 1,85] p=0,3405	1,14 [0,89; 1,46] p=0,2918	5,10% [-4,40%; 14,50%] p=0,2914	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7581
≤60 ml/min	58/150 (38,7%)	31,38 [18,00; NA]	51/145 (35,2%)	27,53 [11,79; NA]	1,12 [0,69; 1,82] p=0,7337	1,07 [0,80; 1,45] p=0,6450	2,60% [-8,40%; 13,60%] p=0,6394	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2039
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	120/301 (39,9%)	32,72 [21,55; NA]	107/303 (35,3%)	30,98 [18,50; NA]	1,22 [0,88; 1,70] p=0,2728	1,13 [0,92; 1,39] p=0,2382	4,70% [-3,00%; 12,40%] p=0,2353	0,97 [0,75; 1,27] p=0,8456
beeinträchtigt	18/46 (39,1%)	33,48 [8,97; NA]	19/52 (36,5%)	6,28 [3,15; NA]	1,15 [0,51; 2,58] p=0,8994	1,10 [0,64; 1,87] p=0,7406	3,50% [-17,10%; 24,10%] p=0,7393	0,59 [0,29; 1,19] p=0,1418

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	26/69 (37,7%)	NA [12,16; NA]	27/67 (40,3%)	28,52 [11,14; NA]	0,82 [0,40; 1,65] p=0,7010	0,88 [0,57; 1,37] p=0,5754	-4,80% [-21,40%; 11,80%] p=0,5705	0,70 [0,40; 1,24] p=0,2190
Stadium II	56/139 (40,3%)	27,17 [11,99; NA]	60/160 (37,5%)	34,56 [11,11; NA]	1,13 [0,70; 1,81] p=0,7126	1,07 [0,81; 1,43] p=0,6259	2,80% [-8,40%; 14,00%] p=0,6239	0,91 [0,62; 1,32] p=0,6143
Stadium III	56/142 (39,4%)	31,31 [18,00; NA]	39/129 (30,2%)	27,53 [11,79; NA]	1,52 [0,92; 2,54] p=0,1349	1,32 [0,94; 1,84] p=0,1056	9,50% [-1,80%; 20,90%] p=0,1006	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6518
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	89/207 (43,0%)	24,87 [14,42; NA]	81/218 (37,2%)	20,76 [11,53; NA]	1,23 [0,83; 1,82] p=0,3501	1,13 [0,90; 1,42] p=0,3016	5,00% [-4,40%; 14,30%] p=0,2992	0,91 [0,66; 1,24] p=0,5298
Nicht-IgG	30/82 (36,6%)	35,65 [21,06; NA]	28/83 (33,7%)	34,83 [11,79; NA]	1,07 [0,58; 1,99] p=0,9421	1,05 [0,66; 1,68] p=0,8121	1,80% [-14,00%; 17,70%] p=0,8219	0,97 [0,55; 1,69] p=0,9029
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	33,87 [21,22; NA]	11/45 (24,4%)	NA [11,30; NA]	1,43 [0,56; 3,64] p=0,5978	1,33 [0,62; 2,86] p=0,4437	7,40% [-11,60%; 26,30%] p=0,4454	0,98 [0,40; 2,39] p=0,9673
Standardrisiko	112/261 (42,9%)	31,34 [17,08; NA]	96/257 (37,4%)	27,53 [11,79; NA]	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2577	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2224	5,30% [-3,10%; 13,70%] p=0,2178	0,92 [0,69; 1,21] p=0,5355
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	27/78 (34,6%)	NA [22,11; NA]	32/99 (32,3%)	30,98 [17,74; NA]	1,05 [0,55; 2,00] p=1,0000	1,04 [0,64; 1,68] p=0,8747	1,20% [-13,70%; 16,10%] p=0,8774	0,73 [0,41; 1,27] p=0,2610
ECOG-PS ≥1	111/272 (40,8%)	31,31 [20,30; 40,15]	94/257 (36,6%)	27,53 [11,79; NA]	1,19 [0,84; 1,70] p=0,3717	1,11 [0,90; 1,38] p=0,3262	4,20% [-4,10%; 12,50%] p=0,3236	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4388

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	103/273 (37,7%)	33,87 [22,21; NA]	98/270 (36,3%)	27,53 [11,83; NA]	1,06 [0,75; 1,50] p=0,8154	1,04 [0,83; 1,29] p=0,7475	1,30% [-6,70%; 9,40%] p=0,7453	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1395
Nicht EMA-Population	35/77 (45,5%)	31,34 [11,99; NA]	28/86 (32,6%)	30,98 [18,00; NA]	1,67 [0,90; 3,12] p=0,1327	1,39 [0,94; 2,06] p=0,0972	12,80% [-2,50%; 28,10%] p=0,1006	1,14 [0,69; 1,91] p=0,6066
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	124/350 (35,4%)	NA [28,12; NA]	109/356 (30,6%)	34,59 [27,53; NA]	1,25 [0,91; 1,71] p=0,1845	1,16 [0,94; 1,44] p=0,1597	5,00% [-2,00%; 11,90%] p=0,1602	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9533
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	51/160 (31,9%)	NA [28,02; NA]	51/167 (30,5%)	30,98 [27,30; NA]	1,09 [0,68; 1,74] p=0,8049	1,06 [0,77; 1,46] p=0,7139	1,90% [-8,30%; 12,10%] p=0,7159	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5012
weiblich	73/190 (38,4%)	39,72 [22,80; NA]	58/189 (30,7%)	NA [20,57; NA]	1,45 [0,95; 2,24] p=0,1120	1,28 [0,96; 1,69] p=0,0902	8,30% [-1,20%; 17,90%] p=0,0857	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4291
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	81/246 (32,9%)	NA [36,01; NA]	74/249 (29,7%)	NA [27,66; NA]	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4893	1,11 [0,85; 1,44] p=0,4308	3,30% [-4,90%; 11,40%] p=0,4313	0,86 [0,63; 1,19] p=0,3697
≥75 Jahre	43/104 (41,3%)	13,47 [8,31; NA]	35/107 (32,7%)	27,63 [16,85; NA]	1,46 [0,84; 2,56] p=0,2300	1,27 [0,89; 1,82] p=0,1804	8,90% [-4,10%; 22,00%] p=0,1799	1,31 [0,83; 2,06] p=0,2473
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	102/297 (34,3%)	NA [28,12; NA]	89/304 (29,3%)	34,83 [27,66; NA]	1,25 [0,89; 1,76] p=0,2310	1,17 [0,92; 1,48] p=0,1991	4,90% [-2,60%; 12,40%] p=0,2006	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7144

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	22/53 (41,5%)	33,41 [11,11; NA]	20/52 (38,5%)	17,05 [5,72; NA]	1,07 [0,47; 2,46] p=1,0000	1,04 [0,63; 1,74] p=0,8676	1,60% [-17,40%; 20,60%] p=0,8676	0,72 [0,35; 1,45] p=0,3513
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	100/289 (34,6%)	NA [24,51; NA]	87/295 (29,5%)	34,83 [27,66; NA]	1,26 [0,89; 1,78] p=0,2210	1,17 [0,92; 1,49] p=0,1898	5,10% [-2,50%; 12,70%] p=0,1902	1,08 [0,81; 1,45] p=0,6096
andere	24/61 (39,3%)	NA [18,04; NA]	22/61 (36,1%)	23,56 [8,28; NA]	1,19 [0,57; 2,47] p=0,7782	1,12 [0,70; 1,77] p=0,6400	4,20% [-13,20%; 21,50%] p=0,6400	0,77 [0,41; 1,42] p=0,3984
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	72/200 (36,0%)	NA [24,51; NA]	61/211 (28,9%)	NA [28,52; NA]	1,37 [0,90; 2,08] p=0,1625	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1331	6,90% [-2,20%; 16,10%] p=0,1364	1,07 [0,75; 1,52] p=0,7133
≤60 ml/min	52/150 (34,7%)	39,72 [22,64; NA]	48/145 (33,1%)	27,53 [16,85; NA]	1,06 [0,65; 1,71] p=0,9185	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8217	1,30% [-9,70%; 12,20%] p=0,8217	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3035
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	107/301 (35,5%)	NA [28,16; NA]	97/303 (32,0%)	34,59 [27,53; NA]	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3764	1,12 [0,89; 1,40] p=0,3321	3,70% [-3,80%; 11,30%] p=0,3316	0,98 [0,74; 1,30] p=0,9027
beeinträchtigt	16/46 (34,8%)	NA [17,08; NA]	12/52 (23,1%)	NA [9,00; NA]	1,79 [0,73; 4,36] p=0,2699	1,53 [0,80; 2,92] p=0,1846	12,50% [-6,40%; 31,50%] p=0,1936	1,00 [0,43; 2,32] p=0,9901
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	24/69 (34,8%)	NA [24,08; NA]	31/67 (46,3%)	21,65 [11,14; 34,59]	0,63 [0,31; 1,28] p=0,2817	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2119	-10,80% [-27,30%; 5,80%] p=0,2020	0,54 [0,31; 0,95] p=0,0320
Stadium II	48/139 (34,5%)	NA [22,67; NA]	41/160 (25,6%)	NA [27,66; NA]	1,57 [0,95; 2,59] p=0,0969	1,38 [0,96; 1,99] p=0,0742	9,60% [-1,00%; 20,20%] p=0,0761	1,33 [0,86; 2,07] p=0,1982
Stadium III	52/142 (36,6%)	32,39 [18,00; NA]	37/129 (28,7%)	NA [14,85; NA]	1,44 [0,86; 2,42] p=0,2069	1,28 [0,90; 1,83] p=0,1650	8,10% [-3,20%; 19,30%] p=0,1589	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8755

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	76/207 (36,7%)	39,72 [22,83; NA]	68/218 (31,2%)	NA [20,57; NA]	1,32 [0,88; 1,99] p=0,2093	1,20 [0,92; 1,57] p=0,1746	6,30% [-2,80%; 15,30%] p=0,1750	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9018
Nicht-IgG	30/82 (36,6%)	NA [11,11; NA]	22/83 (26,5%)	NA [27,63; NA]	1,40 [0,74; 2,65] p=0,3621	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2816	8,20% [-7,20%; 23,50%] p=0,2975	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4817
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	28,16 [8,31; NA]	7/45 (15,6%)	NA [27,66; NA]	2,13 [0,78; 5,86] p=0,1826	1,84 [0,80; 4,26] p=0,1138	14,00% [-4,00%; 32,00%] p=0,1270	1,87 [0,69; 5,12] p=0,2209
Standardrisiko	98/261 (37,5%)	NA [24,67; NA]	84/257 (32,7%)	30,98 [21,65; NA]	1,23 [0,86; 1,77] p=0,2988	1,14 [0,91; 1,45] p=0,2583	4,80% [-3,50%; 13,00%] p=0,2580	0,93 [0,69; 1,25] p=0,6457
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	21/78 (26,9%)	NA [36,01; NA]	31/99 (31,3%)	30,98 [17,05; NA]	0,93 [0,47; 1,83] p=0,9704	0,95 [0,57; 1,57] p=0,8307	-1,50% [-15,60%; 12,50%] p=0,8319	0,72 [0,39; 1,32] p=0,2897
ECOG-PS ≥1	103/272 (37,9%)	33,41 [22,83; NA]	78/257 (30,4%)	34,59 [27,30; NA]	1,41 [0,98; 2,02] p=0,0789	1,25 [0,98; 1,60] p=0,0649	7,70% [-0,40%; 15,80%] p=0,0637	1,12 [0,83; 1,52] p=0,4633
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	95/273 (34,8%)	NA [24,38; NA]	81/270 (30,0%)	34,59 [27,53; NA]	1,27 [0,88; 1,82] p=0,2328	1,17 [0,92; 1,50] p=0,1992	5,10% [-2,70%; 13,00%] p=0,1980	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6209
Nicht EMA-Population	29/77 (37,7%)	NA [28,02; NA]	28/86 (32,6%)	NA [12,48; NA]	1,21 [0,64; 2,30] p=0,6621	1,14 [0,75; 1,72] p=0,5492	4,50% [-10,30%; 19,30%] p=0,5513	0,73 [0,43; 1,26] p=0,2593

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10								
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	116/350 (33,1%)	NA [35,65; NA]	109/356 (30,6%)	37,68 [28,22; NA]	1,13 [0,82; 1,54] p=0,5022	1,09 [0,87; 1,35] p=0,4526	2,60% [-4,30%; 9,60%] p=0,4558	0,88 [0,67; 1,14] p=0,3295
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	49/160 (30,6%)	NA [31,21; NA]	50/167 (29,9%)	34,83 [28,52; NA]	1,04 [0,65; 1,66] p=0,9725	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8766	0,80% [-9,40%; 11,00%] p=0,8783	0,85 [0,56; 1,28] p=0,4332
weiblich	67/190 (35,3%)	NA [33,15; NA]	59/189 (31,2%)	NA [19,81; NA]	1,22 [0,79; 1,86] p=0,4298	1,14 [0,85; 1,54] p=0,3697	4,40% [-5,20%; 14,00%] p=0,3683	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6275
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	85/246 (34,6%)	NA [33,74; NA]	72/249 (28,9%)	NA [30,98; NA]	1,30 [0,89; 1,89] p=0,2100	1,20 [0,92; 1,55] p=0,1775	5,70% [-2,50%; 13,90%] p=0,1760	0,96 [0,70; 1,31] p=0,7881
\geq 75 Jahre	31/104 (29,8%)	39,36 [22,83; NA]	37/107 (34,6%)	28,52 [9,23; NA]	0,82 [0,47; 1,45] p=0,5855	0,87 [0,58; 1,31] p=0,4892	-4,50% [-17,40%; 8,50%] p=0,4994	0,71 [0,44; 1,16] p=0,1720
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	104/297 (35,0%)	39,72 [32,39; NA]	93/304 (30,6%)	34,83 [28,22; NA]	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2853	1,15 [0,91; 1,45] p=0,2483	4,40% [-3,20%; 12,00%] p=0,2522	0,95 [0,72; 1,27] p=0,7487
andere	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	16/52 (30,8%)	37,68 [11,86; NA]	0,68 [0,27; 1,71] p=0,5737	0,76 [0,39; 1,50] p=0,4317	-7,10% [-24,40%; 10,10%] p=0,4160	0,42 [0,19; 0,95] p=0,0386
Obstipation Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	95/289 (32,9%)	NA [33,74; NA]	90/295 (30,5%)	NA [28,52; NA]	1,11 [0,79; 1,56] p=0,6111	1,08 [0,84; 1,38] p=0,5507	2,30% [-5,40%; 10,00%] p=0,5558	0,89 [0,66; 1,19] p=0,4281

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	21/61 (34,4%)	NA [22,57; NA]	19/61 (31,1%)	37,68 [11,86; NA]	1,19 [0,56; 2,54] p=0,7906	1,13 [0,66; 1,94] p=0,6486	4,00% [-12,90%; 20,80%] p=0,6457	0,82 [0,43; 1,55] p=0,5430
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	64/200 (32,0%)	NA [35,65; NA]	62/211 (29,4%)	37,68 [28,52; NA]	1,15 [0,76; 1,73] p=0,5807	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5100	3,00% [-6,20%; 12,30%] p=0,5186	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6218
≤60 ml/min	52/150 (34,7%)	39,36 [22,83; NA]	47/145 (32,4%)	29,01 [12,98; NA]	1,13 [0,70; 1,84] p=0,7093	1,09 [0,78; 1,51] p=0,6199	2,80% [-8,20%; 13,70%] p=0,6188	0,86 [0,57; 1,29] p=0,4607
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	102/301 (33,9%)	NA [33,74; NA]	92/303 (30,4%)	37,68 [28,52; NA]	1,18 [0,84; 1,65] p=0,3880	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3424	3,60% [-3,90%; 11,20%] p=0,3436	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5728
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	NA [22,80; NA]	17/52 (32,7%)	27,30 [5,65; NA]	0,76 [0,33; 1,76] p=0,6622	0,81 [0,43; 1,54] p=0,5135	-6,50% [-26,30%; 13,30%] p=0,5190	0,51 [0,23; 1,12] p=0,0940
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	21/69 (30,4%)	NA [38,64; NA]	28/67 (41,8%)	28,52 [9,23; NA]	0,64 [0,32; 1,28] p=0,2719	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2027	-10,80% [-27,40%; 5,90%] p=0,2049	0,58 [0,32; 1,04] p=0,0676
Stadium II	47/139 (33,8%)	NA [22,57; NA]	44/160 (27,5%)	37,68 [28,22; NA]	1,35 [0,82; 2,22] p=0,2915	1,23 [0,87; 1,75] p=0,2383	6,40% [-4,20%; 17,10%] p=0,2366	1,09 [0,71; 1,67] p=0,7065
Stadium III	48/142 (33,8%)	39,36 [22,83; NA]	37/129 (28,7%)	NA [9,00; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4789	1,17 [0,81; 1,70] p=0,4017	4,80% [-6,40%; 16,10%] p=0,4022	0,84 [0,54; 1,30] p=0,4405
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	74/207 (35,7%)	39,72 [28,16; NA]	68/218 (31,2%)	NA [23,72; NA]	1,24 [0,83; 1,86] p=0,3396	1,16 [0,88; 1,52] p=0,2906	4,90% [-4,20%; 14,10%] p=0,2920	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4488
Nicht-IgG	23/82 (28,0%)	NA [22,83; NA]	23/83 (27,7%)	NA [32,85; NA]	1,05 [0,53; 2,08] p=1,0000	1,04 [0,61; 1,77] p=0,8929	1,00% [-13,30%; 15,20%] p=0,8943	1,02 [0,56; 1,85] p=0,9573

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	28,16 [16,46; NA]	11/45 (24,4%)	NA [12,03; NA]	1,40 [0,53; 3,70] p=0,6566	1,32 [0,60; 2,90] p=0,4916	6,50% [-11,80%; 24,90%] p=0,4860	1,09 [0,45; 2,63] p=0,8527
Standardrisiko	88/261 (33,7%)	NA [38,64; NA]	81/257 (31,5%)	34,83 [27,30; NA]	1,11 [0,77; 1,60] p=0,6554	1,07 [0,83; 1,38] p=0,5895	2,20% [-5,90%; 10,40%] p=0,5898	0,84 [0,62; 1,15] p=0,2812
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	23/78 (29,5%)	NA [35,65; NA]	35/99 (35,4%)	30,98 [11,86; NA]	0,82 [0,43; 1,56] p=0,6545	0,87 [0,56; 1,36] p=0,5397	-4,60% [-19,50%; 10,20%] p=0,5414	0,72 [0,42; 1,25] p=0,2482
ECOG-PS ≥1	93/272 (34,2%)	39,72 [32,39; NA]	74/257 (28,8%)	NA [28,52; NA]	1,28 [0,89; 1,85] p=0,2087	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1772	5,50% [-2,50%; 13,50%] p=0,1800	0,99 [0,72; 1,35] p=0,9353
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	86/273 (31,5%)	NA [39,36; NA]	87/270 (32,2%)	34,83 [21,32; NA]	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9791	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9062	-0,50% [-8,40%; 7,50%] p=0,9071	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1518
Nicht EMA-Population	30/77 (39,0%)	38,64 [22,80; NA]	22/86 (25,6%)	NA [28,22; NA]	1,85 [0,96; 3,59] p=0,0925	1,54 [0,97; 2,45] p=0,0653	13,60% [-0,80%; 28,10%] p=0,0639	1,19 [0,68; 2,08] p=0,5436
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	110/350 (31,4%)	44,68 [38,47; NA]	97/356 (27,2%)	NA [28,09; NA]	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2565	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2238	4,20% [-2,50%; 10,90%] p=0,2227	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5988
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	48/160 (30,0%)	44,68 [36,73; NA]	36/167 (21,6%)	NA [34,83; NA]	1,62 [0,98; 2,70] p=0,0780	1,43 [0,98; 2,09] p=0,0594	9,20% [-0,30%; 18,70%] p=0,0576	1,13 [0,71; 1,78] p=0,6093

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	62/190 (32,6%)	NA [37,72; NA]	61/189 (32,3%)	28,09 [20,57; NA]	1,00 [0,64; 1,56] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9971	0,00% [-9,30%; 9,30%] p=0,9971	0,85 [0,59; 1,22] p=0,3843
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	82/246 (33,3%)	44,68 [38,27; NA]	66/249 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,94; 2,04] p=0,1203	1,26 [0,96; 1,65] p=0,0990	6,80% [-1,20%; 14,80%] p=0,0971	0,98 [0,71; 1,37] p=0,9217
≥75 Jahre	28/104 (26,9%)	NA [36,73; NA]	31/107 (29,0%)	28,52 [22,27; NA]	0,91 [0,50; 1,65] p=0,8697	0,93 [0,60; 1,44] p=0,7513	-2,00% [-14,10%; 10,20%] p=0,7510	0,80 [0,47; 1,35] p=0,4063
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	90/297 (30,3%)	44,68 [38,47; NA]	83/304 (27,3%)	NA [28,09; NA]	1,16 [0,81; 1,65] p=0,4676	1,11 [0,86; 1,43] p=0,4145	3,00% [-4,20%; 10,30%] p=0,4138	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5105
andere	20/53 (37,7%)	NA [11,34; NA]	14/52 (26,9%)	NA [17,15; NA]	2,14 [0,89; 5,14] p=0,1296	1,68 [0,91; 3,12] p=0,0847	16,20% [-1,90%; 34,20%] p=0,0799	1,41 [0,65; 3,04] p=0,3811
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	87/289 (30,1%)	44,68 [38,47; NA]	78/295 (26,4%)	NA [28,52; NA]	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3702	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3235	3,70% [-3,60%; 11,00%] p=0,3243	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6865
andere	23/61 (37,7%)	NA [17,22; NA]	19/61 (31,1%)	27,30 [17,15; NA]	1,37 [0,65; 2,89] p=0,5263	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4121	7,20% [-9,80%; 24,20%] p=0,4074	0,90 [0,47; 1,71] p=0,7468
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	62/200 (31,0%)	44,68 [38,47; NA]	50/211 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,96; 2,30] p=0,0974	1,33 [0,97; 1,82] p=0,0774	7,80% [-0,80%; 16,50%] p=0,0769	1,10 [0,75; 1,62] p=0,6118
≤60 ml/min	48/150 (32,0%)	39,72 [28,16; NA]	47/145 (32,4%)	27,43 [18,23; NA]	0,96 [0,58; 1,58] p=0,9608	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8597	-1,00% [-11,50%; 9,60%] p=0,8593	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2184

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	92/301 (30,6%)	44,68 [38,47; NA]	83/303 (27,4%)	NA [28,52; NA]	1,17 [0,82; 1,66] p=0,4417	1,12 [0,87; 1,44] p=0,3907	3,20% [-4,10%; 10,40%] p=0,3897	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4624
beeinträchtigt	17/46 (37,0%)	36,40 [8,31; NA]	14/52 (26,9%)	NA [9,40; NA]	1,65 [0,68; 4,00] p=0,3792	1,40 [0,78; 2,50] p=0,2737	10,80% [-8,10%; 29,70%] p=0,2627	1,07 [0,49; 2,33] p=0,8698
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	19/69 (27,5%)	44,68 [38,51; NA]	18/67 (26,9%)	NA [28,09; NA]	0,96 [0,44; 2,08] p=1,0000	0,97 [0,55; 1,70] p=0,9119	-0,90% [-15,90%; 14,20%] p=0,9114	0,70 [0,35; 1,41] p=0,3229
Stadium II	48/139 (34,5%)	38,47 [28,09; NA]	45/160 (28,1%)	NA [22,27; NA]	1,38 [0,84; 2,27] p=0,2478	1,25 [0,89; 1,77] p=0,2003	6,90% [-3,70%; 17,60%] p=0,2010	1,04 [0,69; 1,59] p=0,8444
Stadium III	43/142 (30,3%)	NA [29,93; NA]	34/129 (26,4%)	NA [23,29; NA]	1,22 [0,71; 2,09] p=0,5648	1,15 [0,78; 1,69] p=0,4769	3,90% [-6,80%; 14,70%] p=0,4704	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3891
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	68/207 (32,9%)	44,68 [37,72; NA]	61/218 (28,0%)	NA [27,30; NA]	1,30 [0,86; 1,98] p=0,2535	1,20 [0,90; 1,60] p=0,2128	5,70% [-3,20%; 14,50%] p=0,2098	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7388
Nicht-IgG	25/82 (30,5%)	NA [28,09; NA]	20/83 (24,1%)	NA [23,29; NA]	1,29 [0,63; 2,61] p=0,6024	1,20 [0,72; 2,01] p=0,4836	4,90% [-8,90%; 18,70%] p=0,4852	1,06 [0,57; 1,99] p=0,8492
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	18/53 (34,0%)	28,16 [9,96; NA]	10/45 (22,2%)	NA [18,23; NA]	1,56 [0,58; 4,20] p=0,5268	1,36 [0,67; 2,75] p=0,3800	8,10% [-9,70%; 25,90%] p=0,3736	1,11 [0,46; 2,67] p=0,8211
Standardrisiko	84/261 (32,2%)	NA [38,27; NA]	71/257 (27,6%)	NA [28,09; NA]	1,22 [0,84; 1,79] p=0,3504	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3034	4,20% [-3,70%; 12,00%] p=0,2997	0,93 [0,67; 1,28] p=0,6377

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	14/78 (17,9%)	NA [NA; NA]	20/99 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,41; 1,89] p=0,8859	0,90 [0,48; 1,66] p=0,7280	-2,20% [-14,60%; 10,30%] p=0,7329	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3701
ECOG-PS \geq 1	96/272 (35,3%)	38,47 [32,39; NA]	77/257 (30,0%)	34,83 [27,30; NA]	1,30 [0,90; 1,89] p=0,1920	1,19 [0,93; 1,52] p=0,1626	5,70% [-2,20%; 13,70%] p=0,1587	1,01 [0,74; 1,37] p=0,9629
Diarrhoe Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	80/273 (29,3%)	NA [38,47; NA]	79/270 (29,3%)	34,83 [23,59; NA]	1,00 [0,69; 1,45] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9963	0,00% [-7,70%; 7,60%] p=0,9963	0,82 [0,59; 1,12] p=0,2097
Nicht EMA-Population	30/77 (39,0%)	44,68 [28,16; NA]	18/86 (20,9%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,20; 4,80] p=0,0208	1,85 [1,13; 3,02] p=0,0134	17,90% [4,00%; 31,80%] p=0,0115	1,45 [0,80; 2,62] p=0,2231
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	121/350 (34,6%)	43,99 [31,57; NA]	115/356 (32,3%)	32,85 [23,75; NA]	1,10 [0,81; 1,51] p=0,5924	1,07 [0,87; 1,31] p=0,5388	2,20% [-4,70%; 9,10%] p=0,5365	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2519
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	49/160 (30,6%)	43,99 [30,23; NA]	46/167 (27,5%)	34,83 [28,52; NA]	1,13 [0,70; 1,82] p=0,7167	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6286	2,50% [-7,50%; 12,40%] p=0,6278	0,92 [0,61; 1,39] p=0,6825
weiblich	72/190 (37,9%)	39,39 [25,53; NA]	69/189 (36,5%)	22,27 [12,19; NA]	1,04 [0,69; 1,59] p=0,9222	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8387	1,00% [-8,80%; 10,80%] p=0,8381	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2315
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	78/246 (31,7%)	NA [39,72; NA]	79/249 (31,7%)	NA [23,75; NA]	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,29] p=0,9871	-0,10% [-8,20%; 8,10%] p=0,9870	0,81 [0,59; 1,12] p=0,2015

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	43/104 (41,3%)	28,35 [13,44; 39,39]	36/107 (33,6%)	27,53 [18,46; 40,44]	1,38 [0,79; 2,42] p=0,3291	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2648	7,50% [-5,50%; 20,50%] p=0,2601	0,96 [0,61; 1,52] p=0,8687
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	110/297 (37,0%)	39,39 [26,09; NA]	102/304 (33,6%)	30,98 [22,27; NA]	1,18 [0,84; 1,65] p=0,3784	1,11 [0,90; 1,38] p=0,3343	3,80% [-3,90%; 11,40%] p=0,3321	0,93 [0,70; 1,22] p=0,5932
andere	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [11,20; NA]	0,64 [0,24; 1,74] p=0,5427	0,72 [0,35; 1,50] p=0,3954	-7,10% [-23,00%; 8,80%] p=0,3812	0,52 [0,21; 1,24] p=0,1388
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	104/289 (36,0%)	39,72 [25,53; NA]	100/295 (33,9%)	30,98 [21,88; NA]	1,09 [0,78; 1,53] p=0,6787	1,06 [0,85; 1,32] p=0,6168	2,00% [-5,80%; 9,70%] p=0,6155	0,88 [0,67; 1,17] p=0,3883
andere	17/61 (27,9%)	NA [39,39; NA]	15/61 (24,6%)	NA [27,30; NA]	1,11 [0,48; 2,55] p=0,9771	1,07 [0,60; 1,92] p=0,8125	1,90% [-13,40%; 17,10%] p=0,8092	0,70 [0,34; 1,45] p=0,3321
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	72/200 (36,0%)	NA [25,53; NA]	72/211 (34,1%)	28,52 [20,76; NA]	1,04 [0,69; 1,57] p=0,9231	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8417	0,90% [-8,40%; 10,30%] p=0,8417	0,80 [0,57; 1,13] p=0,1981
≤60 ml/min	49/150 (32,7%)	43,99 [30,23; NA]	43/145 (29,7%)	40,44 [21,88; NA]	1,18 [0,71; 1,95] p=0,6105	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5241	3,40% [-7,10%; 14,00%] p=0,5237	0,83 [0,54; 1,28] p=0,3976
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	102/301 (33,9%)	43,99 [32,39; NA]	96/303 (31,7%)	34,83 [25,10; NA]	1,10 [0,78; 1,54] p=0,6633	1,06 [0,85; 1,33] p=0,6020	2,00% [-5,50%; 9,50%] p=0,6000	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4053
beeinträchtigt	19/46 (41,3%)	22,21 [8,31; NA]	19/52 (36,5%)	20,66 [9,00; 40,44]	1,29 [0,54; 3,08] p=0,7257	1,15 [0,71; 1,88] p=0,5738	5,70% [-13,50%; 24,80%] p=0,5604	0,93 [0,47; 1,85] p=0,8410

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	23/69 (33,3%)	NA [27,70; NA]	22/67 (32,8%)	34,23 [25,10; NA]	1,04 [0,49; 2,19] p=1,0000	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9157	0,90% [-14,80%; 16,50%] p=0,9146	0,91 [0,50; 1,64] p=0,7421
Stadium II	47/139 (33,8%)	43,99 [26,09; NA]	50/160 (31,3%)	32,85 [18,46; NA]	1,22 [0,75; 2,00] p=0,4972	1,15 [0,82; 1,62] p=0,4223	4,40% [-6,30%; 15,20%] p=0,4206	1,01 [0,67; 1,55] p=0,9471
Stadium III	51/142 (35,9%)	39,39 [23,10; NA]	43/129 (33,3%)	27,53 [11,30; NA]	1,18 [0,71; 1,97] p=0,6052	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5192	3,80% [-7,60%; 15,20%] p=0,5133	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1898
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	78/207 (37,7%)	39,72 [28,16; NA]	80/218 (36,7%)	23,75 [16,56; NA]	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9848	1,02 [0,79; 1,30] p=0,9049	0,60% [-8,70%; 9,80%] p=0,9046	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1093
Nicht-IgG	28/82 (34,1%)	NA [13,44; NA]	27/83 (32,5%)	34,83 [14,85; NA]	0,99 [0,51; 1,92] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,58] p=0,9858	-0,10% [-15,00%; 14,70%] p=0,9857	0,95 [0,54; 1,68] p=0,8675
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	28,16 [12,26; NA]	11/45 (24,4%)	NA [23,75; NA]	1,28 [0,52; 3,17] p=0,7626	1,21 [0,59; 2,51] p=0,5913	5,30% [-14,10%; 24,70%] p=0,5935	1,13 [0,47; 2,67] p=0,7862
Standardrisiko	91/261 (34,9%)	NA [33,05; NA]	87/257 (33,9%)	32,85 [21,88; NA]	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8985	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8260	0,90% [-7,20%; 9,10%] p=0,8245	0,81 [0,60; 1,09] p=0,1609
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	18/78 (23,1%)	NA [NA; NA]	26/99 (26,3%)	34,23 [25,10; NA]	0,81 [0,39; 1,69] p=0,7106	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5763	-3,80% [-16,80%; 9,20%] p=0,5703	0,50 [0,25; 1,00] p=0,0486
ECOG-PS ≥1	103/272 (37,9%)	39,39 [23,10; NA]	89/257 (34,6%)	27,53 [20,66; NA]	1,17 [0,82; 1,68] p=0,4388	1,11 [0,88; 1,39] p=0,3872	3,60% [-4,50%; 11,80%] p=0,3832	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6812

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	92/273 (33,7%)	43,99 [30,23; NA]	84/270 (31,1%)	34,23 [23,75; NA]	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5971	1,08 [0,85; 1,37] p=0,5353	2,50% [-5,30%; 10,30%] p=0,5331	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3976
Nicht EMA-Population	29/77 (37,7%)	NA [20,99; NA]	31/86 (36,0%)	25,10 [14,85; NA]	1,08 [0,57; 2,04] p=0,9413	1,05 [0,70; 1,57] p=0,8149	1,80% [-13,10%; 16,70%] p=0,8135	0,87 [0,52; 1,46] p=0,6002

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen

Anhang 4-J Tabelle 4-37: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Verbesserung um ≥ MCID 10 Punkte* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	226/350 (64,6%)	5,68 [5,55; 6,57]	199/356 (55,9%)	5,91 [5,65; 7,52]	1,44 [1,06; 1,94] p=0,0225	1,15 [1,02; 1,30] p=0,0184	8,60% [1,40%; 15,80%] p=0,0188	1,08 [0,89; 1,32] p=0,4183
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	97/160 (60,6%)	5,58 [3,42; 6,57]	84/167 (50,3%)	8,35 [5,75; 11,27]	1,59 [1,02; 2,50] p=0,0551	1,22 [1,01; 1,48] p=0,0427	11,00% [0,50%; 21,60%] p=0,0408	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3050
weiblich	129/190 (67,9%)	5,82 [5,55; 7,46]	115/189 (60,8%)	5,72 [5,55; 6,24]	1,32 [0,87; 2,00] p=0,2287	1,11 [0,95; 1,29] p=0,1903	6,50% [-3,30%; 16,30%] p=0,1958	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9141

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	171/246 (69,5%)	5,58 [3,58; 6,24]	146/249 (58,6%)	5,82 [5,65; 8,35]	1,61 [1,11; 2,33] p=0,0156	1,18 [1,04; 1,35] p=0,0122	10,80% [2,40%; 19,20%] p=0,0115	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2327
≥75 Jahre	55/104 (52,9%)	7,10 [4,40; 12,58]	53/107 (49,5%)	6,24 [4,21; 9,72]	1,14 [0,67; 1,93] p=0,7123	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6129	3,50% [-10,30%; 17,30%] p=0,6215	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6455
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	189/297 (63,6%)	5,82 [5,55; 6,96]	173/304 (56,9%)	5,82 [5,62; 7,26]	1,33 [0,95; 1,84] p=0,1088	1,12 [0,98; 1,27] p=0,0917	6,70% [-1,10%; 14,40%] p=0,0935	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7072
andere	37/53 (69,8%)	4,30 [2,89; 7,10]	26/52 (50,0%)	6,31 [5,58; 12,88]	2,26 [0,98; 5,18] p=0,0733	1,40 [0,98; 1,99] p=0,0467	19,20% [0,20%; 38,30%] p=0,0481	1,25 [0,72; 2,18] p=0,4219
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	182/289 (63,0%)	5,75 [5,55; 6,96]	171/295 (58,0%)	5,82 [5,58; 7,16]	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2820	1,08 [0,95; 1,23] p=0,2459	4,70% [-3,20%; 12,50%] p=0,2473	1,03 [0,83; 1,27] p=0,8031
andere	44/61 (72,1%)	5,55 [2,96; 8,38]	28/61 (45,9%)	11,11 [5,65; 18,92]	2,89 [1,36; 6,11] p=0,0062	1,56 [1,13; 2,16] p=0,0038	25,60% [8,50%; 42,80%] p=0,0034	1,55 [0,94; 2,55] p=0,0882
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	135/200 (67,5%)	5,55 [3,55; 6,24]	121/211 (57,3%)	6,14 [5,65; 9,00]	1,59 [1,06; 2,39] p=0,0316	1,19 [1,02; 1,38] p=0,0247	10,90% [1,50%; 20,20%] p=0,0231	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1784
≤60 ml/min	91/150 (60,7%)	6,77 [5,55; 9,07]	78/145 (53,8%)	5,75 [4,47; 7,26]	1,24 [0,78; 1,97] p=0,4247	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3593	5,30% [-6,10%; 16,70%] p=0,3639	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8704
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	192/301 (63,8%)	5,65 [5,49; 6,60]	175/303 (57,8%)	5,82 [5,62; 7,52]	1,28 [0,92; 1,77] p=0,1629	1,10 [0,97; 1,25] p=0,1394	5,80% [-1,90%; 13,60%] p=0,1414	1,03 [0,83; 1,27] p=0,7904

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	33/46 (71,7%)	5,75 [2,86; 8,38]	24/52 (46,2%)	6,50 [5,55; 11,76]	2,99 [1,14; 7,81] p=0,0391	1,43 [1,05; 1,94] p=0,0228	21,40% [3,40%; 39,30%] p=0,0194	1,83 [1,02; 3,31] p=0,0443
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	43/69 (62,3%)	5,68 [3,55; 11,17]	35/67 (52,2%)	9,96 [5,62; 36,27]	1,39 [0,70; 2,78] p=0,4441	1,16 [0,85; 1,56] p=0,3483	8,10% [-8,80%; 25,00%] p=0,3453	1,26 [0,79; 2,02] p=0,3370
Stadium II	87/139 (62,6%)	5,75 [3,78; 7,06]	99/160 (61,9%)	5,75 [5,13; 6,31]	1,05 [0,65; 1,69] p=0,9360	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8399	1,10% [-9,90%; 12,20%] p=0,8396	0,86 [0,63; 1,16] p=0,3189
Stadium III	96/142 (67,6%)	5,57 [3,09; 6,96]	65/129 (50,4%)	6,74 [5,42; 11,17]	2,08 [1,27; 3,40] p=0,0046	1,35 [1,10; 1,67] p=0,0032	17,60% [5,90%; 29,30%] p=0,0032	1,30 [0,94; 1,81] p=0,1128
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	138/207 (66,7%)	5,68 [4,24; 6,96]	121/218 (55,5%)	5,88 [5,58; 8,35]	1,61 [1,08; 2,40] p=0,0254	1,20 [1,03; 1,39] p=0,0197	10,90% [1,80%; 20,10%] p=0,0193	1,14 [0,89; 1,48] p=0,3025
Nicht-IgG	50/82 (61,0%)	5,75 [3,42; 9,36]	44/83 (53,0%)	9,00 [5,78; 11,79]	1,27 [0,66; 2,46] p=0,5791	1,10 [0,85; 1,43] p=0,4723	5,50% [-9,40%; 20,40%] p=0,4674	1,32 [0,84; 2,07] p=0,2236
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	28/53 (52,8%)	4,22 [2,86; 9,07]	26/45 (57,8%)	6,04 [3,06; 9,00]	0,87 [0,37; 2,09] p=0,9324	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7651	-3,10% [-23,40%; 17,10%] p=0,7617	1,10 [0,58; 2,09] p=0,7631
Standardrisiko	175/261 (67,0%)	5,82 [5,55; 7,06]	146/257 (56,8%)	5,78 [5,62; 6,96]	1,49 [1,04; 2,14] p=0,0342	1,16 [1,02; 1,33] p=0,0273	9,30% [1,00%; 17,70%] p=0,0277	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8315
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	41/78 (52,6%)	6,24 [3,35; 21,75]	48/99 (48,5%)	11,11 [6,93; 18,66]	1,06 [0,55; 2,04] p=0,9832	1,03 [0,78; 1,35] p=0,8541	1,40% [-13,30%; 16,10%] p=0,8520	1,08 [0,67; 1,74] p=0,7477
ECOG-PS ≥1	185/272 (68,0%)	5,65 [4,24; 6,34]	151/257 (58,8%)	5,65 [5,13; 6,24]	1,48 [1,03; 2,11] p=0,0379	1,15 [1,01; 1,32] p=0,0304	9,10% [0,80%; 17,30%] p=0,0314	1,03 [0,83; 1,29] p=0,7615

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	170/273 (62,3%)	5,75 [5,49; 6,96]	153/270 (56,7%)	5,78 [5,58; 6,57]	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2498	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2156	5,20% [-3,10%; 13,40%] p=0,2198	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8043
Nicht EMA-Population	56/77 (72,7%)	5,55 [2,99; 7,06]	46/86 (53,5%)	9,66 [5,75; 16,13]	2,33 [1,21; 4,51] p=0,0155	1,37 [1,07; 1,74] p=0,0104	19,50% [5,00%; 34,10%] p=0,0085	1,71 [1,12; 2,60] p=0,0122
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	204/350 (58,3%)	5,65 [4,86; 6,14]	176/356 (49,4%)	6,90 [5,82; 9,04]	1,42 [1,05; 1,91] p=0,0248	1,17 [1,02; 1,35] p=0,0205	8,70% [1,40%; 16,00%] p=0,0202	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1805
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	86/160 (53,8%)	5,78 [4,21; 8,57]	75/167 (44,9%)	8,57 [5,88; 14,46]	1,41 [0,91; 2,18] p=0,1492	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1209	8,70% [-2,20%; 19,60%] p=0,1195	1,16 [0,84; 1,58] p=0,3722
weiblich	118/190 (62,1%)	5,58 [3,35; 5,85]	101/189 (53,4%)	6,01 [5,55; 8,54]	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1550	1,14 [0,96; 1,36] p=0,1271	7,70% [-2,20%; 17,60%] p=0,1255	1,14 [0,87; 1,50] p=0,3523
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	154/246 (62,6%)	5,58 [3,42; 5,78]	129/249 (51,8%)	6,24 [5,75; 8,57]	1,55 [1,08; 2,21] p=0,0209	1,21 [1,03; 1,41] p=0,0165	10,70% [2,00%; 19,30%] p=0,0161	1,20 [0,95; 1,52] p=0,1287
≥75 Jahre	50/104 (48,1%)	9,40 [5,58; 17,22]	47/107 (43,9%)	8,57 [5,85; 19,68]	1,17 [0,69; 2,01] p=0,6566	1,09 [0,81; 1,46] p=0,5618	4,00% [-9,60%; 17,60%] p=0,5609	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9579
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	171/297 (57,6%)	5,68 [4,40; 6,28]	157/304 (51,6%)	6,34 [5,82; 8,54]	1,28 [0,92; 1,76] p=0,1647	1,11 [0,96; 1,29] p=0,1414	5,90% [-2,00%; 13,90%] p=0,1410	1,09 [0,88; 1,36] p=0,4229

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	33/53 (62,3%)	5,62 [2,89; 11,07]	19/52 (36,5%)	11,86 [3,94; NA]	2,65 [1,16; 6,07] p=0,0330	1,62 [1,07; 2,46] p=0,0206	23,60% [4,50%; 42,80%] p=0,0156	1,31 [0,72; 2,38] p=0,3734
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	167/289 (57,8%)	5,65 [4,17; 6,14]	155/295 (52,5%)	6,28 [5,78; 8,38]	1,24 [0,89; 1,72] p=0,2298	1,10 [0,95; 1,27] p=0,1994	5,30% [-2,80%; 13,30%] p=0,1992	1,10 [0,88; 1,37] p=0,4066
andere	37/61 (60,7%)	5,62 [3,06; 11,17]	21/61 (34,4%)	NA [5,62; NA]	2,85 [1,36; 5,97] p=0,0085	1,73 [1,17; 2,56] p=0,0053	25,70% [8,40%; 42,90%] p=0,0036	1,53 [0,89; 2,62] p=0,1257
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	124/200 (62,0%)	5,58 [3,55; 6,28]	108/211 (51,2%)	6,93 [5,85; 11,07]	1,56 [1,05; 2,31] p=0,0332	1,21 [1,02; 1,43] p=0,0261	11,00% [1,30%; 20,70%] p=0,0255	1,24 [0,95; 1,61] p=0,1169
≤60 ml/min	80/150 (53,3%)	5,78 [3,42; 9,17]	68/145 (46,9%)	6,24 [4,21; 11,24]	1,22 [0,77; 1,96] p=0,4730	1,10 [0,88; 1,38] p=0,4039	4,90% [-6,40%; 16,20%] p=0,3991	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8178
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	177/301 (58,8%)	5,65 [4,40; 6,28]	155/303 (51,2%)	6,74 [5,82; 9,04]	1,34 [0,97; 1,85] p=0,0850	1,14 [0,99; 1,32] p=0,0715	7,30% [-0,60%; 15,30%] p=0,0715	1,14 [0,91; 1,42] p=0,2480
beeinträchtigt	26/46 (56,5%)	5,80 [2,92; 9,59]	21/52 (40,4%)	6,93 [2,89; NA]	2,00 [0,83; 4,83] p=0,2002	1,37 [0,91; 2,07] p=0,1371	15,20% [-3,90%; 34,20%] p=0,1181	1,09 [0,59; 2,01] p=0,7914
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	43/69 (62,3%)	5,65 [3,55; 11,76]	25/67 (37,3%)	36,27 [8,57; NA]	2,83 [1,40; 5,72] p=0,0056	1,69 [1,17; 2,42] p=0,0035	25,70% [9,20%; 42,30%] p=0,0024	1,84 [1,11; 3,06] p=0,0178
Stadium II	75/139 (54,0%)	5,75 [4,21; 9,96]	86/160 (53,8%)	5,91 [5,62; 8,38]	1,00 [0,63; 1,58] p=1,0000	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9977	0,00% [-11,50%; 11,50%] p=0,9977	0,97 [0,70; 1,33] p=0,8316
Stadium III	86/142 (60,6%)	5,55 [3,06; 6,28]	65/129 (50,4%)	5,85 [4,07; 8,57]	1,51 [0,92; 2,47] p=0,1327	1,19 [0,96; 1,49] p=0,1039	9,80% [-1,90%; 21,50%] p=0,1023	1,08 [0,77; 1,51] p=0,6522

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	119/207 (57,5%)	5,82 [5,55; 8,57]	102/218 (46,8%)	8,31 [5,82; 11,24]	1,50 [1,02; 2,21] p=0,0516	1,21 [1,01; 1,45] p=0,0411	9,90% [0,50%; 19,40%] p=0,0400	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3221
Nicht-IgG	46/82 (56,1%)	5,62 [3,42; 9,96]	36/83 (43,4%)	9,04 [5,85; NA]	1,38 [0,74; 2,59] p=0,3890	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3077	8,00% [-7,50%; 23,60%] p=0,3124	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4306
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	32/53 (60,4%)	3,38 [2,83; 5,75]	23/45 (51,1%)	6,01 [3,06; 11,53]	1,19 [0,51; 2,79] p=0,8472	1,08 [0,73; 1,61] p=0,6857	4,40% [-16,40%; 25,10%] p=0,6807	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1832
Standardrisiko	153/261 (58,6%)	5,75 [5,58; 7,26]	128/257 (49,8%)	6,24 [5,75; 8,54]	1,38 [0,97; 1,96] p=0,0885	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0733	7,80% [-0,70%; 16,30%] p=0,0724	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8198
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	37/78 (47,4%)	11,17 [5,58; NA]	37/99 (37,4%)	19,68 [8,57; NA]	1,47 [0,78; 2,78] p=0,3024	1,24 [0,88; 1,76] p=0,2346	9,30% [-5,80%; 24,40%] p=0,2293	1,31 [0,80; 2,16] p=0,2847
ECOG-PS ≥1	167/272 (61,4%)	5,58 [3,48; 8,85]	139/257 (54,1%)	5,85 [5,45; 6,74]	1,33 [0,94; 1,89] p=0,1193	1,13 [0,97; 1,31] p=0,1000	7,10% [-1,40%; 15,60%] p=0,1011	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6782
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	158/273 (57,9%)	5,58 [3,48; 8,88]	134/270 (49,6%)	6,28 [5,78; 8,54]	1,37 [0,98; 1,93] p=0,0845	1,15 [0,99; 1,35] p=0,0703	7,70% [-0,60%; 16,00%] p=0,0686	1,13 [0,90; 1,43] p=0,2913
Nicht EMA-Population	46/77 (59,7%)	6,96 [5,52; 11,89]	42/86 (48,8%)	11,07 [5,78; 36,27]	1,49 [0,83; 2,67] p=0,2182	1,23 [0,91; 1,66] p=0,1668	11,00% [-5,20%; 27,10%] p=0,1824	1,16 [0,75; 1,79] p=0,4980

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	199/350 (56,9%)	5,58 [3,55; 6,96]	178/356 (50,0%)	6,93 [5,72; 10,35]	1,31 [0,97; 1,77] p=0,0867	1,13 [0,99; 1,30] p=0,0740	6,70% [-0,60%; 14,10%] p=0,0722	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4807
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	82/160 (51,2%)	5,82 [3,06; 11,07]	70/167 (41,9%)	11,53 [5,68; NA]	1,47 [0,95; 2,29] p=0,1088	1,23 [0,97; 1,56] p=0,0871	9,60% [-1,20%; 20,40%] p=0,0826	1,21 [0,87; 1,68] p=0,2497
weiblich	117/190 (61,6%)	5,58 [3,19; 7,88]	108/189 (57,1%)	6,24 [4,67; 8,57]	1,18 [0,78; 1,79] p=0,5066	1,07 [0,90; 1,26] p=0,4417	3,90% [-6,00%; 13,70%] p=0,4411	0,98 [0,75; 1,28] p=0,8710
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	141/246 (57,3%)	5,58 [3,35; 6,96]	132/249 (53,0%)	6,28 [5,58; 9,20]	1,19 [0,83; 1,69] p=0,3974	1,08 [0,92; 1,26] p=0,3493	4,20% [-4,50%; 12,90%] p=0,3466	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9690
≥75 Jahre	58/104 (55,8%)	5,75 [3,09; 8,54]	46/107 (43,0%)	9,46 [5,13; 12,29]	1,65 [0,96; 2,84] p=0,0910	1,29 [0,98; 1,71] p=0,0685	12,70% [-0,80%; 26,20%] p=0,0651	1,30 [0,87; 1,93] p=0,1953
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	172/297 (57,9%)	5,58 [3,19; 6,34]	157/304 (51,6%)	6,90 [5,58; 9,20]	1,29 [0,93; 1,78] p=0,1449	1,12 [0,97; 1,30] p=0,1240	6,30% [-1,70%; 14,20%] p=0,1219	1,08 [0,87; 1,34] p=0,4802
andere	27/53 (50,9%)	8,35 [2,96; NA]	21/52 (40,4%)	11,11 [5,58; NA]	1,51 [0,68; 3,36] p=0,4243	1,26 [0,79; 2,02] p=0,3181	10,10% [-9,50%; 29,70%] p=0,3132	0,96 [0,51; 1,80] p=0,9027
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	167/289 (57,8%)	5,55 [3,19; 6,34]	155/295 (52,5%)	6,37 [5,55; 9,04]	1,23 [0,89; 1,71] p=0,2489	1,10 [0,95; 1,27] p=0,2169	5,10% [-3,00%; 13,20%] p=0,2142	1,06 [0,85; 1,32] p=0,6129

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	32/61 (52,5%)	8,41 [3,09; NA]	23/61 (37,7%)	29,11 [5,65; NA]	1,83 [0,89; 3,77] p=0,1507	1,40 [0,93; 2,11] p=0,1076	14,90% [-2,70%; 32,50%] p=0,0966	1,22 [0,70; 2,11] p=0,4771
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	119/200 (59,5%)	4,76 [3,09; 6,28]	102/211 (48,3%)	9,72 [6,31; 12,65]	1,59 [1,07; 2,35] p=0,0288	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0226	11,30% [1,70%; 21,00%] p=0,0208	1,28 [0,98; 1,68] p=0,0723
≤60 ml/min	80/150 (53,3%)	6,44 [3,32; 9,00]	76/145 (52,4%)	5,58 [3,35; 7,16]	1,01 [0,63; 1,61] p=1,0000	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9641	0,30% [-11,10%; 11,60%] p=0,9637	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3822
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	173/301 (57,5%)	5,62 [3,55; 8,28]	155/303 (51,2%)	7,16 [5,72; 11,20]	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1703	1,11 [0,96; 1,29] p=0,1466	5,90% [-2,00%; 13,80%] p=0,1443	1,08 [0,87; 1,34] p=0,4963
beeinträchtigt	26/46 (56,5%)	5,55 [2,92; 7,88]	23/52 (44,2%)	6,50 [3,15; 19,12]	1,39 [0,59; 3,27] p=0,5977	1,16 [0,79; 1,72] p=0,4620	7,60% [-12,00%; 27,10%] p=0,4477	0,89 [0,48; 1,62] p=0,6949
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	41/69 (59,4%)	6,28 [2,99; 21,72]	31/67 (46,3%)	19,81 [5,72; NA]	1,74 [0,87; 3,45] p=0,1613	1,30 [0,94; 1,80] p=0,1172	13,80% [-3,20%; 30,80%] p=0,1107	1,26 [0,78; 2,02] p=0,3482
Stadium II	76/139 (54,7%)	4,21 [3,06; 7,88]	79/160 (49,4%)	7,13 [4,40; 11,79]	1,21 [0,76; 1,91] p=0,4835	1,10 [0,88; 1,37] p=0,4135	4,80% [-6,70%; 16,30%] p=0,4171	1,14 [0,82; 1,57] p=0,4434
Stadium III	82/142 (57,7%)	5,82 [3,12; 8,31]	68/129 (52,7%)	5,85 [4,21; 7,26]	1,25 [0,76; 2,03] p=0,4535	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3830	5,30% [-6,50%; 17,10%] p=0,3790	0,90 [0,64; 1,25] p=0,5173
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	120/207 (58,0%)	5,58 [3,12; 7,88]	104/218 (47,7%)	8,31 [5,65; 11,53]	1,50 [1,01; 2,21] p=0,0550	1,20 [1,01; 1,44] p=0,0439	9,80% [0,40%; 19,20%] p=0,0420	1,12 [0,86; 1,46] p=0,4122
Nicht-IgG	45/82 (54,9%)	5,82 [3,09; 11,83]	40/83 (48,2%)	11,37 [6,28; 14,16]	1,13 [0,60; 2,13] p=0,8339	1,06 [0,78; 1,45] p=0,7137	2,90% [-12,50%; 18,30%] p=0,7102	1,09 [0,69; 1,74] p=0,7122

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	3,09 [2,83; 5,85]	23/45 (51,1%)	5,58 [3,22; 11,53]	0,98 [0,42; 2,31] p=1,0000	0,99 [0,65; 1,52] p=0,9719	-0,40% [-21,10%; 20,30%] p=0,9716	1,33 [0,70; 2,53] p=0,3865
Standardrisiko	147/261 (56,3%)	6,34 [5,52; 8,54]	130/257 (50,6%)	6,74 [5,58; 11,11]	1,22 [0,86; 1,74] p=0,3073	1,09 [0,93; 1,28] p=0,2675	4,80% [-3,60%; 13,30%] p=0,2634	0,94 [0,74; 1,20] p=0,6312
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	33/78 (42,3%)	19,94 [5,82; NA]	31/99 (31,3%)	NA [14,16; NA]	1,60 [0,85; 3,03] p=0,1973	1,35 [0,91; 2,02] p=0,1480	11,20% [-3,80%; 26,30%] p=0,1439	1,38 [0,81; 2,34] p=0,2355
ECOG-PS ≥1	166/272 (61,0%)	4,24 [3,06; 5,82]	147/257 (57,2%)	5,58 [3,58; 6,28]	1,19 [0,84; 1,69] p=0,3723	1,07 [0,93; 1,24] p=0,3272	4,20% [-4,20%; 12,60%] p=0,3253	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9685
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	162/273 (59,3%)	5,52 [3,19; 5,85]	139/270 (51,5%)	5,91 [4,47; 8,57]	1,36 [0,97; 1,91] p=0,0944	1,15 [0,98; 1,33] p=0,0789	7,50% [-0,80%; 15,80%] p=0,0767	1,11 [0,88; 1,40] p=0,3768
Nicht EMA-Population	37/77 (48,1%)	11,99 [3,09; NA]	39/86 (45,3%)	11,79 [6,74; NA]	1,11 [0,61; 2,02] p=0,8569	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7376	2,70% [-13,10%; 18,40%] p=0,7401	0,97 [0,62; 1,54] p=0,9112
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	175/350 (50,0%)	7,13 [5,72; 11,11]	177/356 (49,7%)	7,26 [6,14; 9,27]	1,01 [0,75; 1,36] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9495	0,20% [-7,10%; 7,60%] p=0,9496	0,90 [0,73; 1,12] p=0,3498
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	69/160 (43,1%)	11,11 [5,75; NA]	74/167 (44,3%)	9,17 [6,93; 12,03]	0,96 [0,62; 1,49] p=0,9409	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8520	-1,00% [-11,80%; 9,70%] p=0,8515	0,89 [0,64; 1,25] p=0,4999

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	106/190 (55,8%)	6,11 [4,89; 9,10]	103/189 (54,5%)	6,24 [4,27; 8,54]	1,05 [0,70; 1,57] p=0,9091	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8272	1,10% [-9,00%; 11,20%] p=0,8284	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4136
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	135/246 (54,9%)	5,78 [4,89; 9,10]	130/249 (52,2%)	6,96 [5,78; 9,10]	1,11 [0,78; 1,58] p=0,6260	1,05 [0,89; 1,24] p=0,5638	2,60% [-6,20%; 11,40%] p=0,5648	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7258
\geq 75 Jahre	40/104 (38,5%)	22,64 [6,11; NA]	47/107 (43,9%)	8,54 [5,55; 19,09]	0,81 [0,47; 1,39] p=0,5259	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4402	-5,30% [-18,60%; 8,00%] p=0,4378	0,76 [0,49; 1,16] p=0,2039
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	149/297 (50,2%)	7,66 [5,75; 11,11]	149/304 (49,0%)	8,35 [6,24; 9,96]	1,03 [0,75; 1,42] p=0,9120	1,02 [0,87; 1,19] p=0,8468	0,80% [-7,20%; 8,70%] p=0,8478	0,94 [0,74; 1,18] p=0,5888
andere	26/53 (49,1%)	5,82 [2,99; NA]	28/52 (53,8%)	5,91 [2,89; 11,20]	0,83 [0,37; 1,86] p=0,8129	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6617	-4,40% [-24,10%; 15,20%] p=0,6577	0,65 [0,36; 1,16] p=0,1425
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	145/289 (50,2%)	6,96 [5,58; 9,27]	146/295 (49,5%)	7,26 [6,14; 9,96]	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9772	1,01 [0,86; 1,18] p=0,9108	0,50% [-7,60%; 8,50%] p=0,9107	0,95 [0,76; 1,20] p=0,6822
andere	30/61 (49,2%)	18,10 [5,62; NA]	31/61 (50,8%)	7,52 [2,96; 11,83]	0,95 [0,46; 1,93] p=1,0000	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8774	-1,40% [-19,20%; 16,40%] p=0,8774	0,69 [0,40; 1,17] p=0,1636
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	103/200 (51,5%)	6,96 [5,55; 11,83]	110/211 (52,1%)	6,96 [5,62; 9,72]	0,97 [0,66; 1,44] p=0,9727	0,99 [0,82; 1,19] p=0,8937	-0,70% [-10,40%; 9,10%] p=0,8937	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5251
\leq 60 ml/min	72/150 (48,0%)	8,74 [5,68; 22,64]	67/145 (46,2%)	8,44 [5,82; 11,79]	1,02 [0,64; 1,62] p=1,0000	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9299	0,50% [-10,90%; 11,90%] p=0,9299	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5593

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	150/301 (49,8%)	8,31 [5,75; 12,45]	159/303 (52,5%)	6,96 [5,82; 9,04]	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5607	0,95 [0,81; 1,11] p=0,5075	-2,70% [-10,70%; 5,30%] p=0,5078	0,85 [0,68; 1,07] p=0,1605
beeinträchtigt	25/46 (54,3%)	5,57 [2,89; 11,83]	18/52 (34,6%)	9,96 [5,62; NA]	1,87 [0,75; 4,68] p=0,2756	1,32 [0,87; 2,00] p=0,1891	12,40% [-5,90%; 30,80%] p=0,1833	1,08 [0,55; 2,10] p=0,8267
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	37/69 (53,6%)	6,34 [2,89; NA]	38/67 (56,7%)	8,48 [3,75; 11,76]	0,85 [0,43; 1,65] p=0,7473	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6208	-4,30% [-21,70%; 13,10%] p=0,6260	0,88 [0,55; 1,41] p=0,6017
Stadium II	70/139 (50,4%)	6,28 [5,58; 11,73]	81/160 (50,6%)	6,96 [5,55; 11,20]	1,03 [0,65; 1,63] p=0,9915	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8984	0,70% [-10,70%; 12,20%] p=0,8981	0,97 [0,69; 1,34] p=0,8372
Stadium III	68/142 (47,9%)	9,27 [5,58; 32,95]	58/129 (45,0%)	7,52 [5,82; 11,14]	1,09 [0,67; 1,79] p=0,8217	1,05 [0,81; 1,35] p=0,7263	2,10% [-9,60%; 13,80%] p=0,7247	0,82 [0,57; 1,17] p=0,2682
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	104/207 (50,2%)	9,10 [5,78; 17,22]	110/218 (50,5%)	6,70 [5,55; 8,44]	0,96 [0,65; 1,41] p=0,9129	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8352	-1,00% [-10,50%; 8,50%] p=0,8348	0,81 [0,62; 1,07] p=0,1341
Nicht-IgG	43/82 (52,4%)	5,45 [3,09; 9,07]	38/83 (45,8%)	9,17 [5,82; 19,22]	1,39 [0,72; 2,69] p=0,4166	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3304	7,60% [-7,30%; 22,50%] p=0,3192	1,76 [1,10; 2,83] p=0,0187
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	24/53 (45,3%)	5,75 [2,89; NA]	21/45 (46,7%)	6,93 [2,89; 31,77]	1,16 [0,50; 2,71] p=0,8988	1,09 [0,67; 1,78] p=0,7350	3,70% [-17,10%; 24,50%] p=0,7271	1,31 [0,68; 2,53] p=0,4166
Standardrisiko	128/261 (49,0%)	9,20 [5,78; 21,75]	133/257 (51,8%)	6,96 [5,75; 9,10]	0,87 [0,62; 1,24] p=0,4978	0,94 [0,79; 1,11] p=0,4436	-3,40% [-11,90%; 5,20%] p=0,4430	0,77 [0,60; 0,99] p=0,0394

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	34/78 (43,6%)	11,79 [3,94; NA]	43/99 (43,4%)	17,05 [6,96; NA]	1,07 [0,57; 2,01] p=0,9646	1,04 [0,74; 1,44] p=0,8376	1,60% [-13,50%; 16,70%] p=0,8369	1,08 [0,67; 1,76] p=0,7494
ECOG-PS \geq 1	141/272 (51,8%)	6,96 [5,65; 9,36]	134/257 (52,1%)	6,28 [5,55; 8,54]	0,97 [0,68; 1,37] p=0,9259	0,98 [0,84; 1,16] p=0,8559	-0,80% [-9,20%; 7,70%] p=0,8558	0,86 [0,68; 1,10] p=0,2418
Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	132/273 (48,4%)	7,13 [5,75; 11,73]	134/270 (49,6%)	6,96 [5,62; 9,10]	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7930	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7272	-1,50% [-9,80%; 6,80%] p=0,7266	0,86 [0,68; 1,10] p=0,2331
Nicht EMA-Population	43/77 (55,8%)	7,85 [2,92; 27,66]	43/86 (50,0%)	9,04 [6,74; 17,05]	1,27 [0,69; 2,33] p=0,5453	1,12 [0,84; 1,50] p=0,4482	6,00% [-9,50%; 21,60%] p=0,4471	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7326
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	143/350 (40,9%)	30,06 [11,34; NA]	120/356 (33,7%)	33,68 [12,98; NA]	1,36 [1,00; 1,85] p=0,0553	1,22 [1,00; 1,48] p=0,0463	7,30% [0,10%; 14,40%] p=0,0461	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3700
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	55/160 (34,4%)	41,30 [20,07; NA]	43/167 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,92; 2,39] p=0,1321	1,33 [0,94; 1,87] p=0,1042	8,30% [-1,70%; 18,30%] p=0,1048	1,17 [0,78; 1,77] p=0,4426
weiblich	88/190 (46,3%)	11,83 [6,14; 38,27]	77/189 (40,7%)	12,71 [8,44; NA]	1,24 [0,83; 1,87] p=0,3502	1,13 [0,90; 1,43] p=0,2998	5,30% [-4,70%; 15,30%] p=0,2980	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8579
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	109/246 (44,3%)	11,83 [6,28; NA]	84/249 (33,7%)	NA [12,03; NA]	1,56 [1,08; 2,24] p=0,0199	1,32 [1,05; 1,65] p=0,0157	10,60% [2,00%; 19,20%] p=0,0154	1,28 [0,96; 1,70] p=0,0915

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	34/104 (32,7%)	38,27 [21,55; NA]	36/107 (33,6%)	23,29 [10,97; NA]	0,97 [0,55; 1,73] p=1,0000	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9237	-0,60% [-13,30%; 12,10%] p=0,9233	0,75 [0,46; 1,23] p=0,2588
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	123/297 (41,4%)	23,56 [11,11; NA]	97/304 (31,9%)	NA [19,81; NA]	1,52 [1,09; 2,11] p=0,0173	1,31 [1,05; 1,62] p=0,0138	9,70% [2,00%; 17,50%] p=0,0136	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1477
andere	20/53 (37,7%)	NA [6,60; NA]	23/52 (44,2%)	11,17 [5,55; 33,68]	0,76 [0,34; 1,69] p=0,6239	0,85 [0,53; 1,35] p=0,4869	-6,90% [-26,50%; 12,80%] p=0,4931	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2058
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	122/289 (42,2%)	19,61 [9,76; 41,30]	92/295 (31,2%)	NA [23,29; NA]	1,62 [1,16; 2,28] p=0,0062	1,36 [1,10; 1,69] p=0,0049	11,30% [3,50%; 19,10%] p=0,0046	1,36 [1,04; 1,79] p=0,0262
andere	21/61 (34,4%)	NA [11,34; NA]	28/61 (45,9%)	11,14 [5,62; 27,17]	0,64 [0,31; 1,34] p=0,3125	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2327	-10,50% [-27,80%; 6,80%] p=0,2338	0,58 [0,32; 1,03] p=0,0612
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	84/200 (42,0%)	38,27 [9,36; NA]	69/211 (32,7%)	NA [13,40; NA]	1,49 [1,00; 2,23] p=0,0608	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0483	9,50% [0,10%; 19,00%] p=0,0487	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1751
≤60 ml/min	59/150 (39,3%)	30,06 [10,51; NA]	51/145 (35,2%)	23,29 [8,28; NA]	1,15 [0,71; 1,85] p=0,6523	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5676	3,20% [-7,90%; 14,40%] p=0,5689	1,00 [0,68; 1,48] p=0,9969
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	123/301 (40,9%)	30,39 [11,40; NA]	103/303 (34,0%)	NA [13,40; NA]	1,34 [0,97; 1,87] p=0,0924	1,21 [0,98; 1,49] p=0,0775	7,00% [-0,80%; 14,70%] p=0,0776	1,14 [0,87; 1,48] p=0,3511

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	20/46 (43,5%)	9,99 [3,06; NA]	17/52 (32,7%)	12,98 [5,78; NA]	1,37 [0,55; 3,41] p=0,6545	1,18 [0,74; 1,87] p=0,5020	6,40% [-12,00%; 24,80%] p=0,4958	0,97 [0,48; 1,97] p=0,9369
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	32/69 (46,4%)	38,27 [4,76; NA]	24/67 (35,8%)	NA [12,71; NA]	1,35 [0,68; 2,67] p=0,4948	1,21 [0,78; 1,86] p=0,3917	7,40% [-9,60%; 24,40%] p=0,3946	1,13 [0,64; 1,97] p=0,6793
Stadium II	56/139 (40,3%)	30,06 [7,03; NA]	56/160 (35,0%)	33,68 [11,17; NA]	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3697	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3094	5,80% [-5,50%; 17,00%] p=0,3144	1,17 [0,79; 1,73] p=0,4342
Stadium III	55/142 (38,7%)	23,66 [9,36; NA]	40/129 (31,0%)	23,29 [8,57; NA]	1,45 [0,87; 2,42] p=0,1974	1,28 [0,91; 1,79] p=0,1574	8,30% [-3,00%; 19,60%] p=0,1502	1,12 [0,73; 1,70] p=0,6032
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	85/207 (41,1%)	30,39 [11,07; NA]	72/218 (33,0%)	NA [12,03; NA]	1,46 [0,98; 2,17] p=0,0792	1,27 [0,99; 1,63] p=0,0637	8,80% [-0,50%; 18,00%] p=0,0629	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3235
Nicht-IgG	31/82 (37,8%)	35,74 [9,36; NA]	24/83 (28,9%)	NA [13,40; NA]	1,41 [0,71; 2,80] p=0,4224	1,24 [0,80; 1,92] p=0,3303	7,10% [-7,10%; 21,40%] p=0,3269	1,45 [0,82; 2,58] p=0,2016
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	20/53 (37,7%)	12,03 [5,62; NA]	15/45 (33,3%)	12,71 [3,22; NA]	1,17 [0,48; 2,86] p=0,9065	1,11 [0,62; 1,96] p=0,7367	3,50% [-16,20%; 23,20%] p=0,7269	1,07 [0,49; 2,35] p=0,8673
Standardrisiko	106/261 (40,6%)	38,27 [11,83; NA]	88/257 (34,2%)	33,68 [12,03; NA]	1,32 [0,92; 1,88] p=0,1489	1,19 [0,95; 1,50] p=0,1255	6,60% [-1,90%; 15,00%] p=0,1269	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8420
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	30/78 (38,5%)	38,27 [10,51; NA]	28/99 (28,3%)	NA [19,81; NA]	1,91 [0,96; 3,82] p=0,0885	1,49 [0,99; 2,24] p=0,0615	13,50% [-0,60%; 27,50%] p=0,0603	1,46 [0,83; 2,56] p=0,1848
ECOG-PS ≥1	113/272 (41,5%)	20,07 [9,76; NA]	92/257 (35,8%)	27,17 [10,97; NA]	1,26 [0,89; 1,79] p=0,2318	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1992	5,50% [-2,90%; 13,80%] p=0,1976	1,08 [0,82; 1,43] p=0,5885

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	110/273 (40,3%)	30,06 [11,07; NA]	93/270 (34,4%)	29,08 [11,50; NA]	1,28 [0,91; 1,82] p=0,1861	1,17 [0,94; 1,46] p=0,1588	5,90% [-2,30%; 14,00%] p=0,1582	1,06 [0,80; 1,41] p=0,6761
Nicht EMA-Population	33/77 (42,9%)	20,07 [6,60; NA]	27/86 (31,4%)	NA [11,79; NA]	1,63 [0,86; 3,10] p=0,1862	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1390	11,30% [-3,50%; 26,10%] p=0,1347	1,39 [0,83; 2,31] p=0,2145
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10								
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	180/350 (51,4%)	6,96 [5,75; 9,13]	161/356 (45,2%)	8,64 [6,24; 12,88]	1,28 [0,95; 1,72] p=0,1120	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0962	6,20% [-1,10%; 13,60%] p=0,0973	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7387
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	82/160 (51,2%)	6,96 [3,94; 11,79]	70/167 (41,9%)	9,04 [5,78; NA]	1,47 [0,95; 2,27] p=0,1111	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0890	9,60% [-1,30%; 20,40%] p=0,0852	1,17 [0,84; 1,61] p=0,3579
weiblich	98/190 (51,6%)	6,96 [5,75; 11,99]	91/189 (48,1%)	8,44 [5,85; 14,72]	1,09 [0,73; 1,64] p=0,7501	1,04 [0,85; 1,28] p=0,6728	2,20% [-7,90%; 12,20%] p=0,6756	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4663
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	135/246 (54,9%)	6,14 [5,58; 8,64]	114/249 (45,8%)	9,04 [6,24; 18,30]	1,43 [1,01; 2,04] p=0,0547	1,20 [1,00; 1,43] p=0,0447	9,10% [0,20%; 17,90%] p=0,0440	1,15 [0,90; 1,48] p=0,2743
\geq 75 Jahre	45/104 (43,3%)	15,80 [5,72; 29,67]	47/107 (43,9%)	6,28 [3,91; 27,24]	0,99 [0,57; 1,70] p=1,0000	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9574	-0,40% [-13,80%; 13,10%] p=0,9579	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2281
Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	152/297 (51,2%)	6,96 [5,75; 10,38]	133/304 (43,8%)	9,10 [6,37; 18,30]	1,35 [0,98; 1,86] p=0,0769	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0644	7,50% [-0,50%; 15,50%] p=0,0661	1,09 [0,86; 1,38] p=0,4881

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	28/53 (52,8%)	5,65 [2,96; NA]	28/52 (53,8%)	5,58 [2,86; 12,88]	0,91 [0,39; 2,10] p=0,9894	0,96 [0,67; 1,37] p=0,8235	-2,20% [-20,90%; 16,60%] p=0,8207	0,55 [0,31; 1,00] p=0,0490
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	149/289 (51,6%)	6,96 [5,72; 9,13]	132/295 (44,7%)	9,04 [6,28; 14,72]	1,32 [0,95; 1,82] p=0,1125	1,15 [0,97; 1,37] p=0,0952	6,90% [-1,20%; 15,00%] p=0,0964	1,08 [0,85; 1,37] p=0,5165
andere	31/61 (50,8%)	8,28 [5,65; NA]	29/61 (47,5%)	5,65 [2,96; 22,73]	1,18 [0,57; 2,44] p=0,7836	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6474	4,10% [-13,40%; 21,70%] p=0,6451	0,84 [0,50; 1,42] p=0,5112
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	111/200 (55,5%)	6,60 [5,55; 8,64]	100/211 (47,4%)	8,64 [5,82; 13,40]	1,41 [0,96; 2,07] p=0,0929	1,19 [0,98; 1,43] p=0,0757	8,90% [-1,00%; 18,70%] p=0,0790	1,11 [0,84; 1,47] p=0,4603
≤60 ml/min	69/150 (46,0%)	8,97 [5,65; 24,97]	61/145 (42,1%)	8,44 [5,58; 22,73]	1,10 [0,69; 1,77] p=0,7713	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6823	2,40% [-8,90%; 13,60%] p=0,6806	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8310
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	157/301 (52,2%)	6,96 [5,72; 9,17]	144/303 (47,5%)	7,33 [5,85; 12,68]	1,20 [0,88; 1,65] p=0,2849	1,10 [0,93; 1,29] p=0,2501	4,70% [-3,40%; 12,70%] p=0,2537	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9750
beeinträchtigt	22/46 (47,8%)	5,85 [3,32; NA]	17/52 (32,7%)	13,37 [5,65; NA]	1,76 [0,71; 4,38] p=0,3430	1,32 [0,84; 2,10] p=0,2435	11,40% [-7,00%; 29,70%] p=0,2244	1,17 [0,60; 2,27] p=0,6521
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	40/69 (58,0%)	5,95 [2,89; 29,67]	30/67 (44,8%)	22,24 [5,72; NA]	1,49 [0,77; 2,89] p=0,2882	1,24 [0,87; 1,77] p=0,2184	10,80% [-6,80%; 28,50%] p=0,2297	1,18 [0,72; 1,95] p=0,5083
Stadium II	76/139 (54,7%)	6,14 [5,55; 9,13]	79/160 (49,4%)	6,50 [5,58; 11,37]	1,22 [0,77; 1,92] p=0,4657	1,10 [0,88; 1,37] p=0,3982	5,00% [-6,60%; 16,60%] p=0,3990	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8278
Stadium III	64/142 (45,1%)	9,00 [5,85; NA]	52/129 (40,3%)	8,64 [5,85; 18,30]	1,17 [0,72; 1,92] p=0,6082	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5242	3,80% [-7,90%; 15,60%] p=0,5212	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4499

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	103/207 (49,8%)	8,54 [5,85; 16,20]	93/218 (42,7%)	9,10 [6,24; 23,72]	1,36 [0,92; 2,00] p=0,1525	1,17 [0,96; 1,44] p=0,1264	7,40% [-2,10%; 16,80%] p=0,1253	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9766
Nicht-IgG	42/82 (51,2%)	9,04 [3,42; 25,23]	36/83 (43,4%)	11,76 [5,85; 27,24]	1,22 [0,65; 2,30] p=0,6540	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5432	4,80% [-10,60%; 20,20%] p=0,5428	1,08 [0,66; 1,76] p=0,7643
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	23/53 (43,4%)	5,88 [2,89; NA]	14/45 (31,1%)	NA [6,28; NA]	1,93 [0,78; 4,79] p=0,2320	1,50 [0,84; 2,68] p=0,1571	14,30% [-5,00%; 33,70%] p=0,1469	1,72 [0,82; 3,59] p=0,1524
Standardrisiko	134/261 (51,3%)	8,38 [5,82; 15,80]	126/257 (49,0%)	6,24 [5,65; 9,10]	1,08 [0,76; 1,53] p=0,7250	1,04 [0,88; 1,23] p=0,6601	1,90% [-6,70%; 10,60%] p=0,6609	0,85 [0,67; 1,10] p=0,2175
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	29/78 (37,2%)	NA [8,64; NA]	38/99 (38,4%)	27,24 [9,69; NA]	0,94 [0,50; 1,76] p=0,9741	0,96 [0,66; 1,40] p=0,8452	-1,50% [-16,70%; 13,70%] p=0,8462	0,90 [0,53; 1,54] p=0,7104
ECOG-PS ≥1	151/272 (55,5%)	5,88 [5,55; 8,28]	123/257 (47,9%)	6,37 [5,72; 9,10]	1,39 [0,99; 1,97] p=0,0716	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0592	8,20% [-0,30%; 16,70%] p=0,0579	1,09 [0,86; 1,39] p=0,4822
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	137/273 (50,2%)	6,96 [5,65; 11,11]	127/270 (47,0%)	6,50 [5,58; 11,37]	1,12 [0,80; 1,58] p=0,5586	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5022	2,90% [-5,50%; 11,20%] p=0,5028	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5027
Nicht EMA-Population	43/77 (55,8%)	7,00 [3,09; 11,79]	34/86 (39,5%)	13,40 [7,26; NA]	1,87 [1,01; 3,47] p=0,0653	1,39 [1,00; 1,94] p=0,0463	15,70% [0,40%; 31,00%] p=0,0443	1,42 [0,90; 2,25] p=0,1330

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	109/350 (31,1%)	NA [39,29; NA]	115/356 (32,3%)	35,52 [28,52; NA]	0,95 [0,69; 1,31] p=0,8245	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7613	-1,00% [-7,80%; 5,70%] p=0,7603	0,79 [0,60; 1,03] p=0,0795
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	44/160 (27,5%)	NA [39,29; NA]	56/167 (33,5%)	34,83 [18,53; NA]	0,75 [0,46; 1,21] p=0,2902	0,82 [0,60; 1,14] p=0,2388	-6,00% [-15,90%; 3,90%] p=0,2353	0,66 [0,43; 1,00] p=0,0484
weiblich	65/190 (34,2%)	NA [30,69; NA]	59/189 (31,2%)	40,08 [22,50; NA]	1,17 [0,75; 1,81] p=0,5559	1,11 [0,83; 1,47] p=0,4839	3,30% [-6,00%; 12,70%] p=0,4838	0,90 [0,62; 1,31] p=0,5883
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	66/246 (26,8%)	NA [41,63; NA]	74/249 (29,7%)	40,08 [30,39; NA]	0,87 [0,59; 1,29] p=0,5560	0,91 [0,69; 1,20] p=0,4909	-2,80% [-10,60%; 5,10%] p=0,4889	0,69 [0,49; 0,96] p=0,0284
\geq 75 Jahre	43/104 (41,3%)	22,83 [11,66; NA]	41/107 (38,3%)	21,32 [11,60; NA]	1,14 [0,65; 1,99] p=0,7590	1,08 [0,78; 1,49] p=0,6538	3,00% [-10,00%; 16,00%] p=0,6520	0,99 [0,64; 1,54] p=0,9816
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	88/297 (29,6%)	NA [39,72; NA]	102/304 (33,6%)	34,83 [22,50; NA]	0,84 [0,59; 1,20] p=0,3806	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3340	-3,60% [-10,80%; 3,60%] p=0,3298	0,71 [0,53; 0,95] p=0,0204
andere	21/53 (39,6%)	39,29 [12,35; NA]	13/52 (25,0%)	NA [17,05; NA]	2,20 [0,90; 5,35] p=0,1280	1,67 [0,92; 3,01] p=0,0829	16,20% [-1,60%; 34,00%] p=0,0753	1,33 [0,63; 2,83] p=0,4525

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	85/289 (29,4%)	NA [39,72; NA]	94/295 (31,9%)	36,17 [28,52; NA]	0,90 [0,62; 1,29] p=0,6166	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5538	-2,20% [-9,50%; 5,10%] p=0,5519	0,78 [0,58; 1,06] p=0,1090
andere	24/61 (39,3%)	39,29 [18,04; NA]	21/61 (34,4%)	35,52 [8,57; NA]	1,28 [0,61; 2,69] p=0,6419	1,16 [0,74; 1,83] p=0,5138	5,70% [-11,40%; 22,80%] p=0,5131	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4877
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	60/200 (30,0%)	NA [39,29; NA]	68/211 (32,2%)	35,52 [25,10; NA]	0,86 [0,56; 1,33] p=0,5815	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5092	-3,00% [-11,80%; 5,80%] p=0,5069	0,71 [0,50; 1,02] p=0,0661
\leq 60 ml/min	49/150 (32,7%)	41,63 [29,47; NA]	47/145 (32,4%)	34,83 [14,85; NA]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,9254	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8266	1,20% [-9,50%; 12,00%] p=0,8260	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5774
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	95/301 (31,6%)	NA [39,29; NA]	98/303 (32,3%)	36,17 [28,52; NA]	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9712	0,99 [0,78; 1,24] p=0,9006	-0,50% [-7,80%; 6,80%] p=0,9002	0,83 [0,63; 1,11] p=0,2133
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	NA [30,69; NA]	17/52 (32,7%)	31,18 [4,53; NA]	0,84 [0,33; 2,15] p=0,9083	0,90 [0,50; 1,61] p=0,7258	-3,30% [-21,00%; 14,50%] p=0,7183	0,46 [0,21; 1,03] p=0,0589
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	31/69 (44,9%)	36,37 [12,16; NA]	29/67 (43,3%)	28,52 [7,00; NA]	1,11 [0,55; 2,24] p=0,9071	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7689	2,50% [-14,20%; 19,20%] p=0,7682	0,87 [0,52; 1,45] p=0,5834
Stadium II	40/139 (28,8%)	NA [30,69; NA]	48/160 (30,0%)	35,52 [30,39; NA]	0,96 [0,58; 1,60] p=0,9915	0,97 [0,68; 1,39] p=0,8878	-0,70% [-11,10%; 9,60%] p=0,8872	0,82 [0,53; 1,27] p=0,3818
Stadium III	38/142 (26,8%)	41,63 [39,72; NA]	38/129 (29,5%)	NA [11,99; NA]	0,90 [0,52; 1,54] p=0,7953	0,93 [0,63; 1,35] p=0,6930	-2,20% [-12,90%; 8,50%] p=0,6903	0,68 [0,42; 1,08] p=0,1021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	65/207 (31,4%)	NA [36,37; NA]	69/218 (31,7%)	40,08 [22,50; NA]	1,00 [0,66; 1,52] p=1,0000	1,00 [0,76; 1,31] p=0,9902	-0,10% [-8,80%; 8,70%] p=0,9902	0,80 [0,56; 1,13] p=0,1958
Nicht-IgG	22/82 (26,8%)	NA [32,39; NA]	32/83 (38,6%)	30,39 [8,57; NA]	0,58 [0,29; 1,14] p=0,1552	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1122	-11,70% [-26,10%; 2,70%] p=0,1122	0,56 [0,31; 1,01] p=0,0526
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	30,06 [22,83; NA]	12/45 (26,7%)	31,18 [11,30; NA]	0,79 [0,30; 2,06] p=0,8085	0,83 [0,37; 1,84] p=0,6265	-4,60% [-22,90%; 13,70%] p=0,6234	0,56 [0,22; 1,44] p=0,2250
Standardrisiko	85/261 (32,6%)	NA [39,29; NA]	85/257 (33,1%)	35,52 [22,50; NA]	1,00 [0,69; 1,45] p=1,0000	1,00 [0,78; 1,28] p=0,9975	0,00% [-8,00%; 8,00%] p=0,9975	0,81 [0,60; 1,10] p=0,1772
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	30/78 (38,5%)	36,37 [24,31; NA]	42/99 (42,4%)	18,53 [8,80; NA]	0,76 [0,40; 1,45] p=0,5106	0,85 [0,58; 1,25] p=0,4125	-6,30% [-21,10%; 8,50%] p=0,4042	0,56 [0,33; 0,95] p=0,0327
ECOG-PS ≥1	79/272 (29,0%)	NA [NA; NA]	73/257 (28,4%)	40,38 [34,56; NA]	1,03 [0,70; 1,52] p=0,9557	1,02 [0,78; 1,33] p=0,8772	0,60% [-6,90%; 8,10%] p=0,8764	0,87 [0,62; 1,20] p=0,3895
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	88/273 (32,2%)	41,63 [36,11; NA]	84/270 (31,1%)	35,52 [28,52; NA]	1,08 [0,75; 1,56] p=0,7562	1,05 [0,83; 1,34] p=0,6856	1,60% [-6,10%; 9,20%] p=0,6850	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6361
Nicht EMA-Population	21/77 (27,3%)	NA [36,37; NA]	31/86 (36,0%)	30,39 [16,07; NA]	0,66 [0,34; 1,29] p=0,2962	0,75 [0,48; 1,19] p=0,2269	-8,90% [-23,10%; 5,20%] p=0,2166	0,47 [0,26; 0,83] p=0,0091
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	108/350 (30,9%)	NA [39,72; NA]	113/356 (31,7%)	34,83 [23,29; NA]	0,97 [0,70; 1,33] p=0,9073	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8428	-0,70% [-7,50%; 6,10%] p=0,8435	0,79 [0,60; 1,03] p=0,0848
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	53/160 (33,1%)	NA [30,19; NA]	54/167 (32,3%)	32,66 [23,29; NA]	1,07 [0,67; 1,72] p=0,8633	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7699	1,50% [-8,60%; 11,60%] p=0,7698	0,85 [0,58; 1,26] p=0,4318
weiblich	55/190 (28,9%)	NA [39,72; NA]	59/189 (31,2%)	38,14 [19,81; NA]	0,94 [0,60; 1,47] p=0,8745	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7864	-1,30% [-10,40%; 7,90%] p=0,7859	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3200
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	66/246 (26,8%)	NA [NA; NA]	74/249 (29,7%)	42,61 [25,10; NA]	0,87 [0,59; 1,29] p=0,5503	0,90 [0,68; 1,20] p=0,4860	-2,80% [-10,80%; 5,20%] p=0,4892	0,68 [0,48; 0,95] p=0,0236
\geq 75 Jahre	42/104 (40,4%)	25,10 [11,66; NA]	39/107 (36,4%)	23,10 [9,49; 34,83]	1,21 [0,69; 2,12] p=0,6112	1,12 [0,80; 1,57] p=0,5156	4,30% [-8,60%; 17,30%] p=0,5128	1,04 [0,66; 1,63] p=0,8703
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	92/297 (31,0%)	NA [39,72; NA]	97/304 (31,9%)	34,83 [23,52; NA]	0,95 [0,68; 1,35] p=0,8579	0,97 [0,76; 1,23] p=0,7890	-1,00% [-8,40%; 6,40%] p=0,7899	0,83 [0,62; 1,11] p=0,1992
andere	16/53 (30,2%)	NA [28,35; NA]	16/52 (30,8%)	21,72 [6,31; NA]	1,06 [0,42; 2,65] p=1,0000	1,04 [0,56; 1,92] p=0,9054	1,10% [-16,10%; 18,20%] p=0,9031	0,61 [0,27; 1,37] p=0,2343
Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	89/289 (30,8%)	NA [39,72; NA]	91/295 (30,8%)	38,14 [23,52; NA]	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9846	0,99 [0,77; 1,26] p=0,9122	-0,40% [-7,90%; 7,00%] p=0,9128	0,88 [0,65; 1,18] p=0,3841
andere	19/61 (31,1%)	NA [35,94; NA]	22/61 (36,1%)	21,72 [9,04; NA]	0,84 [0,38; 1,82] p=0,8025	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6555	-3,70% [-20,10%; 12,60%] p=0,6536	0,43 [0,22; 0,85] p=0,0150

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	55/200 (27,5%)	NA [NA; NA]	67/211 (31,8%)	38,14 [23,29; NA]	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3848	0,86 [0,63; 1,17] p=0,3282	-4,40% [-13,30%; 4,50%] p=0,3314	0,66 [0,45; 0,94] p=0,0236
≤60 ml/min	53/150 (35,3%)	39,72 [21,85; NA]	46/145 (31,7%)	32,66 [21,32; NA]	1,20 [0,73; 1,99] p=0,5550	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4735	3,90% [-6,60%; 14,40%] p=0,4688	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7742
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	91/301 (30,2%)	NA [39,72; NA]	94/303 (31,0%)	38,14 [23,52; NA]	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9874	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9166	-0,40% [-7,70%; 7,00%] p=0,9170	0,82 [0,61; 1,11] p=0,2010
beeinträchtigt	16/46 (34,8%)	35,38 [17,15; NA]	19/52 (36,5%)	9,00 [4,07; NA]	0,94 [0,39; 2,25] p=1,0000	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8941	-1,30% [-20,50%; 17,80%] p=0,8927	0,60 [0,28; 1,29] p=0,1937
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	24/69 (34,8%)	NA [33,22; NA]	34/67 (50,7%)	19,81 [11,14; 28,52]	0,51 [0,25; 1,03] p=0,0776	0,67 [0,44; 1,02] p=0,0534	-16,60% [-33,40%; 0,20%] p=0,0529	0,47 [0,27; 0,81] p=0,0074
Stadium II	43/139 (30,9%)	NA [28,16; NA]	42/160 (26,3%)	NA [29,04; NA]	1,33 [0,80; 2,22] p=0,3285	1,23 [0,85; 1,79] p=0,2686	5,80% [-4,60%; 16,20%] p=0,2721	1,03 [0,66; 1,62] p=0,8912
Stadium III	41/142 (28,9%)	NA [39,72; NA]	37/129 (28,7%)	38,14 [21,32; NA]	1,06 [0,62; 1,81] p=0,9522	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8439	1,10% [-9,70%; 11,90%] p=0,8428	0,87 [0,55; 1,39] p=0,5679
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	68/207 (32,9%)	NA [30,72; NA]	69/218 (31,7%)	29,04 [23,10; NA]	1,09 [0,72; 1,65] p=0,7697	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6903	1,80% [-7,00%; 10,60%] p=0,6900	0,85 [0,60; 1,20] p=0,3477
Nicht-IgG	26/82 (31,7%)	NA [27,17; NA]	28/83 (33,7%)	34,83 [9,23; NA]	0,96 [0,49; 1,89] p=1,0000	0,98 [0,62; 1,53] p=0,9148	-0,80% [-15,30%; 13,70%] p=0,9144	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6740

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	11/53 (20,8%)	NA [26,58; NA]	11/45 (24,4%)	NA [23,10; NA]	1,13 [0,40; 3,16] p=1,0000	1,10 [0,46; 2,64] p=0,8245	2,00% [-15,10%; 19,10%] p=0,8170	1,09 [0,41; 2,88] p=0,8568
Standardrisiko	88/261 (33,7%)	NA [36,34; NA]	84/257 (32,7%)	34,83 [21,72; NA]	1,06 [0,73; 1,54] p=0,8217	1,04 [0,82; 1,33] p=0,7489	1,30% [-6,80%; 9,40%] p=0,7498	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1542
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	23/78 (29,5%)	NA [28,35; NA]	31/99 (31,3%)	NA [19,81; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,7806	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6532	-3,30% [-17,40%; 10,80%] p=0,6445	0,67 [0,38; 1,20] p=0,1792
ECOG-PS ≥1	85/272 (31,3%)	NA [36,73; NA]	82/257 (31,9%)	34,83 [23,10; NA]	0,99 [0,68; 1,43] p=1,0000	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9453	-0,30% [-8,20%; 7,70%] p=0,9458	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2248
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	78/273 (28,6%)	NA [39,72; NA]	86/270 (31,9%)	34,83 [21,32; NA]	0,88 [0,60; 1,27] p=0,5429	0,91 [0,71; 1,18] p=0,4822	-2,70% [-10,30%; 4,90%] p=0,4823	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0608
Nicht EMA-Population	30/77 (39,0%)	NA [26,58; NA]	27/86 (31,4%)	29,04 [21,72; NA]	1,36 [0,73; 2,53] p=0,4051	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3207	7,50% [-7,70%; 22,80%] p=0,3338	0,96 [0,56; 1,64] p=0,8789
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	140/350 (40,0%)	32,10 [24,64; NA]	139/356 (39,0%)	24,61 [12,19; 34,83]	1,05 [0,77; 1,42] p=0,8299	1,03 [0,86; 1,23] p=0,7700	1,10% [-6,10%; 8,20%] p=0,7697	0,87 [0,68; 1,10] p=0,2459
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	64/160 (40,0%)	32,10 [17,51; NA]	72/167 (43,1%)	21,88 [7,16; 33,38]	0,88 [0,56; 1,38] p=0,6549	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5749	-3,10% [-13,60%; 7,50%] p=0,5723	0,76 [0,53; 1,07] p=0,1177

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	76/190 (40,0%)	32,39 [20,83; NA]	67/189 (35,4%)	25,10 [14,32; NA]	1,24 [0,81; 1,88] p=0,3722	1,14 [0,88; 1,48] p=0,3183	5,00% [-4,80%; 14,80%] p=0,3176	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8842
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	88/246 (35,8%)	NA [30,72; NA]	89/249 (35,7%)	38,14 [17,08; NA]	1,00 [0,69; 1,45] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9883	0,10% [-8,40%; 8,50%] p=0,9882	0,83 [0,61; 1,11] p=0,2128
≥75 Jahre	52/104 (50,0%)	14,32 [9,04; 27,37]	50/107 (46,7%)	11,76 [6,96; 28,52]	1,15 [0,67; 1,98] p=0,7183	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6183	3,40% [-10,00%; 16,80%] p=0,6173	0,95 [0,63; 1,42] p=0,7908
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	118/297 (39,7%)	32,10 [24,64; NA]	120/304 (39,5%)	24,61 [12,19; 34,83]	1,01 [0,73; 1,41] p=1,0000	1,01 [0,83; 1,23] p=0,9425	0,30% [-7,50%; 8,10%] p=0,9426	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3116
andere	22/53 (41,5%)	28,06 [5,68; NA]	19/52 (36,5%)	17,08 [5,58; NA]	1,46 [0,63; 3,36] p=0,4968	1,26 [0,75; 2,12] p=0,3757	8,70% [-10,30%; 27,70%] p=0,3692	0,84 [0,42; 1,70] p=0,6260
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	114/289 (39,4%)	30,72 [24,08; NA]	114/295 (38,6%)	24,61 [12,19; 34,83]	1,03 [0,74; 1,44] p=0,9312	1,02 [0,83; 1,24] p=0,8634	0,70% [-7,20%; 8,60%] p=0,8637	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4436
andere	26/61 (42,6%)	36,73 [5,91; NA]	25/61 (41,0%)	17,08 [5,58; NA]	1,08 [0,53; 2,22] p=0,9682	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8235	2,00% [-15,80%; 19,80%] p=0,8240	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1905
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	77/200 (38,5%)	36,73 [25,53; NA]	83/211 (39,3%)	24,61 [12,06; 38,14]	0,96 [0,64; 1,44] p=0,9398	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8586	-0,90% [-10,30%; 8,60%] p=0,8582	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1831

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	63/150 (42,0%)	25,13 [12,52; 39,72]	56/145 (38,6%)	23,16 [9,00; 40,02]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,6864	1,08 [0,82; 1,42] p=0,6004	3,00% [-8,20%; 14,20%] p=0,5998	0,91 [0,63; 1,32] p=0,6140
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	121/301 (40,2%)	32,10 [21,75; NA]	116/303 (38,3%)	25,10 [17,08; 38,14]	1,10 [0,79; 1,53] p=0,6291	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5708	2,20% [-5,50%; 10,00%] p=0,5699	0,93 [0,72; 1,21] p=0,6006
beeinträchtigt	18/46 (39,1%)	28,06 [8,38; NA]	23/52 (44,2%)	5,78 [2,92; 27,30]	0,79 [0,34; 1,84] p=0,7375	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5840	-5,60% [-25,20%; 14,00%] p=0,5754	0,54 [0,27; 1,09] p=0,0854
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	36/69 (52,2%)	11,76 [6,96; NA]	28/67 (41,8%)	25,10 [12,19; NA]	1,56 [0,78; 3,12] p=0,2749	1,26 [0,87; 1,82] p=0,2057	10,80% [-6,00%; 27,60%] p=0,2084	1,14 [0,69; 1,90] p=0,6036
Stadium II	47/139 (33,8%)	45,93 [27,37; NA]	59/160 (36,9%)	32,69 [12,06; NA]	0,91 [0,56; 1,49] p=0,8130	0,94 [0,69; 1,29] p=0,7176	-2,00% [-12,70%; 8,80%] p=0,7165	0,83 [0,56; 1,23] p=0,3533
Stadium III	57/142 (40,1%)	28,06 [15,90; NA]	52/129 (40,3%)	9,59 [6,24; NA]	1,03 [0,63; 1,68] p=1,0000	1,02 [0,76; 1,36] p=0,9207	0,60% [-11,20%; 12,40%] p=0,9200	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1282
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	84/207 (40,6%)	30,39 [20,30; NA]	88/218 (40,4%)	25,04 [11,60; 33,38]	1,02 [0,69; 1,51] p=1,0000	1,01 [0,81; 1,27] p=0,9253	0,40% [-8,80%; 9,70%] p=0,9254	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3566
Nicht-IgG	33/82 (40,2%)	32,10 [8,80; NA]	33/83 (39,8%)	24,61 [6,01; NA]	1,10 [0,59; 2,07] p=0,8883	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7630	2,40% [-13,10%; 17,80%] p=0,7631	1,01 [0,61; 1,67] p=0,9729

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	13/53 (24,5%)	45,93 [25,53; 45,93]	15/45 (33,3%)	23,10 [8,31; 36,11]	0,76 [0,30; 1,93] p=0,7386	0,81 [0,39; 1,70] p=0,5748	-5,60% [-24,60%; 13,40%] p=0,5658	0,63 [0,28; 1,41] p=0,2583
Standardrisiko	118/261 (45,2%)	27,47 [11,99; 39,72]	104/257 (40,5%)	21,88 [11,20; 38,14]	1,23 [0,86; 1,75] p=0,3003	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2606	4,80% [-3,60%; 13,30%] p=0,2594	0,93 [0,71; 1,22] p=0,6170
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	43/78 (55,1%)	9,13 [5,58; 28,06]	46/99 (46,5%)	16,85 [6,31; 25,10]	1,33 [0,72; 2,46] p=0,4441	1,16 [0,85; 1,59] p=0,3577	7,30% [-8,30%; 22,90%] p=0,3586	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7678
ECOG-PS ≥1	97/272 (35,7%)	39,72 [28,16; NA]	93/257 (36,2%)	28,52 [12,19; 40,02]	0,98 [0,68; 1,40] p=0,9733	0,99 [0,79; 1,24] p=0,9005	-0,50% [-8,70%; 7,60%] p=0,9006	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2182
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	109/273 (39,9%)	30,39 [20,30; NA]	103/270 (38,1%)	25,04 [12,03; 36,11]	1,10 [0,77; 1,56] p=0,6700	1,06 [0,86; 1,30] p=0,6064	2,10% [-5,90%; 10,20%] p=0,6056	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4786
Nicht EMA-Population	31/77 (40,3%)	NA [11,27; NA]	36/86 (41,9%)	18,50 [9,69; NA]	0,94 [0,50; 1,75] p=0,9742	0,96 [0,66; 1,40] p=0,8487	-1,50% [-16,70%; 13,70%] p=0,8481	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2237
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	100/350 (28,6%)	NA [NA; NA]	92/356 (25,8%)	NA [34,83; NA]	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4629	1,11 [0,87; 1,41] p=0,4132	2,70% [-3,80%; 9,30%] p=0,4130	0,90 [0,67; 1,20] p=0,4612

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	42/160 (26,3%)	NA [NA; NA]	42/167 (25,1%)	NA [32,49; NA]	1,07 [0,65; 1,75] p=0,8877	1,05 [0,73; 1,51] p=0,7889	1,30% [-8,30%; 11,00%] p=0,7906	0,86 [0,56; 1,34] p=0,5185
weiblich	58/190 (30,5%)	NA [39,16; NA]	50/189 (26,5%)	NA [28,78; NA]	1,24 [0,79; 1,95] p=0,4210	1,16 [0,85; 1,59] p=0,3582	4,30% [-4,80%; 13,30%] p=0,3557	0,94 [0,64; 1,40] p=0,7769
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs \geq75)								
<75 Jahre	63/246 (25,6%)	NA [NA; NA]	59/249 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6950	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6200	1,90% [-5,70%; 9,50%] p=0,6196	0,84 [0,58; 1,20] p=0,3362
\geq 75 Jahre	37/104 (35,6%)	36,34 [16,46; NA]	33/107 (30,8%)	29,11 [20,40; NA]	1,23 [0,70; 2,18] p=0,5696	1,15 [0,78; 1,69] p=0,4760	4,70% [-8,10%; 17,40%] p=0,4761	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9584
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	85/297 (28,6%)	NA [39,72; NA]	81/304 (26,6%)	NA [30,98; NA]	1,14 [0,80; 1,64] p=0,5315	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4733	2,60% [-4,50%; 9,70%] p=0,4721	0,89 [0,65; 1,22] p=0,4678
andere	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [20,40; NA]	1,94 [0,72; 5,20] p=0,2861	1,68 [0,76; 3,72] p=0,1934	11,20% [-5,10%; 27,40%] p=0,1792	1,51 [0,59; 3,84] p=0,3868
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	79/289 (27,3%)	NA [39,72; NA]	81/295 (27,5%)	NA [29,11; NA]	1,01 [0,70; 1,45] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,31] p=0,9715	0,10% [-7,10%; 7,40%] p=0,9714	0,81 [0,59; 1,12] p=0,2035
andere	21/61 (34,4%)	NA [23,56; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,00; 5,49] p=0,0759	1,84 [0,99; 3,42] p=0,0490	15,80% [0,50%; 31,10%] p=0,0436	1,40 [0,66; 2,97] p=0,3807
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs \leq60)								
>60 ml/min	52/200 (26,0%)	NA [NA; NA]	50/211 (23,7%)	NA [32,49; NA]	1,12 [0,71; 1,75] p=0,7115	1,09 [0,78; 1,51] p=0,6286	2,10% [-6,40%; 10,50%] p=0,6293	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4617

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	48/150 (32,0%)	NA [28,16; NA]	42/145 (29,0%)	NA [27,53; NA]	1,18 [0,71; 1,93] p=0,6080	1,12 [0,79; 1,58] p=0,5223	3,50% [-7,20%; 14,10%] p=0,5231	0,91 [0,59; 1,39] p=0,6502
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	88/301 (29,2%)	NA [39,72; NA]	76/303 (25,1%)	NA [34,83; NA]	1,24 [0,86; 1,78] p=0,2826	1,17 [0,90; 1,52] p=0,2439	4,20% [-2,90%; 11,30%] p=0,2430	1,02 [0,74; 1,39] p=0,9162
beeinträchtigt	11/46 (23,9%)	NA [33,48; NA]	16/52 (30,8%)	24,97 [5,65; NA]	0,77 [0,32; 1,85] p=0,7139	0,82 [0,42; 1,60] p=0,5555	-5,70% [-24,60%; 13,10%] p=0,5527	0,35 [0,14; 0,87] p=0,0234
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	20/69 (29,0%)	NA [39,16; NA]	18/67 (26,9%)	NA [28,52; NA]	1,12 [0,52; 2,40] p=0,9195	1,08 [0,63; 1,87] p=0,7674	2,30% [-13,00%; 17,60%] p=0,7691	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7395
Stadium II	39/139 (28,1%)	NA [38,67; NA]	42/160 (26,3%)	NA [29,11; NA]	1,05 [0,63; 1,75] p=0,9599	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8569	0,90% [-9,40%; 11,30%] p=0,8575	0,88 [0,56; 1,38] p=0,5721
Stadium III	41/142 (28,9%)	NA [33,48; NA]	32/129 (24,8%)	NA [27,53; NA]	1,25 [0,72; 2,15] p=0,5106	1,18 [0,79; 1,76] p=0,4267	4,40% [-6,30%; 15,00%] p=0,4219	0,85 [0,53; 1,37] p=0,5178
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	56/207 (27,1%)	NA [NA; NA]	56/218 (25,7%)	NA [28,52; NA]	1,05 [0,68; 1,62] p=0,9093	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8228	1,00% [-7,60%; 9,50%] p=0,8236	0,78 [0,53; 1,14] p=0,1917
Nicht-IgG	25/82 (30,5%)	NA [32,89; NA]	24/83 (28,9%)	NA [28,78; NA]	1,01 [0,50; 2,05] p=1,0000	1,01 [0,61; 1,66] p=0,9674	0,30% [-13,60%; 14,20%] p=0,9674	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7204
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	11/53 (20,8%)	NA [28,16; NA]	12/45 (26,7%)	32,49 [11,30; NA]	0,65 [0,23; 1,79] p=0,5488	0,71 [0,31; 1,63] p=0,3902	-7,60% [-25,20%; 10,00%] p=0,3982	0,40 [0,14; 1,16] p=0,0906
Standardrisiko	81/261 (31,0%)	NA [39,72; NA]	65/257 (25,3%)	NA [34,83; NA]	1,33 [0,91; 1,96] p=0,1730	1,23 [0,93; 1,63] p=0,1447	5,80% [-2,00%; 13,60%] p=0,1432	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9716

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	18/78 (23,1%)	NA [NA; NA]	22/99 (22,2%)	NA [28,78; NA]	0,98 [0,46; 2,10] p=1,0000	0,99 [0,55; 1,77] p=0,9620	-0,30% [-12,90%; 12,30%] p=0,9614	0,69 [0,34; 1,40] p=0,3011
ECOG-PS ≥1	82/272 (30,1%)	NA [39,16; NA]	70/257 (27,2%)	NA [32,49; NA]	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4955	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4367	3,10% [-4,70%; 10,80%] p=0,4361	0,94 [0,67; 1,30] p=0,6924
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	81/273 (29,7%)	NA [39,16; NA]	72/270 (26,7%)	NA [32,49; NA]	1,16 [0,80; 1,69] p=0,4820	1,12 [0,85; 1,46] p=0,4248	3,10% [-4,50%; 10,70%] p=0,4266	0,93 [0,68; 1,29] p=0,6765
Nicht EMA-Population	19/77 (24,7%)	NA [NA; NA]	20/86 (23,3%)	NA [25,36; NA]	1,11 [0,54; 2,29] p=0,9128	1,08 [0,63; 1,87] p=0,7702	1,90% [-11,20%; 15,10%] p=0,7710	0,76 [0,40; 1,45] p=0,4065
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	168/350 (48,0%)	17,84 [10,94; 27,27]	155/356 (43,5%)	16,62 [11,34; 23,59]	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2450	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2158	4,60% [-2,70%; 11,90%] p=0,2156	0,97 [0,77; 1,22] p=0,8028
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	74/160 (46,3%)	20,30 [9,04; 28,98]	72/167 (43,1%)	17,05 [8,38; 28,52]	1,17 [0,75; 1,82] p=0,5562	1,09 [0,86; 1,38] p=0,4834	3,80% [-6,90%; 14,60%] p=0,4837	0,98 [0,70; 1,38] p=0,8996
weiblich	94/190 (49,5%)	17,68 [8,41; 32,89]	83/189 (43,9%)	16,62 [11,24; 23,59]	1,27 [0,84; 1,91] p=0,2985	1,13 [0,91; 1,41] p=0,2536	5,90% [-4,20%; 15,90%] p=0,2508	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9516

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	108/246 (43,9%)	28,16 [18,00; 43,83]	96/249 (38,6%)	23,59 [12,71; 28,02]	1,25 [0,88; 1,79] p=0,2540	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2184	5,50% [-3,20%; 14,10%] p=0,2171	0,90 [0,68; 1,19] p=0,4537
≥75 Jahre	60/104 (57,7%)	6,28 [5,52; 8,54]	59/107 (55,1%)	8,54 [6,37; 13,67]	1,11 [0,65; 1,91] p=0,8077	1,05 [0,82; 1,33] p=0,7027	2,60% [-10,90%; 16,10%] p=0,7042	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5432
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	139/297 (46,8%)	18,04 [11,17; 28,16]	129/304 (42,4%)	21,32 [12,71; 25,10]	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2601	1,12 [0,93; 1,33] p=0,2270	4,90% [-3,10%; 12,80%] p=0,2284	1,01 [0,79; 1,30] p=0,9333
andere	29/53 (54,7%)	11,17 [5,52; 28,98]	26/52 (50,0%)	8,35 [5,65; 11,86]	1,37 [0,62; 2,99] p=0,5568	1,18 [0,77; 1,78] p=0,4312	8,00% [-12,00%; 28,10%] p=0,4339	0,74 [0,41; 1,32] p=0,3090
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	130/289 (45,0%)	20,30 [11,66; 32,89]	124/295 (42,0%)	21,32 [12,71; 24,77]	1,12 [0,81; 1,56] p=0,5428	1,07 [0,89; 1,28] p=0,4888	2,80% [-5,20%; 10,90%] p=0,4901	1,00 [0,77; 1,29] p=0,9949
andere	38/61 (62,3%)	8,77 [5,62; 25,07]	31/61 (50,8%)	8,28 [5,65; 11,14]	1,60 [0,79; 3,23] p=0,2546	1,24 [0,89; 1,73] p=0,1883	12,00% [-5,90%; 30,00%] p=0,1899	0,84 [0,50; 1,39] p=0,4914
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	93/200 (46,5%)	22,67 [11,17; 35,38]	88/211 (41,7%)	19,78 [11,76; 28,52]	1,22 [0,82; 1,82] p=0,3687	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3178	4,90% [-4,70%; 14,40%] p=0,3184	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7805
≤60 ml/min	75/150 (50,0%)	11,66 [7,16; 24,61]	67/145 (46,2%)	11,76 [8,38; 23,43]	1,21 [0,77; 1,92] p=0,4829	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4135	4,80% [-6,70%; 16,40%] p=0,4136	1,02 [0,71; 1,45] p=0,9188

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	146/301 (48,5%)	17,68 [9,07; 28,09]	136/303 (44,9%)	14,78 [11,30; 23,43]	1,17 [0,85; 1,62] p=0,3785	1,09 [0,92; 1,29] p=0,3358	3,90% [-4,00%; 11,70%] p=0,3348	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8494
beeinträchtigt	21/46 (45,7%)	22,67 [6,57; NA]	19/52 (36,5%)	24,77 [6,24; 30,88]	1,51 [0,66; 3,43] p=0,4249	1,29 [0,77; 2,16] p=0,3141	10,30% [-10,10%; 30,70%] p=0,3211	0,98 [0,48; 1,97] p=0,9492
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	33/69 (47,8%)	18,04 [8,35; NA]	39/67 (58,2%)	11,14 [8,28; 21,68]	0,64 [0,31; 1,31] p=0,2958	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2220	-10,30% [-26,70%; 6,10%] p=0,2169	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1596
Stadium II	67/139 (48,2%)	16,20 [8,31; 32,89]	62/160 (38,8%)	26,09 [12,45; 32,95]	1,55 [0,97; 2,48] p=0,0889	1,28 [0,98; 1,67] p=0,0692	10,50% [-0,70%; 21,70%] p=0,0672	1,11 [0,78; 1,60] p=0,5611
Stadium III	68/142 (47,9%)	17,84 [8,77; 27,27]	54/129 (41,9%)	12,71 [8,64; 24,71]	1,30 [0,80; 2,12] p=0,3455	1,15 [0,89; 1,50] p=0,2866	6,50% [-5,40%; 18,40%] p=0,2852	0,95 [0,64; 1,39] p=0,7767
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	113/207 (54,6%)	11,79 [8,35; 20,30]	98/218 (45,0%)	12,71 [11,14; 24,77]	1,51 [1,02; 2,24] p=0,0494	1,22 [1,01; 1,48] p=0,0394	10,00% [0,60%; 19,40%] p=0,0374	1,00 [0,75; 1,32] p=0,9825
Nicht-IgG	32/82 (39,0%)	32,89 [8,54; NA]	38/83 (45,8%)	12,26 [7,52; 26,12]	0,77 [0,41; 1,43] p=0,4926	0,85 [0,59; 1,24] p=0,3980	-6,70% [-22,30%; 8,90%] p=0,4006	0,88 [0,52; 1,49] p=0,6266
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	23/53 (43,4%)	15,24 [5,58; 32,89]	17/45 (37,8%)	19,78 [7,52; NA]	1,45 [0,62; 3,39] p=0,5085	1,28 [0,72; 2,26] p=0,3803	9,20% [-11,60%; 30,10%] p=0,3861	1,24 [0,60; 2,58] p=0,5634

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	133/261 (51,0%)	17,51 [9,04; 28,09]	116/257 (45,1%)	12,45 [9,30; 23,36]	1,28 [0,90; 1,81] p=0,1989	1,13 [0,95; 1,35] p=0,1702	6,00% [-2,50%; 14,60%] p=0,1680	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8582
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	35/78 (44,9%)	25,07 [11,34; NA]	46/99 (46,5%)	11,86 [8,44; 26,12]	0,87 [0,47; 1,62] p=0,7875	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6694	-3,40% [-18,80%; 12,00%] p=0,6663	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1036
ECOG-PS ≥1	133/272 (48,9%)	14,36 [8,54; 23,59]	109/257 (42,4%)	17,05 [11,34; 24,71]	1,33 [0,94; 1,89] p=0,1225	1,17 [0,97; 1,41] p=0,1030	7,10% [-1,40%; 15,50%] p=0,1021	1,04 [0,79; 1,36] p=0,7743
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	133/273 (48,7%)	14,52 [8,77; 21,95]	117/270 (43,3%)	14,78 [11,14; 24,71]	1,28 [0,91; 1,80] p=0,1871	1,14 [0,95; 1,36] p=0,1600	5,90% [-2,30%; 14,20%] p=0,1594	1,05 [0,81; 1,37] p=0,6889
Nicht EMA-Population	35/77 (45,5%)	28,16 [11,50; NA]	38/86 (44,2%)	18,73 [8,48; 25,10]	1,06 [0,58; 1,95] p=0,9627	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8381	1,60% [-14,00%; 17,20%] p=0,8409	0,72 [0,45; 1,17] p=0,1842
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alle								
Alle	132/350 (37,7%)	39,72 [21,95; NA]	128/356 (36,0%)	31,64 [17,05; 34,83]	1,08 [0,79; 1,46] p=0,6875	1,05 [0,86; 1,27] p=0,6312	1,70% [-5,40%; 8,90%] p=0,6327	0,90 [0,71; 1,16] p=0,4170
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	56/160 (35,0%)	49,71 [21,95; 49,71]	53/167 (31,7%)	32,49 [23,95; NA]	1,16 [0,74; 1,84] p=0,5916	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5135	3,40% [-7,00%; 13,90%] p=0,5164	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7337

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	76/190 (40,0%)	39,72 [12,35; NA]	75/189 (39,7%)	17,05 [11,14; 34,30]	1,00 [0,67; 1,51] p=1,0000	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9848	0,10% [-9,90%; 10,10%] p=0,9849	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6781
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Alter (2 Kategorien) (<75 vs ≥75)								
<75 Jahre	86/246 (35,0%)	49,71 [34,10; NA]	89/249 (35,7%)	31,64 [16,56; NA]	0,96 [0,66; 1,40] p=0,9164	0,98 [0,77; 1,24] p=0,8419	-0,90% [-9,20%; 7,50%] p=0,8413	0,81 [0,60; 1,10] p=0,1772
≥75 Jahre	46/104 (44,2%)	12,35 [8,31; 28,16]	39/107 (36,4%)	34,23 [9,04; 34,83]	1,36 [0,79; 2,33] p=0,3126	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2517	7,80% [-5,80%; 21,40%] p=0,2593	1,12 [0,73; 1,74] p=0,5978
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Ethnie								
weiß	117/297 (39,4%)	28,16 [17,22; NA]	115/304 (37,8%)	25,43 [13,24; 34,30]	1,07 [0,77; 1,48] p=0,7471	1,04 [0,85; 1,28] p=0,6847	1,60% [-6,20%; 9,50%] p=0,6865	0,92 [0,71; 1,20] p=0,5370
andere	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [11,20; NA]	1,22 [0,47; 3,13] p=0,8702	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6905	3,50% [-13,20%; 20,20%] p=0,6840	0,93 [0,38; 2,27] p=0,8797
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Region								
Europa	113/289 (39,1%)	28,16 [17,05; NA]	109/295 (36,9%)	31,64 [16,56; 34,56]	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6753	1,05 [0,86; 1,30] p=0,6143	2,00% [-5,90%; 10,00%] p=0,6173	0,95 [0,72; 1,24] p=0,6868
andere	19/61 (31,1%)	NA [NA; NA]	19/61 (31,1%)	NA [11,20; NA]	0,99 [0,46; 2,12] p=1,0000	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9719	-0,30% [-16,80%; 16,30%] p=0,9719	0,70 [0,36; 1,37] p=0,2954
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 vs ≤60)								
>60 ml/min	74/200 (37,0%)	49,71 [17,51; 49,71]	78/211 (37,0%)	28,52 [17,05; NA]	1,02 [0,68; 1,52] p=1,0000	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9322	0,40% [-9,10%; 9,90%] p=0,9326	0,86 [0,62; 1,19] p=0,3683

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	58/150 (38,7%)	28,16 [12,78; NA]	50/145 (34,5%)	34,30 [9,20; NA]	1,23 [0,76; 2,00] p=0,4635	1,14 [0,84; 1,54] p=0,3935	4,90% [-6,20%; 15,90%] p=0,3882	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9698
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	114/301 (37,9%)	39,72 [22,44; NA]	108/303 (35,6%)	32,49 [21,68; NA]	1,10 [0,79; 1,52] p=0,6410	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5822	2,20% [-5,60%; 9,90%] p=0,5842	0,96 [0,74; 1,26] p=0,7838
beeinträchtigt	17/46 (37,0%)	NA [8,31; NA]	20/52 (38,5%)	9,00 [3,15; NA]	0,84 [0,35; 2,01] p=0,8741	0,91 [0,54; 1,51] p=0,7082	-3,80% [-23,00%; 15,40%] p=0,6997	0,46 [0,22; 0,98] p=0,0436
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	27/69 (39,1%)	49,71 [17,51; 49,71]	30/67 (44,8%)	23,95 [9,96; NA]	0,88 [0,45; 1,74] p=0,8451	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7114	-3,20% [-20,40%; 14,00%] p=0,7143	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2822
Stadium II	46/139 (33,1%)	NA [22,44; NA]	53/160 (33,1%)	32,95 [17,91; NA]	1,09 [0,67; 1,77] p=0,8253	1,06 [0,76; 1,49] p=0,7304	1,90% [-8,90%; 12,70%] p=0,7313	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9655
Stadium III	59/142 (41,5%)	20,30 [11,79; NA]	45/129 (34,9%)	13,24 [8,57; NA]	1,35 [0,82; 2,22] p=0,2825	1,21 [0,88; 1,66] p=0,2303	7,10% [-4,50%; 18,80%] p=0,2307	0,98 [0,65; 1,46] p=0,9097
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	81/207 (39,1%)	39,72 [17,51; NA]	84/218 (38,5%)	23,95 [11,34; 34,23]	1,00 [0,68; 1,48] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,28] p=0,9849	0,10% [-9,30%; 9,50%] p=0,9850	0,85 [0,62; 1,16] p=0,2981
Nicht-IgG	34/82 (41,5%)	17,02 [7,00; NA]	34/83 (41,0%)	25,43 [5,82; 34,83]	1,02 [0,54; 1,91] p=1,0000	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9483	0,50% [-15,00%; 16,10%] p=0,9486	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6379
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	NA [17,02; NA]	17/45 (37,8%)	32,49 [3,38; NA]	0,64 [0,26; 1,53] p=0,4191	0,69 [0,33; 1,45] p=0,3014	-10,30% [-30,30%; 9,70%] p=0,3139	0,58 [0,25; 1,35] p=0,2058

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	104/261 (39,8%)	39,72 [17,22; NA]	91/257 (35,4%)	32,95 [13,24; NA]	1,21 [0,84; 1,73] p=0,3493	1,12 [0,90; 1,40] p=0,3046	4,40% [-4,00%; 12,70%] p=0,3043	1,00 [0,75; 1,33] p=1,0000
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	33/78 (42,3%)	23,46 [10,64; NA]	35/99 (35,4%)	25,43 [16,56; NA]	1,42 [0,75; 2,69] p=0,3618	1,24 [0,83; 1,86] p=0,2838	8,20% [-6,80%; 23,20%] p=0,2834	1,17 [0,71; 1,94] p=0,5327
ECOG-PS ≥1	99/272 (36,4%)	49,71 [21,95; NA]	93/257 (36,2%)	32,49 [11,43; NA]	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9876	0,10% [-8,20%; 8,30%] p=0,9876	0,84 [0,63; 1,13] p=0,2420
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10 - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	101/273 (37,0%)	39,72 [17,84; NA]	95/270 (35,2%)	32,49 [13,24; 34,83]	1,09 [0,77; 1,55] p=0,6773	1,06 [0,85; 1,33] p=0,6130	2,10% [-6,00%; 10,20%] p=0,6155	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6138
Nicht EMA-Population	31/77 (40,3%)	NA [11,79; NA]	33/86 (38,4%)	25,10 [9,00; NA]	1,11 [0,59; 2,08] p=0,8788	1,06 [0,73; 1,55] p=0,7551	2,40% [-12,60%; 17,40%] p=0,7537	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5298

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Hauptanalysen

Anhang 4-J Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Subgruppe: Alle								
Alle	337/346 (97,4%)	0,20 [0,13; 0,26]	342/354 (96,6%)	0,26 [0,26; 0,33]	1,32 [0,55; 3,16] p=0,6911	1,01 [0,98; 1,03] p=0,5345	0,80% [-1,70%; 3,30%] p=0,5359	1,25 [1,06; 1,46] p=0,0059
Jegliche UE - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	153/159 (96,2%)	0,23 [0,10; 0,26]	159/166 (95,8%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,18 [0,38; 3,62] p=1,0000	1,01 [0,96; 1,05] p=0,7794	0,60% [-3,70%; 4,90%] p=0,7778	1,29 [1,02; 1,64] p=0,0340
weiblich	184/187 (98,4%)	0,20 [0,10; 0,26]	183/188 (97,3%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,69 [0,40; 7,11] p=0,7149	1,01 [0,98; 1,04] p=0,4683	1,10% [-1,90%; 4,10%] p=0,4705	1,22 [0,99; 1,51] p=0,0656
Jegliche UE - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	31/36 (86,1%)	0,48 [0,26; 0,82]	21/24 (87,5%)	0,51 [0,30; 1,38]	0,68 [0,11; 4,30] p=1,0000	0,96 [0,83; 1,12] p=0,7058	-3,60% [-20,30%; 13,10%] p=0,6712	1,13 [0,59; 2,19] p=0,7115
65 bis <75 Jahre	204/208 (98,1%)	0,20 [0,13; 0,26]	215/224 (96,0%)	0,26 [0,26; 0,30]	2,19 [0,66; 7,27] p=0,3067	1,02 [0,99; 1,06] p=0,1928	2,20% [-1,00%; 5,30%] p=0,1844	1,17 [0,96; 1,43] p=0,1181
≥75	102/102 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,23]	106/106 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,69 [1,26; 2,26] p=0,0004
Jegliche UE - Subgruppe: Ethnie								
weiß	284/293 (96,9%)	0,26 [0,20; 0,26]	291/302 (96,4%)	0,30 [0,26; 0,36]	1,21 [0,49; 3,02] p=0,8539	1,01 [0,98; 1,04] p=0,6785	0,60% [-2,20%; 3,50%] p=0,6760	1,18 [1,00; 1,40] p=0,0506
andere	53/53 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	51/52 (98,1%)	0,12 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] p=0,9412	1,02 [0,98; 1,07] p=0,2888	2,20% [-2,00%; 6,30%] p=0,3025	1,96 [1,25; 3,07] p=0,0034
Jegliche UE - Subgruppe: Region								
Europa	277/286 (96,9%)	0,26 [0,23; 0,26]	282/293 (96,2%)	0,33 [0,26; 0,39]	1,21 [0,48; 3,04] p=0,8618	1,01 [0,98; 1,04] p=0,6851	0,60% [-2,30%; 3,50%] p=0,6808	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0396

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	60/60 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	60/61 (98,4%)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] p=0,9189	1,02 [0,98; 1,06] p=0,2781	1,80% [-1,60%; 5,20%] p=0,2917	1,66 [1,12; 2,46] p=0,0109
Jegliche UE - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/2 (100,0%)	0,033 [NA; NA]	7/7 (100,0%)	0,263 [0,033; 0,493]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,000 [0,250; 63,950]; p=0,3270
30 bis <60 ml/min	140/144 (97,2%)	0,230 [0,131; 0,263]	135/137 (98,5%)	0,263 [0,263; 0,361]	0,53 [0,09; 2,99]; p=0,7661	0,99 [0,95; 1,02]; p=0,4688	-1,3% [-4,6%; 2,1%]; p=0,4655	1,274 [0,989; 1,642]; p=0,0612
60 bis <90 ml/min	140/140 (100,0%)	0,197 [0,099; 0,263]	142/149 (95,3%)	0,263 [0,263; 0,361]	NA [NA; NA]; p=0,0143	1,05 [1,01; 1,09]; p=0,0074	4,9% [1,4%; 8,4%]; p=0,0058	1,435 [1,117; 1,844]; p=0,0047
≥90 ml/min	55/60 (91,7%)	0,148 [0,033; 0,263]	58/61 (95,1%)	0,263 [0,263; 0,394]	0,72 [0,14; 3,75]; p=1,0000	0,98 [0,90; 1,07]; 0,7109	-1,8% [-10,6%; 7,0%]; p=0,6933	1,092 [0,731; 1,632]; p=0,6668
Jegliche UE - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	290/298 (97,3%)	0,16 [0,10; 0,26]	295/303 (97,4%)	0,26 [0,26; 0,36]	0,98 [0,36; 2,65] p=1,0000	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9678	-0,10% [-2,60%; 2,50%] p=0,9679	1,20 [1,01; 1,43] p=0,0329
beeinträchtigt	44/45 (97,8%)	0,26 [0,13; 0,30]	47/51 (92,2%)	0,26 [0,20; 0,43]	3,52 [0,38; 32,53] p=0,4854	1,06 [0,96; 1,17] p=0,2409	5,60% [-3,40%; 14,60%] p=0,2235	1,64 [1,03; 2,60] p=0,0352
Jegliche UE - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	263/271 (97,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	262/269 (97,4%)	0,26 [0,26; 0,36]	0,90 [0,32; 2,48] p=1,0000	1,00 [0,97; 1,03] p=0,8282	-0,30% [-3,10%; 2,50%] p=0,8306	1,29 [1,08; 1,54] p=0,0057
Nicht EMA-Population	74/75 (98,7%)	0,20 [0,10; 0,26]	80/85 (94,1%)	0,26 [0,26; 0,36]	4,50 [0,52; 38,84] p=0,2814	1,05 [0,99; 1,11] p=0,1369	4,50% [-1,10%; 10,20%] p=0,1166	1,19 [0,84; 1,66] p=0,3248

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Alle								
Alle	281/346 (81,2%)	0,61 [0,49; 0,95]	276/354 (78,0%)	0,95 [0,72; 1,08]	1,23 [0,85; 1,79] p=0,3195	1,04 [0,97; 1,12] p=0,2760	3,30% [-2,60%; 9,20%] p=0,2734	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4315
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	124/159 (78,0%)	0,72 [0,49; 1,18]	124/166 (74,7%)	1,00 [0,72; 1,58]	1,19 [0,71; 2,00] p=0,5864	1,04 [0,92; 1,18] p=0,4995	3,20% [-6,10%; 12,60%] p=0,4999	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3545
weiblich	157/187 (84,0%)	0,53 [0,49; 1,05]	152/188 (80,9%)	0,85 [0,72; 1,02]	1,30 [0,75; 2,26] p=0,4274	1,05 [0,95; 1,14] p=0,3519	3,60% [-3,90%; 11,20%] p=0,3453	1,04 [0,82; 1,30] p=0,7657
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	24/36 (66,7%)	3,81 [0,76; 8,97]	16/24 (66,7%)	1,86 [0,89; NA]	0,95 [0,30; 3,04] p=1,0000	0,99 [0,71; 1,36] p=0,9392	-1,00% [-27,00%; 24,90%] p=0,9371	0,91 [0,44; 1,86] p=0,7965
65 bis <75 Jahre	164/208 (78,8%)	0,90 [0,49; 1,28]	170/224 (75,9%)	0,95 [0,72; 1,15]	1,19 [0,75; 1,87] p=0,5394	1,04 [0,94; 1,15] p=0,4658	2,90% [-4,90%; 10,80%] p=0,4628	0,97 [0,78; 1,21] p=0,7765
≥75	93/102 (91,2%)	0,49 [0,43; 0,49]	90/106 (84,9%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,89 [0,78; 4,57] p=0,2319	1,07 [0,97; 1,19] p=0,1600	6,30% [-2,30%; 14,90%] p=0,1509	1,33 [0,99; 1,79] p=0,0571
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Ethnie								
weiß	230/293 (78,5%)	0,82 [0,53; 1,51]	231/302 (76,5%)	0,95 [0,85; 1,18]	1,13 [0,77; 1,67] p=0,5927	1,03 [0,94; 1,12] p=0,5262	2,20% [-4,50%; 8,80%] p=0,5256	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9882
andere	51/53 (96,2%)	0,43 [0,26; 0,49]	45/52 (86,5%)	0,46 [0,33; 0,72]	3,54 [0,68; 18,37] p=0,2347	1,10 [0,97; 1,24] p=0,1245	8,70% [-2,20%; 19,70%] p=0,1160	1,34 [0,85; 2,10] p=0,2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Region								
Europa	223/286 (78,0%)	0,94 [0,53; 1,97]	223/293 (76,1%)	0,95 [0,82; 1,18]	1,12 [0,76; 1,67] p=0,6250	1,03 [0,94; 1,12] p=0,5560	2,00% [-4,70%; 8,80%] p=0,5559	1,01 [0,84; 1,22] p=0,9022
andere	58/60 (96,7%)	0,44 [0,26; 0,49]	53/61 (86,9%)	0,49 [0,36; 0,79]	4,19 [0,83; 21,28] p=0,1354	1,10 [0,99; 1,23] p=0,0715	9,10% [-0,40%; 18,60%] p=0,0596	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1350
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	2/2 (100,0%)	2,727 [0,361; 5,092]	7/7 (100,0%)	0,263 [0,164; 0,493]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00 [0,00; NA] p=0,9982
30 bis <60 ml/min	123/144 (85,4%)	0,493 [0,493; 0,624]	113/137 (82,5%)	0,723 [0,493; 0,953]	1,29 [0,66; 2,53]; p=0,5598	1,04 [0,94; 1,15]; p=0,4534	3,2% [-5,1%; 11,6%]; p=0,4484	1,227 [0,935; 1,610]; p=0,1395
60 bis <90 ml/min	109/140 (77,9%)	1,002 [0,493; 2,333]	111/149 (74,5%)	1,084 [0,723; 2,103]	1,20 [0,69; 2,10]; p=0,6078	1,04 [0,92; 1,19]; p=0,5128	3,3% [-6,5%; 13,0%]; p=0,5109	1,035 [0,786; 1,363]; p=0,8080
≥90 ml/min	47/60 (78,3%)	0,723 [0,493; 4,764]	45/61 (73,8%)	0,953 [0,493; 2,103]	1,35 [0,55; 3,28]; p=0,6704	1,07 [0,87; 1,33]; p=0,5163	5,4% [-10,8%; 21,6%]; p=0,5120	1,031 [0,663; 1,604]; p=0,8910
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	243/298 (81,5%)	0,72 [0,49; 1,05]	233/303 (76,9%)	0,95 [0,72; 1,12]	1,33 [0,89; 1,99] p=0,2016	1,06 [0,98; 1,15] p=0,1685	4,50% [-1,90%; 10,90%] p=0,1655	1,06 [0,89; 1,28] p=0,5142
beeinträchtigt	35/45 (77,8%)	0,49 [0,39; 0,92]	43/51 (84,3%)	0,72 [0,49; 1,08]	0,58 [0,19; 1,77] p=0,5115	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3557	-7,60% [-23,10%; 8,00%] p=0,3407	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6277

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	223/271 (82,3%)	0,53 [0,49; 0,95]	211/269 (78,4%)	0,95 [0,72; 1,08]	1,30 [0,84; 2,00] p=0,2793	1,05 [0,97; 1,14] p=0,2340	4,00% [-2,60%; 10,70%] p=0,2327	1,13 [0,93; 1,36] p=0,2271
Nicht EMA-Population	58/75 (77,3%)	0,72 [0,49; 2,89]	65/85 (76,5%)	0,95 [0,49; 1,18]	1,06 [0,50; 2,26] p=1,0000	1,01 [0,86; 1,20] p=0,8776	1,00% [-11,80%; 13,80%] p=0,8758	0,91 [0,63; 1,31] p=0,5976
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Alle								
Alle	166/346 (48,0%)	35,91 [23,46; NA]	115/354 (32,5%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,44; 2,72] p<0,0001	1,47 [1,23; 1,77] p<0,0001	15,40% [8,40%; 22,40%] p<0,0001	1,20 [0,93; 1,54] p=0,1540
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	82/159 (51,6%)	30,98 [10,88; NA]	52/166 (31,3%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,57; 4,04] p=0,0001	1,70 [1,29; 2,24] p<0,0001	21,20% [10,90%; 31,50%] p<0,0001	1,48 [1,02; 2,15] p=0,0370
weiblich	84/187 (44,9%)	45,08 [23,46; NA]	63/188 (33,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,09; 2,62] p=0,0248	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0189	11,60% [2,10%; 21,10%] p=0,0171	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8258
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	12/36 (33,3%)	NA [25,99; NA]	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,29; 3,71] p=1,0000	1,02 [0,49; 2,13] p=0,9562	0,70% [-22,90%; 24,30%] p=0,9547	0,70 [0,23; 2,12] p=0,5317
65 bis <75 Jahre	90/208 (43,3%)	45,08 [30,98; NA]	65/224 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,27; 2,85] p=0,0023	1,50 [1,16; 1,94] p=0,0017	14,50% [5,60%; 23,40%] p=0,0015	1,20 [0,85; 1,67] p=0,2970
≥75	64/102 (62,7%)	8,84 [3,32; 28,98]	44/106 (41,5%)	NA [9,99; NA]	2,51 [1,40; 4,49] p=0,0026	1,51 [1,16; 1,96] p=0,0017	21,20% [8,30%; 34,00%] p=0,0013	1,29 [0,86; 1,93] p=0,2168

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Ethnie								
weiß	136/293 (46,4%)	42,71 [25,99; NA]	97/302 (32,1%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,37; 2,73] p=0,0002	1,46 [1,20; 1,79] p=0,0002	14,70% [7,10%; 22,30%] p=0,0001	1,14 [0,87; 1,50] p=0,3398
andere	30/53 (56,6%)	28,06 [2,10; NA]	18/52 (34,6%)	NA [8,12; NA]	2,19 [0,94; 5,10] p=0,0962	1,51 [0,96; 2,36] p=0,0623	18,10% [-0,80%; 37,10%] p=0,0612	1,38 [0,71; 2,68] p=0,3465
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Region								
Europa	132/286 (46,2%)	42,71 [23,46; NA]	90/293 (30,7%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,41; 2,84] p=0,0001	1,50 [1,22; 1,84] p=0,0001	15,30% [7,70%; 22,90%] p<0,0001	1,23 [0,93; 1,63] p=0,1541
andere	34/60 (56,7%)	29,14 [5,52; NA]	25/61 (41,0%)	NA [4,40; NA]	1,90 [0,88; 4,12] p=0,1459	1,34 [0,94; 1,91] p=0,1008	14,20% [-2,60%; 31,00%] p=0,0969	0,94 [0,53; 1,67] p=0,8260
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/2 (100,0%)	2,743 [0,394; 5,092]	4/7 (57,1%)	0,361 [0,197; NA]	NA [NA; NA]; p=0,8000	4,00 [0,73; 21,84]; p=0,2207	75,0% [32,6%; 100%]; p=0,0005	2,828[0,170;47,146]; p=0,4689
30 bis <60 ml/min	69/144 (47,9%)	38,998 [13,240; NA]	59/137 (43,1%)	NA [9,561; NA]	1,31 [0,80; 2,16]; p=0,3498	1,14 [0,89; 1,47]; p=0,2903	6,2% [-5,1%;17,4%]; p=0,2808	0,983[0,683; 1,414]; p=0,9257
60 bis <90 ml/min	73/140 (52,1%)	30,127 [14,522; NA]	36/149 (24,2%)	NA [NA; NA]	3,50 [2,09; 5,87]; p=<.0001	2,14 [1,55; 2,97]; p<0,0001	27,8% [17,1%; 38,6%]; p=<.0001	1,660[1,088; 2,534]; p=0,0188
≥90 ml/min	22/60 (36,7%)	NA [25,988; NA]	16/61 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,76; 4,80]; p=0,2546	1,49 [0,84; 2,65]; p=0,1746	11,3% [-4,5%; 27,2%]; p=0,1608	0,866[0,389; 1,931]; p=0,7253
Schwerwiegende UE - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	143/298 (48,0%)	35,91 [25,99; NA]	96/303 (31,7%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,44; 2,84] p<0,0001	1,50 [1,23; 1,83] p<0,0001	16,00% [8,40%; 23,50%] p<0,0001	1,19 [0,90; 1,56] p=0,2197

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	22/45 (48,9%)	NA [2,69; NA]	19/51 (37,3%)	NA [7,52; NA]	2,36 [0,88; 6,28] p=0,1172	1,50 [0,95; 2,38] p=0,0727	16,50% [-1,40%; 34,40%] p=0,0715	1,96 [0,94; 4,06] p=0,0707
Schwerwiegende UE - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	139/271 (51,3%)	29,14 [15,21; 45,08]	92/269 (34,2%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,47; 2,99] p<0,0001	1,50 [1,23; 1,83] p<0,0001	17,10% [9,10%; 25,20%] p<0,0001	1,24 [0,94; 1,64] p=0,1232
Nicht EMA-Population	27/75 (36,0%)	NA [42,71; NA]	23/85 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,77; 3,01] p=0,2961	1,33 [0,84; 2,10] p=0,2249	8,90% [-5,40%; 23,10%] p=0,2222	1,03 [0,57; 1,86] p=0,9316
UE, die zum Therapieabbruch führen								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Alle								
Alle	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	33/354 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,41; 1,26] p=0,3088	0,75 [0,45; 1,23] p=0,2469	-2,30% [-6,30%; 1,60%] p=0,2458	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0134
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	11/159 (6,9%)	NA [NA; NA]	20/166 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,24; 1,26] p=0,2247	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1589	-4,40% [-10,40%; 1,60%] p=0,1490	0,38 [0,17; 0,88] p=0,0237
weiblich	13/187 (7,0%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,48; 2,35] p=1,0000	1,06 [0,51; 2,18] p=0,8810	0,40% [-4,80%; 5,60%] p=0,8833	0,68 [0,29; 1,62] p=0,3871
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,22; 18,08] p=0,9442	1,99 [0,23; 16,83] p=0,5147	4,60% [-9,30%; 18,60%] p=0,5156	1,31 [0,08; 22,28] p=0,8522
65 bis <75 Jahre	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	15/224 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,35; 1,75] p=0,6990	0,80 [0,38; 1,68] p=0,5535	-1,40% [-5,80%; 3,10%] p=0,5546	0,54 [0,23; 1,26] p=0,1538
≥75	10/102 (9,8%)	NA [NA; NA]	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,24; 1,31] p=0,2580	0,62 [0,30; 1,27] p=0,1804	-6,10% [-14,80%; 2,70%] p=0,1757	0,42 [0,18; 0,98] p=0,0451

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	19/293 (6,5%)	NA [NA; NA]	25/302 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,43; 1,52] p=0,6182	0,82 [0,46; 1,48] p=0,5097	-1,40% [-5,50%; 2,70%] p=0,5079	0,49 [0,24; 0,98] p=0,0428
andere	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,08; 1,23] p=0,1754	0,38 [0,12; 1,21] p=0,0970	-10,90% [-23,30%; 1,50%] p=0,0847	0,33 [0,09; 1,12] p=0,0746
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Region								
Europa	19/286 (6,6%)	NA [NA; NA]	22/293 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,47; 1,72] p=0,8851	0,91 [0,50; 1,66] p=0,7555	-0,60% [-4,80%; 3,50%] p=0,7576	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1265
andere	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,10; 1,14] p=0,1382	0,42 [0,15; 1,15] p=0,0812	-10,60% [-22,10%; 0,90%] p=0,0696	0,27 [0,09; 0,87] p=0,0284
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [7,195; NA]	1/7 (14,3%)	NA [1,971; NA]	NA [NA; NA]; p=0,8000	4,00 [0,73; 21,84]; p=0,2207	75,0% [32,6%; 100%]; p=0,0005	3,464 [0,215; 55,781]; p=0,3809
30 bis <60 ml/min	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	16/137 (11,7%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,30; 1,57]; p=0,4967	0,73 [0,37; 1,45]; p=0,3757	-3,1% [-9,9%; 3,7%]; p=0,3679	0,399 [0,168; 0,951]; p=0,0381
60 bis <90 ml/min	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	11/149 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,31; 2,09]; p=0,8486	0,82 [0,33; 2,03]; p=0,6643	-1,3% [-7,0%; 4,5%]; p=0,6631	0,687 [0,265; 1,783]; p=0,4409
≥90 ml/min	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,11; 2,73]; p=0,7218	0,56 [0,12; 2,54]; p=0,4426	-3,7% [-12,9%; 5,6%]; p=0,4398	0,000 [0,000; NA]; p=0,9965
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	20/298 (6,7%)	NA [NA; NA]	26/303 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,40; 1,35] p=0,4005	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3197	-2,10% [-6,30%; 2,10%] p=0,3169	0,49 [0,26; 0,95] p=0,0340
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,17; 3,64] p=1,0000	0,86 [0,32; 2,27] p=0,7554	-1,80% [-13,00%; 9,40%] p=0,7559	0,56 [0,14; 2,22] p=0,4069

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	20/271 (7,4%)	NA [NA; NA]	28/269 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,37; 1,26] p=0,2905	0,72 [0,42; 1,23] p=0,2262	-2,90% [-7,60%; 1,80%] p=0,2244	0,42 [0,22; 0,81] p=0,0100
Nicht EMA-Population	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/85 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,24; 3,82] p=1,0000	0,96 [0,28; 3,30] p=0,9425	-0,30% [-7,20%; 6,70%] p=0,9424	0,91 [0,24; 3,39] p=0,8878

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - SOCAnhang 4-J Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE – Signifikante SOC (MedDRA)* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	256/346 (74,0%)	6,44 [4,76; 8,35]	170/354 (48,0%)	10,64 [8,21; NA]	3,06 [2,22; 4,21] p<0,0001	1,54 [1,36; 1,75] p<0,0001	26,00% [19,00%; 33,00%] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	117/159 (73,6%)	5,03 [3,32; 7,75]	74/166 (44,6%)	NA [7,16; NA]	3,50 [2,18; 5,62] p<0,0001	1,67 [1,37; 2,04] p<0,0001	29,40% [19,10%; 39,70%] p<0,0001	1,74 [1,28; 2,37] p=0,0004
weiblich	139/187 (74,3%)	7,59 [5,06; 10,15]	96/188 (51,1%)	9,49 [6,70; NA]	2,72 [1,75; 4,21] p<0,0001	1,45 [1,23; 1,70] p<0,0001	23,00% [13,40%; 32,60%] p<0,0001	1,30 [0,99; 1,71] p=0,0616

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	20/36 (55,6%)	12,16 [8,74; NA]	11/24 (45,8%)	NA [6,31; NA]	1,38 [0,48; 3,98] p=0,7358	1,18 [0,69; 2,01] p=0,5454	8,70% [-19,70%; 37,10%] p=0,5464	1,25 [0,55; 2,84] p=0,5872
65 bis <75 Jahre	156/208 (75,0%)	6,90 [4,14; 8,97]	104/224 (46,4%)	12,52 [8,41; NA]	3,39 [2,25; 5,10] p<0,0001	1,61 [1,37; 1,88] p<0,0001	28,40% [19,50%; 37,20%] p<0,0001	1,42 [1,10; 1,84] p=0,0073
≥75	80/102 (78,4%)	3,71 [1,54; 6,44]	55/106 (51,9%)	7,16 [4,17; NA]	3,36 [1,82; 6,20] p=0,0001	1,51 [1,22; 1,86] p<0,0001	26,40% [14,00%; 38,80%] p<0,0001	1,51 [1,06; 2,15] p=0,0236
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	210/293 (71,7%)	6,90 [5,06; 8,97]	140/302 (46,4%)	12,62 [8,41; NA]	2,94 [2,09; 4,14] p<0,0001	1,56 [1,35; 1,79] p<0,0001	25,60% [17,90%; 33,30%] p<0,0001	1,42 [1,14; 1,77] p=0,0020
andere	46/53 (86,8%)	3,32 [0,85; 8,05]	30/52 (57,7%)	4,76 [3,61; 12,52]	5,12 [1,69; 15,48] p=0,0028	1,45 [1,14; 1,84] p=0,0015	27,30% [11,00%; 43,60%] p=0,0010	1,30 [0,79; 2,14] p=0,2956
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	202/286 (70,6%)	7,10 [5,45; 9,10]	131/293 (44,7%)	NA [8,87; NA]	2,99 [2,11; 4,22] p<0,0001	1,58 [1,36; 1,84] p<0,0001	26,00% [18,20%; 33,80%] p<0,0001	1,49 [1,19; 1,87] p=0,0006
andere	54/60 (90,0%)	3,32 [1,05; 6,70]	39/61 (63,9%)	4,07 [2,79; 9,04]	4,51 [1,71; 11,89] p=0,0020	1,39 [1,13; 1,71] p=0,0012	25,40% [10,70%; 40,00%] p=0,0007	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4858
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	2/2 (100,0%)	6,045 [0,296; 11,795]	3/7 (42,9%)	NA [0,361; NA]	NA [NA; NA]; p=0,8000	4,00 [0,73; 21,84]; p=0,2207	75,0% [32,6%; 100%]; p=0,0005	5,06E8 [0,000; NA]; p=0,9986
30 bis <60 ml/min	112/144 (77,8%)	3,910 [2,103; 6,538]	68/137 (49,6%)	8,805 [4,764; NA]	3,68 [2,17; 6,24]; p<.0001	1,57 [1,30; 1,89]; p<0,0001	28,5% [17,7%; 39,3%]; p<.0001	1,486 [1,084; 2,038]; p=0,0138

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
60 bis <90 ml/min	101/140 (72,1%)	7,754 [6,242; 9,561]	67/149 (45,0%)	NA [6,932; NA]	3,37 [2,03; 5,59]; p<.0001	1,63 [1,32; 2,01]; p<0,0001	27,9% [17,1%; 38,7%]; p<.0001	1,440 [1,044; 1,987]; p=0,0265
≥90 ml/min	41/60 (68,3%)	8,016 [2,957; 15,441]	32/61 (52,5%)	10,645 [3,713; NA]	1,73 [0,81; 3,69]; p=0,2109	1,26 [0,92; 1,74]; p=0,1500	13,9% [-5,1%; 32,9%]; p=0,1512	1,127 [0,664; 1,912]; p=0,6580
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	218/298 (73,2%)	6,24 [4,14; 8,84]	149/303 (49,2%)	10,22 [7,75; NA]	2,80 [1,99; 3,93] p<0,0001	1,49 [1,30; 1,70] p<0,0001	24,00% [16,40%; 31,50%] p<0,0001	1,40 [1,13; 1,74] p=0,0022
beeinträchtigt	35/45 (77,8%)	7,59 [2,69; 11,79]	21/51 (41,2%)	NA [4,76; NA]	7,39 [2,49; 21,94] p=0,0002	2,01 [1,39; 2,91] p=0,0001	39,80% [22,50%; 57,10%] p<0,0001	1,89 [1,01; 3,52] p=0,0466
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	197/271 (72,7%)	6,24 [3,91; 8,35]	131/269 (48,7%)	9,82 [7,13; NA]	2,79 [1,95; 3,99] p<0,0001	1,50 [1,30; 1,73] p<0,0001	24,20% [16,10%; 32,20%] p<0,0001	1,39 [1,11; 1,75] p=0,0046
Nicht EMA-Population	59/75 (78,7%)	7,92 [4,17; 9,76]	39/85 (45,9%)	NA [7,85; NA]	4,30 [2,15; 8,56] p<0,0001	1,73 [1,33; 2,25] p<0,0001	33,00% [18,90%; 47,20%] p<0,0001	1,51 [0,99; 2,30] p=0,0543
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Alle								
Alle	149/346 (43,1%)	47,57 [31,08; NA]	74/354 (20,9%)	NA [NA; NA]	2,92 [2,09; 4,09] p<0,0001	2,07 [1,64; 2,62] p<0,0001	22,30% [15,60%; 29,00%] p<0,0001	1,91 [1,43; 2,55] p<0,0001
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/159 (41,5%)	NA [31,08; NA]	39/166 (23,5%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,62; 4,45] p=0,0001	1,87 [1,35; 2,57] p=0,0001	19,90% [10,20%; 29,60%] p<0,0001	1,74 [1,15; 2,63] p=0,0085

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	83/187 (44,4%)	47,57 [18,40; NA]	35/188 (18,6%)	NA [NA; NA]	3,52 [2,19; 5,65] p<0,0001	2,42 [1,71; 3,43] p<0,0001	25,80% [16,70%; 34,90%] p<0,0001	2,23 [1,48; 3,38] p=0,0001
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,28; 6,65] p=1,0000	1,34 [0,35; 5,14] p=0,6657	4,00% [-15,30%; 23,20%] p=0,6874	1,63 [0,27; 9,82] p=0,5926
65 bis <75 Jahre	94/208 (45,2%)	47,57 [18,50; NA]	44/224 (19,6%)	NA [NA; NA]	3,39 [2,20; 5,22] p<0,0001	2,28 [1,69; 3,08] p<0,0001	25,30% [16,80%; 33,80%] p<0,0001	2,01 [1,38; 2,92] p=0,0003
≥75	50/102 (49,0%)	30,92 [10,02; NA]	28/106 (26,4%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,51; 4,88] p=0,0010	1,87 [1,28; 2,72] p=0,0006	22,80% [10,00%; 35,50%] p=0,0005	1,82 [1,13; 2,94] p=0,0138
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Ethnie								
weiß	118/293 (40,3%)	47,57 [38,11; NA]	59/302 (19,5%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,98; 4,21] p<0,0001	2,08 [1,60; 2,72] p<0,0001	21,00% [13,90%; 28,10%] p<0,0001	1,85 [1,33; 2,56] p=0,0002
andere	31/53 (58,5%)	10,58 [0,95; NA]	15/52 (28,8%)	NA [12,48; NA]	3,55 [1,56; 8,08] p=0,0025	2,09 [1,27; 3,42] p=0,0015	32,50% [13,30%; 51,60%] p=0,0009	2,35 [1,21; 4,54] p=0,0115
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Region								
Europa	113/286 (39,5%)	47,57 [38,11; NA]	56/293 (19,1%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,93; 4,15] p<0,0001	2,07 [1,57; 2,72] p<0,0001	20,40% [13,20%; 27,50%] p<0,0001	1,83 [1,31; 2,56] p=0,0004
andere	36/60 (60,0%)	10,58 [1,97; NA]	18/61 (29,5%)	NA [12,48; NA]	3,48 [1,65; 7,35] p=0,0011	2,07 [1,32; 3,25] p=0,0006	31,50% [14,10%; 48,80%] p=0,0004	2,15 [1,20; 3,85] p=0,0106
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,033; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,263; NA]	0,00 [NA; NA]; p=1,0000	0,00 [NA; NA]; p=0,6171	-25,0% [-67,4%; 17,4%]; p=0,2482	NA [NA; NA]; NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
30 bis <60 ml/min	60/144 (41,7%)	NA [30,062; NA]	30/137 (21,9%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,54; 4,33]; p=0,0003	1,94 [1,34; 2,81]; p=0,0002	20,8% [9,9%; 31,7%]; p=0,0002	1,768 [1,118; 2,798]; p=0,0149
60 bis <90 ml/min	60/140 (42,9%)	47,573 [19,778; NA]	32/149 (21,5%)	NA [NA; NA]	2,95 [1,74; 5,00]; p=<.0001	2,09 [1,45; 3,02]; p=<.0001	22,7% [12,2%; 33,3%]; p=<.0001	1,849 [1,176; 2,908]; p=0,0078
≥90 ml/min	28/60 (46,7%)	32,723 [8,082; NA]	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	3,71 [1,51; 9,12]; p=0,0061	2,48 [1,27; 4,83]; p=0,0034	25,9% [9,1%; 42,7%]; p=0,0025	2,419 [1,141; 5,129]; p=0,0213
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	132/298 (44,3%)	47,57 [20,53; NA]	63/303 (20,8%)	NA [NA; NA]	3,10 [2,16; 4,46] p<0,0001	2,16 [1,68; 2,79] p<0,0001	24,00% [16,70%; 31,20%] p<0,0001	2,00 [1,47; 2,74] p<0,0001
beeinträchtigt	16/45 (35,6%)	NA [24,80; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,75; 5,05] p=0,2616	1,61 [0,80; 3,26] p=0,1771	12,90% [-5,20%; 31,10%] p=0,1634	1,90 [0,79; 4,53] p=0,1497
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	116/271 (42,8%)	NA [30,06; NA]	58/269 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,79 [1,91; 4,09] p<0,0001	2,01 [1,54; 2,62] p<0,0001	21,60% [13,90%; 29,20%] p<0,0001	1,96 [1,42; 2,72] p<0,0001
Nicht EMA-Population	33/75 (44,0%)	47,57 [19,98; NA]	16/85 (18,8%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,65; 6,92] p=0,0012	2,32 [1,39; 3,86] p=0,0007	24,90% [10,90%; 38,80%] p=0,0005	1,72 [0,91; 3,24] p=0,0934
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen								
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	94/346 (27,2%)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,50; 3,22] p<0,0001	1,85 [1,36; 2,50] p<0,0001	12,40% [6,50%; 18,30%] p<0,0001	1,57 [1,11; 2,24] p=0,0116
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	48/159 (30,2%)	NA [NA; NA]	18/166 (10,8%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,97; 6,51] p<0,0001	2,80 [1,71; 4,59] p<0,0001	19,70% [11,00%; 28,40%] p<0,0001	2,71 [1,55; 4,71] p=0,0004

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	46/187 (24,6%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,87; 2,41] p=0,1932	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1538	6,00% [-2,20%; 14,30%] p=0,1489	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9308
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,31; 4,50] p=1,0000	1,13 [0,46; 2,77] p=0,7951	2,80% [-19,60%; 25,20%] p=0,8058	1,11 [0,30; 4,15] p=0,8741
65 bis <75 Jahre	52/208 (25,0%)	NA [NA; NA]	28/224 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,41; 3,95] p=0,0013	1,99 [1,31; 3,02] p=0,0009	12,40% [5,20%; 19,70%] p=0,0008	1,58 [0,98; 2,55] p=0,0623
≥75	35/102 (34,3%)	NA [32,72; NA]	20/106 (18,9%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,18; 4,26] p=0,0198	1,80 [1,12; 2,90] p=0,0133	15,20% [3,40%; 27,00%] p=0,0114	1,67 [0,95; 2,94] p=0,0770
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	78/293 (26,6%)	NA [NA; NA]	44/302 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,43; 3,29] p=0,0003	1,84 [1,32; 2,55] p=0,0002	12,20% [5,80%; 18,60%] p=0,0002	1,59 [1,08; 2,33] p=0,0182
andere	16/53 (30,2%)	NA [39,36; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,96; 7,10] p=0,0985	2,04 [0,96; 4,32] p=0,0613	16,40% [0,10%; 32,70%] p=0,0480	1,49 [0,60; 3,70] p=0,3890
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	76/286 (26,6%)	NA [NA; NA]	40/293 (13,7%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,51; 3,56] p=0,0001	1,95 [1,38; 2,74] p<0,0001	13,00% [6,60%; 19,40%] p<0,0001	1,72 [1,16; 2,55] p=0,0074
andere	18/60 (30,0%)	NA [39,98; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,77; 4,32] p=0,2551	1,56 [0,82; 2,98] p=0,1790	10,70% [-4,40%; 25,70%] p=0,1654	1,11 [0,51; 2,46] p=0,7902
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [1,643; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	38/144 (26,4%)	NA [NA; NA]	26/137 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,90; 2,87]; p=0,1490	1,44 [0,92; 2,25]; p=0,1138	8,1% [-1,7%; 17,8%]; p=0,1041	1,196 [0,714; 2,005]; p=0,4963

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
60 bis <90 ml/min	41/140 (29,3%)	NA [NA; NA]	19/149 (12,8%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,71; 6,02]; p=0,0003	2,45 [1,49; 4,01]; p=0,0002	17,7% [8,6%; 26,9%]; p=0,0001	2,131 [1,201; 3,782]; p=0,0097
≥90 ml/min	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,74 [1,16; 12,12]; p=0,0468	2,98 [1,08; 8,25]; p=0,0261	16,0% [2,5%; 29,6%]; p=0,0202	2,231 [0,749; 6,644]; p=0,1495
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	81/298 (27,2%)	NA [NA; NA]	43/303 (14,2%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,53; 3,54] p<0,0001	1,93 [1,39; 2,68] p<0,0001	13,10% [6,80%; 19,40%] p<0,0001	1,70 [1,16; 2,50] p=0,0065
beeinträchtigt	12/45 (26,7%)	NA [39,98; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,64; 5,03] p=0,3622	1,60 [0,70; 3,63] p=0,2451	10,10% [-7,00%; 27,20%] p=0,2479	1,27 [0,50; 3,27] p=0,6149
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	75/271 (27,7%)	NA [NA; NA]	42/269 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,38; 3,25] p=0,0008	1,78 [1,27; 2,48] p=0,0006	12,10% [5,30%; 18,90%] p=0,0005	1,55 [1,05; 2,30] p=0,0284
Nicht EMA-Population	19/75 (25,3%)	NA [NA; NA]	10/85 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,07; 5,63] p=0,0468	2,12 [1,06; 4,25] p=0,0291	13,50% [1,30%; 25,60%] p=0,0300	1,77 [0,79; 3,94] p=0,1652

Anhang 4-J Tabelle 4-41: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE (CTCAE ≥3) – Signifikante SOC (MedDRA) - Studie ALCYONE*

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	93/346 (26,9%)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,48; 3,18] p<0,0001	1,84 [1,36; 2,49] p<0,0001	12,30% [6,40%; 18,20%] p<0,0001	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	43/159 (27,0%)	NA [NA; NA]	30/166 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,03; 3,14] p=0,0542	1,53 [1,02; 2,30] p=0,0396	9,30% [0,60%; 18,10%] p=0,0367	1,54 [0,94; 2,54] p=0,0888
weiblich	50/187 (26,7%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,55; 4,56] p=0,0003	2,30 [1,45; 3,66] p=0,0002	15,30% [7,20%; 23,40%] p=0,0002	1,62 [0,95; 2,78] p=0,0774
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	10/36 (27,8%)	NA [15,44; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,41; 6,92] p=0,6834	1,50 [0,54; 4,18] p=0,4420	8,60% [-13,40%; 30,50%] p=0,4456	1,42 [0,36; 5,63] p=0,6210
65 bis <75 Jahre	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	28/224 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,39; 3,83] p=0,0016	1,98 [1,30; 3,01] p=0,0011	12,20% [4,90%; 19,40%] p=0,0010	1,57 [0,97; 2,55] p=0,0650
≥75	32/102 (31,4%)	NA [39,00; NA]	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,99; 3,57] p=0,0734	1,60 [0,99; 2,59] p=0,0521	11,70% [0,00%; 23,50%] p=0,0493	1,29 [0,73; 2,31] p=0,3827
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	80/293 (27,3%)	NA [NA; NA]	44/302 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,49; 3,40] p=0,0001	1,92 [1,37; 2,69] p<0,0001	13,10% [6,60%; 19,50%] p<0,0001	1,52 [1,03; 2,23] p=0,0333
andere	13/53 (24,5%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,56; 4,02] p=0,5788	1,40 [0,60; 3,30] p=0,4200	6,60% [-9,50%; 22,60%] p=0,4223	1,02 [0,39; 2,66] p=0,9671
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	75/286 (26,2%)	NA [NA; NA]	39/293 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,52; 3,59] p=0,0001	1,98 [1,39; 2,82] p<0,0001	13,00% [6,60%; 19,40%] p<0,0001	1,65 [1,11; 2,47] p=0,0141

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	18/60 (30,0%)	NA [45,08; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,68; 3,59] p=0,3917	1,41 [0,74; 2,67] p=0,2882	8,50% [-7,10%; 24,10%] p=0,2852	0,98 [0,45; 2,12] p=0,9526
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,361; NA]	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA
30 bis <60 ml/min	45/144 (31,3%)	NA [45,08; NA]	21/137 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,46; 4,87]; p=0,0017	2,09 [1,32; 3,30]; p=0,0011	16,6% [7,0%; 26,3%]; p=0,0008	1,726 [1,006; 2,963]; p=0,0475
60 bis <90 ml/min	33/140 (23,6%)	NA [NA; NA]	13/149 (8,7%)	NA [NA; NA]	3,33 [1,64; 6,75]; p=0,0007	2,80 [1,52; 5,19]; p=0,0005	15,3% [6,8%; 23,7%]; p=0,0004	2,143 [1,098; 4,184]; p=0,0255
≥90 ml/min	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	15/61 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,49; 2,97]; p=0,8615	1,15 [0,59; 2,27]; p=0,6888	3,3% [-12,7%; 19,3%]; p=0,6833	0,894 [0,384; 2,078]; p=0,7939
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	79/298 (26,5%)	NA [NA; NA]	40/303 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,57; 3,69] p<0,0001	2,01 [1,43; 2,84] p<0,0001	13,30% [7,10%; 19,60%] p<0,0001	1,65 [1,11; 2,44] p=0,0134
beeinträchtigt	14/45 (31,1%)	NA [19,05; NA]	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,64; 4,33] p=0,4070	1,42 [0,74; 2,73] p=0,2863	9,80% [-8,30%; 28,00%] p=0,2874	1,00 [0,42; 2,35] p=0,9932
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	78/271 (28,8%)	NA [NA; NA]	41/269 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,50; 3,52] p=0,0002	1,91 [1,36; 2,68] p=0,0001	13,70% [6,90%; 20,60%] p<0,0001	1,56 [1,05; 2,31] p=0,0277
Nicht EMA-Population	15/75 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/85 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,75; 4,24] p=0,2770	1,58 [0,79; 3,16] p=0,1927	7,50% [-3,80%; 18,80%] p=0,1937	1,15 [0,50; 2,66] p=0,7398

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	26/346 (7,5%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,56 [1,58; 8,03] p=0,0019	3,30 [1,52; 7,15] p=0,0013	5,20% [2,10%; 8,40%] p=0,0012	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0399
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	14/159 (8,8%)	NA [NA; NA]	2/166 (1,2%)	NA [NA; NA]	7,42 [1,69; 32,54] p=0,0031	7,05 [1,65; 30,19] p=0,0020	7,60% [2,80%; 12,40%] p=0,0019	6,22 [1,39; 27,93] p=0,0170
weiblich	12/187 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,71; 5,52] p=0,2790	1,89 [0,73; 4,90] p=0,1855	2,90% [-1,30%; 7,20%] p=0,1788	1,04 [0,34; 3,16] p=0,9430
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
65 bis <75 Jahre	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,77; 5,99] p=0,2178	2,07 [0,77; 5,55] p=0,1392	2,80% [-0,90%; 6,50%] p=0,1411	1,46 [0,51; 4,21] p=0,4858
≥75	12/102 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	7,04 [1,49; 33,32] p=0,0096	5,93 [1,41; 24,93] p=0,0054	9,70% [3,00%; 16,40%] p=0,0046	4,51 [0,97; 20,93] p=0,0541
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	20/293 (6,8%)	NA [NA; NA]	5/302 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,82 [1,72; 13,51] p=0,0019	4,26 [1,63; 11,11] p=0,0012	5,30% [2,10%; 8,50%] p=0,0012	3,27 [1,18; 9,05] p=0,0222
andere	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,70 [0,61; 11,89] p=0,3345	2,38 [0,64; 8,79] p=0,1893	7,60% [-3,50%; 18,80%] p=0,1793	1,44 [0,32; 6,60] p=0,6369

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	19/286 (6,6%)	NA [NA; NA]	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,24 [1,54; 11,71] p=0,0042	4,02 [1,49; 10,79] p=0,0026	5,00% [1,80%; 8,20%] p=0,0025	2,93 [1,06; 8,15] p=0,0390
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,91 [0,66; 12,80] p=0,2742	2,60 [0,67; 10,16] p=0,1557	7,20% [-2,40%; 16,70%] p=0,1409	1,54 [0,36; 6,53] p=0,5565
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	3/137 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,71 [0,95; 14,49]; p=0,0837	3,41 [0,93; 12,50]; p=0,0483	5,2% [0,3%; 10,1%]; p=0,0387	2,473 [0,666; 9,180]; p=0,1762
60 bis <90 ml/min	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	4/149 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,04 [0,88; 10,53]; p=0,1262	2,85 [0,86; 9,46]; p=0,0695	4,4% [-0,4%; 9,3%]; p=0,0741	1,586 [0,423; 5,942]; p=0,4935
≥90 ml/min	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,47; 47,63]; p=0,3533	4,22 [0,46; 38,54]; p=0,1652	5,7% [-2,2%; 13,5%]; p=0,1582	2,991 [0,310; 28,872]; p=0,3435
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	20/298 (6,7%)	NA [NA; NA]	6/303 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,40; 9,12] p=0,0081	3,31 [1,36; 8,03] p=0,0051	4,60% [1,40%; 7,80%] p=0,0047	2,64 [1,03; 6,76] p=0,0435
beeinträchtigt	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,22 [0,48; 21,64] p=0,4034	2,67 [0,54; 13,29] p=0,2113	6,60% [-3,70%; 16,80%] p=0,2086	1,66 [0,27; 10,29] p=0,5842
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gefäßkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	22/271 (8,1%)	NA [NA; NA]	6/269 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,89 [1,55; 9,77] p=0,0031	3,60 [1,50; 8,63] p=0,0021	5,90% [2,20%; 9,60%] p=0,0018	2,62 [1,03; 6,71] p=0,0441
Nicht EMA-Population	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,39; 12,32] p=0,6165	2,11 [0,42; 10,61] p=0,3599	2,80% [-3,30%; 8,80%] p=0,3674	1,58 [0,26; 9,45] p=0,6182

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende UE – Signifikante SOC (MedDRA) - Studie ALCYONE*

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	88/346 (25,4%)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,72; 3,89] p<0,0001	2,15 [1,54; 3,00] p<0,0001	13,60% [7,90%; 19,20%] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	41/159 (25,8%)	NA [NA; NA]	21/166 (12,7%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,45; 4,87] p=0,0022	2,17 [1,33; 3,55] p=0,0014	13,90% [5,60%; 22,20%] p=0,0011	2,35 [1,33; 4,14] p=0,0033
weiblich	47/187 (25,1%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,49; 4,61] p=0,0009	2,22 [1,38; 3,58] p=0,0007	13,70% [6,00%; 21,50%] p=0,0005	1,72 [1,00; 2,95] p=0,0504
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,19; 7,68] p=1,0000	1,16 [0,30; 4,40] p=0,8389	1,80% [-14,70%; 18,30%] p=0,8314	1,02 [0,20; 5,31] p=0,9811
65 bis <75 Jahre	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	23/224 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,64; 4,80] p=0,0002	2,36 [1,50; 3,73] p=0,0001	14,10% [7,00%; 21,20%] p<0,0001	2,10 [1,27; 3,48] p=0,0038
≥75	31/102 (30,4%)	NA [39,00; NA]	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,20; 4,73] p=0,0189	1,91 [1,14; 3,20] p=0,0125	14,40% [3,30%; 25,60%] p=0,0109	1,55 [0,84; 2,88] p=0,1638
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	74/293 (25,3%)	NA [NA; NA]	38/302 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,56; 3,75] p<0,0001	2,05 [1,43; 2,95] p<0,0001	12,90% [6,70%; 19,10%] p<0,0001	1,70 [1,13; 2,54] p=0,0104
andere	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	3,53 [1,05; 11,92] p=0,0594	2,87 [0,98; 8,41] p=0,0333	15,80% [1,50%; 30,00%] p=0,0301	2,65 [0,84; 8,39] p=0,0972

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	69/286 (24,1%)	NA [NA; NA]	33/293 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,59; 3,96] p<0,0001	2,14 [1,46; 3,13] p<0,0001	12,80% [6,60%; 18,90%] p<0,0001	1,92 [1,25; 2,93] p=0,0027
andere	19/60 (31,7%)	45,08 [45,08; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,07; 6,97] p=0,0551	2,08 [1,03; 4,21] p=0,0338	16,00% [1,60%; 30,30%] p=0,0293	1,59 [0,68; 3,68] p=0,2836
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,361; NA]	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA
30 bis <60 ml/min	40/144 (27,8%)	NA [45,076; NA]	16/137 (11,7%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,58; 5,88]; p=0,0010	2,37 [1,42; 3,96]; p=0,0007	16,4% [7,3%; 25,5%]; p=0,0004	1,976 [1,087; 3,593]; p=0,0255
60 bis <90 ml/min	35/140 (25,0%)	NA [NA; NA]	13/149 (8,7%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,71; 6,91]; p=0,0006	2,82 [1,54; 5,16]; p=0,0004	15,8% [7,3%; 24,3%]; p=0,0003	2,434 [1,265; 4,681]; p=0,0077
≥90 ml/min	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,58; 4,65]; p=0,5032	1,43 [0,68; 3,00]; p=0,3531	6,6% [-7,3%; 20,5%]; p=0,3516	1,377 [0,524; 3,616]; p=0,5161
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	80/298 (26,8%)	NA [NA; NA]	32/303 (10,6%)	NA [NA; NA]	3,18 [2,02; 5,01] p<0,0001	2,54 [1,75; 3,70] p<0,0001	16,30% [10,20%; 22,40%] p<0,0001	2,21 [1,45; 3,37] p=0,0002
beeinträchtigt	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,26; 2,29] p=0,8531	0,81 [0,32; 2,05] p=0,6454	-3,70% [-19,40%; 11,90%] p=0,6409	0,67 [0,24; 1,88] p=0,4465
Schwerwiegende UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	75/271 (27,7%)	NA [NA; NA]	30/269 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,96; 5,04] p<0,0001	2,50 [1,70; 3,68] p<0,0001	16,60% [10,20%; 23,10%] p<0,0001	2,14 [1,38; 3,31] p=0,0006
Nicht EMA-Population	13/75 (17,3%)	NA [NA; NA]	12/85 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,55; 3,08] p=0,7133	1,24 [0,61; 2,53] p=0,5606	3,40% [-7,90%; 14,60%] p=0,5571	1,07 [0,48; 2,39] p=0,8635

Anhang 4-J Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen – Signifikante SOC (MedDRA) - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Alle								
Alle	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0021	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0015	-3,30% [-5,40%; -1,30%] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Ethnie								
weiß	1/293 (0,3%)	NA [NA; NA]	11/302 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0102	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0065	-3,20% [-5,30%; -1,00%] p=0,0047	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0272
andere	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Region								
Europa	1/286 (0,3%)	NA [NA; NA]	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 0,92] p=0,0268	0,12 [0,01; 0,94] p=0,0145	-2,70% [-4,70%; -0,60%] p=0,0123	0,12 [0,01; 0,93] p=0,0420
andere	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	1/298 (0,3%)	NA [NA; NA]	13/303 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,58] p=0,0019	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0014	-3,90% [-6,30%; -1,50%] p=0,0012	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135
beeinträchtigt	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen - Erkrankungen des Nervensystems - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	1/271 (0,4%)	NA [NA; NA]	13/269 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,57] p=0,0016	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0012	-4,40% [-7,10%; -1,80%] p=0,0011	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0125
Nicht EMA-Population	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – PT

Anhang 4-J Tabelle 4-44: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Jegliche UE – Signifikante PT (MedDRA) - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie								
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Alle								
Alle	107/346 (30,9%)	NA [NA; NA]	131/354 (37,0%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,55; 1,04] p=0,1024	0,83 [0,68; 1,03] p=0,0869	-6,10% [-13,10%; 0,90%] p=0,0855	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0059
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	43/159 (27,0%)	NA [NA; NA]	55/166 (33,1%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,46; 1,20] p=0,2771	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2278	-6,20% [-16,40%; 3,90%] p=0,2270	0,67 [0,44; 1,02] p=0,0631
weiblich	64/187 (34,2%)	NA [NA; NA]	76/188 (40,4%)	NA [11,76; NA]	0,79 [0,52; 1,21] p=0,3316	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2812	-5,40% [-15,10%; 4,40%] p=0,2794	0,72 [0,51; 1,02] p=0,0632
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs >=75)								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/24 (33,3%)	NA [7,62; NA]	0,29 [0,07; 1,14] p=0,1412	0,41 [0,15; 1,10] p=0,0734	-21,20% [-43,90%; 1,60%] p=0,0682	0,41 [0,14; 1,26] p=0,1212
65 bis <75 Jahre	61/208 (29,3%)	NA [NA; NA]	79/224 (35,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2493	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2100	-5,60% [-14,40%; 3,20%] p=0,2086	0,69 [0,49; 0,98] p=0,0361
>=75	40/102 (39,2%)	NA [17,94; NA]	44/106 (41,5%)	NA [6,96; NA]	0,90 [0,52; 1,58] p=0,8315	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7232	-2,40% [-15,60%; 10,80%] p=0,7205	0,77 [0,50; 1,21] p=0,2572
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	92/293 (31,4%)	NA [NA; NA]	114/302 (37,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,54; 1,06] p=0,1280	0,83 [0,67; 1,04] p=0,1081	-6,30% [-13,90%; 1,40%] p=0,1074	0,70 [0,53; 0,93] p=0,0142
andere	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	17/52 (32,7%)	NA [7,59; NA]	0,69 [0,28; 1,73] p=0,5809	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4369	-7,00% [-24,30%; 10,30%] p=0,4294	0,58 [0,27; 1,24] p=0,1583

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Region								
Europa	88/286 (30,8%)	NA [NA; NA]	106/293 (36,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,56; 1,11] p=0,2003	0,85 [0,68; 1,07] p=0,1714	-5,40% [-13,00%; 2,30%] p=0,1708	0,73 [0,55; 0,98] p=0,0388
andere	19/60 (31,7%)	NA [NA; NA]	25/61 (41,0%)	NA [5,52; NA]	0,65 [0,30; 1,39] p=0,3584	0,76 [0,48; 1,23] p=0,2692	-9,70% [-26,60%; 7,10%] p=0,2579	0,54 [0,29; 1,02] p=0,0584
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,69; NA]	3/7 (42,9%)	3,06 [0,72; NA]	0,00 [NA; NA] p=0,8000	0,00 [NA; NA] p=0,2207	-75,00% [-100,0%; -32,60%] p<0,0001	0,00 [0,00; NA] p=0,9977
30 bis <60 ml/min	49/144 (34,0%)	NA [NA; NA]	64/137 (46,7%)	11,76 [5,49; NA]	0,61 [0,38; 1,00] p=0,0628	0,75 [0,57; 1,00] p=0,0478	-11,80% [-23,30%; -0,20%] p=0,0464	0,59 [0,40; 0,87] p=0,0076
60 bis <90 ml/min	45/140 (32,1%)	NA [NA; NA]	44/149 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,70; 1,89] p=0,6745	1,10 [0,77; 1,58] p=0,5842	3,00% [-7,80%; 13,90%] p=0,5865	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9522
≥90 ml/min	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	20/61 (32,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,28; 1,57] p=0,4818	0,73 [0,36; 1,47] p=0,3591	-8,00% [-24,80%; 8,80%] p=0,3506	0,59 [0,27; 1,30] p=0,1915
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	92/298 (30,9%)	NA [NA; NA]	116/303 (38,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,50; 1,00] p=0,0584	0,80 [0,64; 1,00] p=0,0481	-7,60% [-15,20%; -0,10%] p=0,0463	0,64 [0,48; 0,85] p=0,0021
beeinträchtigt	14/45 (31,1%)	NA [NA; NA]	15/51 (29,4%)	NA [7,59; NA]	1,20 [0,48; 3,01] p=0,8853	1,14 [0,57; 2,26] p=0,7085	3,60% [-14,90%; 22,10%] p=0,7019	1,20 [0,56; 2,61] p=0,6376
Jegliche UE - Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems - Anämie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	84/271 (31,0%)	NA [NA; NA]	100/269 (37,2%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1648	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1392	-6,00% [-13,90%; 1,90%] p=0,1365	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0168

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	23/75 (30,7%)	NA [NA; NA]	31/85 (36,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,39; 1,49] p=0,5424	0,84 [0,54; 1,30] p=0,4371	-5,80% [-20,20%; 8,70%] p=0,4323	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2574
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege								
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Alle								
Alle	106/346 (30,6%)	NA [NA; NA]	49/354 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,88; 3,99] p<0,0001	2,22 [1,63; 3,01] p<0,0001	16,80% [10,80%; 22,90%] p<0,0001	1,78 [1,25; 2,53] p=0,0014
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	47/159 (29,6%)	NA [41,89; NA]	19/166 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,74; 5,64] p=0,0001	2,57 [1,55; 4,27] p<0,0001	17,70% [9,00%; 26,40%] p<0,0001	1,83 [1,05; 3,21] p=0,0333
weiblich	59/187 (31,6%)	NA [NA; NA]	30/188 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,47; 3,97] p=0,0006	2,00 [1,34; 2,99] p=0,0004	15,70% [7,10%; 24,30%] p=0,0003	1,73 [1,09; 2,74] p=0,0206
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,24; 4,35] p=1,0000	1,03 [0,31; 3,44] p=0,9664	0,40% [-20,40%; 21,30%] p=0,9677	0,76 [0,18; 3,24] p=0,7074
65 bis <75 Jahre	70/208 (33,7%)	NA [41,89; NA]	30/224 (13,4%)	NA [NA; NA]	3,28 [2,02; 5,31] p<0,0001	2,50 [1,71; 3,67] p<0,0001	20,20% [12,40%; 28,10%] p<0,0001	1,94 [1,24; 3,04] p=0,0039
≥75	30/102 (29,4%)	NA [NA; NA]	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,16; 4,45] p=0,0215	1,93 [1,11; 3,35] p=0,0142	14,10% [2,80%; 25,40%] p=0,0143	1,65 [0,88; 3,08] p=0,1161
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Ethnie								
weiß	86/293 (29,4%)	NA [NA; NA]	40/302 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,76; 4,03] p<0,0001	2,19 [1,56; 3,07] p<0,0001	15,90% [9,40%; 22,40%] p<0,0001	1,70 [1,15; 2,52] p=0,0079
andere	20/53 (37,7%)	NA [19,65; NA]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,79 [1,13; 6,93] p=0,0331	2,11 [1,09; 4,06] p=0,0200	21,40% [3,60%; 39,30%] p=0,0186	1,94 [0,84; 4,49] p=0,1209

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Region								
Europa	81/286 (28,3%)	NA [NA; NA]	37/293 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,70 [1,76; 4,14] p<0,0001	2,23 [1,56; 3,19] p<0,0001	15,50% [9,10%; 22,00%] p<0,0001	1,67 [1,11; 2,51] p=0,0137
andere	25/60 (41,7%)	NA [10,74; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,29; 6,63] p=0,0142	2,09 [1,17; 3,72] p=0,0086	21,80% [5,80%; 37,80%] p=0,0076	1,99 [0,97; 4,11] p=0,0614
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	42/144 (29,2%)	NA [NA; NA]	24/137 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,09; 3,45] p=0,0310	1,64 [1,07; 2,52] p=0,0220	11,60% [1,70%; 21,50%] p=0,0211	1,35 [0,80; 2,28] p=0,2681
60 bis <90 ml/min	47/140 (33,6%)	NA [34,07; NA]	18/149 (12,1%)	NA [NA; NA]	3,94 [2,13; 7,29] p<0,0001	2,96 [1,78; 4,90] p<0,0001	22,60% [13,20%; 32,10%] p<0,0001	2,22 [1,26; 3,92] p=0,0060
≥90 ml/min	17/60 (28,3%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,89; 6,81] p=0,1398	2,10 [0,87; 5,07] p=0,0863	13,10% [-1,50%; 27,70%] p=0,0794	1,68 [0,64; 4,40] p=0,2944
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	94/298 (31,5%)	NA [NA; NA]	45/303 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,80; 3,99] p<0,0001	2,14 [1,56; 2,94] p<0,0001	17,00% [10,40%; 23,70%] p<0,0001	1,77 [1,22; 2,56] p=0,0026
beeinträchtigt	11/45 (24,4%)	NA [40,18; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	4,90 [1,32; 18,26] p=0,0221	3,87 [1,23; 12,18] p=0,0109	19,90% [5,00%; 34,90%] p=0,0091	2,35 [0,70; 7,88] p=0,1667
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	78/271 (28,8%)	NA [NA; NA]	36/269 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,69; 4,07] p<0,0001	2,16 [1,51; 3,10] p<0,0001	15,40% [8,70%; 22,20%] p<0,0001	1,72 [1,14; 2,59] p=0,0099

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	28/75 (37,3%)	NA [29,27; NA]	13/85 (15,3%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,51; 6,55] p=0,0029	2,44 [1,35; 4,42] p=0,0017	21,90% [8,30%; 35,40%] p=0,0016	1,97 [0,99; 3,91] p=0,0546
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie								
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alle								
Alle	63/346 (18,2%)	NA [NA; NA]	17/354 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,66 [2,63; 8,26] p<0,0001	3,78 [2,28; 6,29] p<0,0001	13,40% [8,80%; 17,90%] p<0,0001	2,86 [1,64; 4,97] p=0,0002
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	37/159 (23,3%)	NA [NA; NA]	9/166 (5,4%)	NA [NA; NA]	6,82 [2,85; 16,33] p<0,0001	4,54 [2,22; 9,29] p<0,0001	17,60% [10,60%; 24,70%] p<0,0001	3,66 [1,75; 7,68] p=0,0006
weiblich	26/187 (13,9%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,48 [1,52; 8,00] p=0,0034	3,18 [1,43; 7,06] p=0,0023	9,10% [3,40%; 14,80%] p=0,0018	2,00 [0,85; 4,69] p=0,1127
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,25; 6,93] p=1,0000	1,26 [0,31; 5,22] p=0,7499	3,00% [-15,30%; 21,40%] p=0,7459	1,52 [0,30; 7,78] p=0,6144
65 bis <75 Jahre	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	6,10 [2,44; 15,22] p<0,0001	5,21 [2,22; 12,23] p<0,0001	11,30% [6,10%; 16,40%] p<0,0001	3,83 [1,54; 9,48] p=0,0037
≥75	28/102 (27,5%)	NA [39,00; NA]	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,17 [1,83; 9,48] p=0,0006	3,22 [1,60; 6,45] p=0,0004	18,90% [8,80%; 28,90%] p=0,0002	2,38 [1,09; 5,20] p=0,0294
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	52/293 (17,7%)	NA [NA; NA]	16/302 (5,3%)	NA [NA; NA]	4,22 [2,30; 7,74] p<0,0001	3,56 [2,06; 6,17] p<0,0001	12,80% [7,80%; 17,80%] p<0,0001	2,65 [1,49; 4,73] p=0,0010

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	9,22 [1,23; 69,45] p=0,0191	9,22 [1,01; 84,14] p=0,0104	16,00% [4,40%; 27,70%] p=0,0071	5,49 [0,67; 45,08] p=0,1128
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Region								
Europa	50/286 (17,5%)	NA [NA; NA]	14/293 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,55 [2,41; 8,60] p<0,0001	3,77 [2,12; 6,69] p<0,0001	12,80% [7,90%; 17,80%] p<0,0001	3,13 [1,71; 5,75] p=0,0002
andere	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	5,52 [1,41; 21,60] p=0,0155	4,28 [1,26; 14,59] p=0,0084	16,00% [4,50%; 27,50%] p=0,0066	2,08 [0,55; 7,87] p=0,2786
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,30; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,43; NA]	NA [NA; NA] p=0,4000	NA [NA; NA] p=0,0455	100,00% [100,00%; 100,00%] p=NA	1,38E9 [0,00; NA] p=0,9991
30 bis <60 ml/min	31/144 (21,5%)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3%)	NA [NA; NA]	3,72 [1,72; 8,07] p=0,0008	3,03 [1,55; 5,93] p=0,0005	14,70% [6,70%; 22,80%] p=0,0003	2,57 [1,24; 5,35] p=0,0115
60 bis <90 ml/min	22/140 (15,7%)	NA [NA; NA]	4/149 (2,7%)	NA [NA; NA]	7,97 [2,48; 25,62] p=0,0001	5,80 [2,12; 15,86] p<0,0001	13,00% [6,50%; 19,40%] p<0,0001	3,73 [1,22; 11,35] p=0,0206
≥90 ml/min	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	9,86 [1,03; 93,92] p=0,0509	8,87 [0,90; 87,16] p=0,0230	11,50% [1,80%; 21,30%] p=0,0198	5,24 [0,59; 46,28] p=0,1360
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	57/298 (19,1%)	NA [NA; NA]	14/303 (4,6%)	NA [NA; NA]	5,05 [2,70; 9,45] p<0,0001	4,03 [2,32; 7,01] p<0,0001	14,30% [9,30%; 19,20%] p<0,0001	2,97 [1,62; 5,43] p=0,0004

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,66; 13,84] p=0,2311	2,71 [0,74; 9,89] p=0,1221	9,80% [-2,80%; 22,40%] p=0,1283	2,70 [0,66; 11,03] p=0,1670
Jegliche UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	54/271 (19,9%)	NA [NA; NA]	16/269 (5,9%)	NA [NA; NA]	4,15 [2,28; 7,56] p<0,0001	3,37 [1,99; 5,69] p<0,0001	14,10% [8,60%; 19,50%] p<0,0001	2,52 [1,41; 4,49] p=0,0017
Nicht EMA-Population	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	1/85 (1,2%)	NA [NA; NA]	11,68 [1,42; 95,75] p=0,0092	10,61 [1,34; 83,85] p=0,0044	11,00% [3,20%; 18,70%] p=0,0054	8,34 [1,02; 67,86] p=0,0474
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht								
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: Alle								
Alle	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,32; 1,43] p=0,3994	0,69 [0,34; 1,41] p=0,3031	-1,60% [-4,60%; 1,40%] p=0,3014	0,43 [0,19; 0,99] p=0,0476
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	6/159 (3,8%)	NA [NA; NA]	7/166 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,25; 2,41] p=0,8877	0,79 [0,27; 2,35] p=0,6717	-0,90% [-5,20%; 3,30%] p=0,6701	0,47 [0,14; 1,62] p=0,2309
weiblich	6/187 (3,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,20; 1,52] p=0,3586	0,56 [0,21; 1,51] p=0,2436	-2,50% [-6,80%; 1,70%] p=0,2398	0,36 [0,11; 1,13] p=0,0796
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	1/36 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,02; 28,51] p=1,0000	0,79 [0,01; 56,40] p=0,9134	-0,50% [-9,00%; 7,90%] p=0,8988	0,78 [0,04; 17,08] p=0,8773
65 bis <75 Jahre	5/208 (2,4%)	NA [NA; NA]	12/224 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,16; 1,36] p=0,2424	0,48 [0,17; 1,37] p=0,1573	-2,60% [-6,20%; 0,90%] p=0,1496	0,26 [0,07; 0,92] p=0,0363

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>=75	6/102 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,37; 4,29] p=0,9499	1,24 [0,40; 3,90] p=0,7110	1,20% [-4,90%; 7,20%] p=0,7101	0,83 [0,22; 3,10] p=0,7810
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: Ethnie								
weiß	11/293 (3,8%)	NA [NA; NA]	14/302 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,35; 1,76] p=0,6966	0,79 [0,36; 1,71] p=0,5520	-1,00% [-4,20%; 2,20%] p=0,5488	0,48 [0,20; 1,20] p=0,1169
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,02; 2,50] p=0,4490	0,24 [0,02; 2,99] p=0,2199	-5,40% [-13,70%; 2,90%] p=0,2008	0,24 [0,03; 2,21] p=0,2087
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: Region								
Europa	11/286 (3,8%)	NA [NA; NA]	13/293 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,37; 1,93] p=0,8542	0,85 [0,39; 1,88] p=0,6945	-0,70% [-3,90%; 2,60%] p=0,6935	0,52 [0,21; 1,31] p=0,1672
andere	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 1,96] p=0,3000	0,23 [0,02; 2,18] p=0,1453	-5,70% [-13,20%; 1,80%] p=0,1335	0,21 [0,02; 1,80] p=0,1534
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,83] p=0,5895	0,68 [0,26; 1,78] p=0,4265	-2,30% [-7,80%; 3,20%] p=0,4178	0,37 [0,12; 1,17] p=0,0909
60 bis <90 ml/min	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,24; 3,31] p=1,0000	0,89 [0,26; 3,11] p=0,8590	-0,40% [-4,50%; 3,80%] p=0,8603	0,61 [0,14; 2,59] p=0,5058
≥90 ml/min	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,07; 9,63] p=1,0000	0,81 [0,08; 8,51] p=0,8599	-0,50% [-6,40%; 5,30%] p=0,8545	0,84 [0,08; 9,28] p=0,8875
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	10/298 (3,4%)	NA [NA; NA]	15/303 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,30; 1,54] p=0,4711	0,69 [0,31; 1,52] p=0,3541	-1,50% [-4,70%; 1,70%] p=0,3521	0,39 [0,15; 1,02] p=0,0539

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,16; 5,91] p=1,0000	0,96 [0,17; 5,48] p=0,9654	-0,20% [-9,60%; 9,20%] p=0,9651	1,02 [0,16; 6,46] p=0,9799
Jegliche UE - Untersuchungen - Kreatinin im Blut erhöht - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	12/271 (4,4%)	NA [NA; NA]	14/269 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,40; 1,93] p=0,8952	0,88 [0,41; 1,89] p=0,7383	-0,60% [-4,20%; 3,00%] p=0,7384	0,56 [0,23; 1,34] p=0,1926
Nicht EMA-Population	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/85 (4,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie								
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alle								
Alle	100/346 (28,9%)	NA [NA; NA]	122/354 (34,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1311	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1119	-5,60% [-12,40%; 1,30%] p=0,1108	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0195
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	40/159 (25,2%)	NA [NA; NA]	57/166 (34,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,41; 1,08] p=0,1255	0,75 [0,53; 1,06] p=0,0989	-8,50% [-18,50%; 1,60%] p=0,0981	0,61 [0,40; 0,92] p=0,0197
weiblich	60/187 (32,1%)	NA [NA; NA]	65/188 (34,6%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,57; 1,37] p=0,6740	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5957	-2,60% [-12,10%; 6,90%] p=0,5913	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4149
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,41; 16,00] p=0,5331	2,18 [0,53; 9,01] p=0,2942	9,60% [-7,40%; 26,70%] p=0,2680	2,65 [0,46; 15,33] p=0,2758
65 bis <75 Jahre	70/208 (33,7%)	NA [NA; NA]	77/224 (34,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,63; 1,41] p=0,8426	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7631	-1,40% [-10,20%; 7,50%] p=0,7620	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3330
≥75	25/102 (24,5%)	NA [NA; NA]	43/106 (40,6%)	NA [3,75; NA]	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0205	0,60 [0,40; 0,91] p=0,0143	-16,10% [-28,70%; -3,50%] p=0,0121	0,47 [0,28; 0,78] p=0,0037

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	78/293 (26,6%)	NA [NA; NA]	101/302 (33,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,51; 1,04] p=0,1019	0,80 [0,63; 1,03] p=0,0849	-6,50% [-13,80%; 0,80%] p=0,0831	0,69 [0,51; 0,93] p=0,0151
andere	22/53 (41,5%)	NA [3,25; NA]	21/52 (40,4%)	NA [4,17; NA]	1,02 [0,47; 2,24] p=1,0000	1,01 [0,62; 1,66] p=0,9598	0,50% [-19,50%; 20,60%] p=0,9602	0,92 [0,48; 1,78] p=0,8144
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Region								
Europa	76/286 (26,6%)	NA [NA; NA]	94/293 (32,1%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,54; 1,11] p=0,1905	0,83 [0,65; 1,08] p=0,1617	-5,30% [-12,70%; 2,10%] p=0,1602	0,74 [0,55; 1,01] p=0,0557
andere	24/60 (40,0%)	NA [8,31; NA]	28/61 (45,9%)	11,47 [3,75; NA]	0,77 [0,37; 1,57] p=0,5796	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4620	-6,70% [-24,60%; 11,20%] p=0,4630	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2226
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,66; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	41/144 (28,5%)	NA [NA; NA]	51/137 (37,2%)	NA [8,12; NA]	0,65 [0,39; 1,08] p=0,1208	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0937	-9,50% [-20,40%; 1,50%] p=0,0915	0,63 [0,41; 0,97] p=0,0343
60 bis <90 ml/min	40/140 (28,6%)	NA [NA; NA]	55/149 (36,9%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1746	0,77 [0,54; 1,10] p=0,1386	-8,30% [-19,10%; 2,60%] p=0,1352	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0410
≥90 ml/min	18/60 (30,0%)	NA [NA; NA]	16/61 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,52; 2,81] p=0,8108	1,15 [0,63; 2,08] p=0,6507	4,00% [-13,30%; 21,20%] p=0,6521	1,16 [0,57; 2,34] p=0,6878
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	87/298 (29,2%)	NA [NA; NA]	113/303 (37,3%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,49; 0,98] p=0,0462	0,79 [0,62; 0,99] p=0,0378	-8,00% [-15,50%; -0,50%] p=0,0367	0,68 [0,51; 0,90] p=0,0074

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	13/45 (28,9%)	NA [10,61; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,81; 6,75] p=0,1994	1,87 [0,83; 4,20] p=0,1268	13,40% [-3,10%; 30,00%] p=0,1110	1,59 [0,64; 3,94] p=0,3199
Jegliche UE - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	72/271 (26,6%)	NA [NA; NA]	94/269 (34,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,47; 0,97] p=0,0454	0,76 [0,59; 0,98] p=0,0365	-8,30% [-16,10%; -0,60%] p=0,0350	0,64 [0,47; 0,87] p=0,0052
Nicht EMA-Population	28/75 (37,3%)	NA [12,68; NA]	28/85 (32,9%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,63; 2,36] p=0,6734	1,13 [0,75; 1,71] p=0,5578	4,40% [-10,20%; 19,10%] p=0,5542	1,08 [0,64; 1,83] p=0,7767
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Alle								
Alle	68/346 (19,7%)	NA [47,57; NA]	27/354 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,83; 4,66] p<0,0001	2,59 [1,69; 3,96] p<0,0001	12,10% [7,00%; 17,10%] p<0,0001	1,77 [1,10; 2,85] p=0,0177
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	27/159 (17,0%)	NA [NA; NA]	14/166 (8,4%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,20; 4,84] p=0,0171	2,16 [1,18; 3,96] p=0,0113	9,50% [2,20%; 16,80%] p=0,0107	1,41 [0,70; 2,83] p=0,3380
weiblich	41/187 (21,9%)	NA [47,57; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	3,71 [1,92; 7,16] p<0,0001	3,16 [1,72; 5,81] p<0,0001	14,60% [7,70%; 21,60%] p<0,0001	2,27 [1,17; 4,39] p=0,0156
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	1/36 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,04; 7,22] p=1,0000	0,54 [0,05; 5,85] p=0,6091	-2,60% [-14,40%; 9,10%] p=0,6608	0,51 [0,03; 8,31] p=0,6336
65 bis <75 Jahre	45/208 (21,6%)	NA [47,57; NA]	14/224 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,05 [2,17; 7,56] p<0,0001	3,44 [1,96; 6,06] p<0,0001	15,50% [9,00%; 22,00%] p<0,0001	2,36 [1,26; 4,44] p=0,0076
≥75	22/102 (21,6%)	NA [NA; NA]	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,00; 4,43] p=0,0704	1,91 [0,98; 3,72] p=0,0469	10,20% [0,10%; 20,40%] p=0,0486	1,26 [0,59; 2,69] p=0,5562

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Ethnie								
weiß	51/293 (17,4%)	NA [47,57; NA]	23/302 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,51; 4,25] p=0,0004	2,30 [1,44; 3,66] p=0,0003	9,90% [4,60%; 15,20%] p=0,0003	1,63 [0,96; 2,77] p=0,0683
andere	17/53 (32,1%)	NA [30,92; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	5,39 [1,67; 17,41] p=0,0044	4,06 [1,47; 11,19] p=0,0025	25,50% [10,10%; 40,90%] p=0,0012	2,66 [0,84; 8,35] p=0,0946
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Region								
Europa	46/286 (16,1%)	NA [47,57; NA]	22/293 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,35; 3,94] p=0,0025	2,11 [1,30; 3,43] p=0,0018	8,40% [3,10%; 13,60%] p=0,0017	1,41 [0,82; 2,44] p=0,2178
andere	22/60 (36,7%)	NA [25,40; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	6,21 [2,18; 17,73] p=0,0003	4,48 [1,81; 11,12] p=0,0002	28,70% [14,50%; 43,00%] p<0,0001	3,14 [1,15; 8,61] p=0,0262
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,03; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	28/144 (19,4%)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,34; 5,72] p=0,0067	2,51 [1,29; 4,91] p=0,0044	12,10% [3,90%; 20,20%] p=0,0039	1,89 [0,90; 3,94] p=0,0914
60 bis <90 ml/min	26/140 (18,6%)	NA [47,57; NA]	14/149 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,12; 4,41] p=0,0262	2,02 [1,12; 3,66] p=0,0172	9,80% [1,60%; 18,10%] p=0,0193	1,08 [0,51; 2,29] p=0,8321
≥90 ml/min	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,60 [1,40; 31,13] p=0,0207	5,65 [1,19; 26,86] p=0,0112	16,30% [4,20%; 28,30%] p=0,0080	5,13 [1,12; 23,43] p=0,0350
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: Leberfunktion								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	63/298 (21,1%)	NA [47,57; NA]	23/303 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,94; 5,30] p<0,0001	2,82 [1,78; 4,46] p<0,0001	13,60% [8,10%; 19,20%] p<0,0001	1,90 [1,14; 3,16] p=0,0136
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,31; 5,71] p=0,9949	1,27 [0,38; 4,29] p=0,7081	2,20% [-9,50%; 13,90%] p=0,7112	0,93 [0,21; 4,22] p=0,9273
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Husten - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	53/271 (19,6%)	NA [NA; NA]	25/269 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,43; 3,90] p=0,0009	2,12 [1,35; 3,32] p=0,0006	10,40% [4,40%; 16,30%] p=0,0006	1,54 [0,93; 2,55] p=0,0902
Nicht EMA-Population	15/75 (20,0%)	NA [47,57; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	9,61 [2,17; 42,45] p=0,0007	8,60 [1,93; 38,30] p=0,0004	17,40% [7,70%; 27,00%] p=0,0004	4,29 [0,91; 20,23] p=0,0659
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Alle								
Alle	44/346 (12,7%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,72; 5,72] p=0,0001	2,80 [1,62; 4,85] p=0,0001	8,10% [4,10%; 12,20%] p<0,0001	2,60 [1,46; 4,64] p=0,0012
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	17/159 (10,7%)	NA [NA; NA]	7/166 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,15; 7,16] p=0,0327	2,64 [1,13; 6,20] p=0,0197	6,80% [1,10%; 12,60%] p=0,0199	2,60 [1,07; 6,29] p=0,0340
weiblich	27/187 (14,4%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,46 [1,55; 7,74] p=0,0027	3,05 [1,44; 6,46] p=0,0018	9,50% [3,60%; 15,30%] p=0,0014	2,71 [1,25; 5,89] p=0,0117
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
65 bis <75 Jahre	25/208 (12,0%)	NA [NA; NA]	10/224 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,35; 6,35] p=0,0079	2,62 [1,30; 5,30] p=0,0050	7,30% [2,20%; 12,40%] p=0,0050	2,53 [1,21; 5,29] p=0,0138

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>=75	19/102 (18,6%)	NA [NA; NA]	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,43; 9,91] p=0,0081	3,26 [1,35; 7,87] p=0,0049	12,80% [4,00%; 21,50%] p=0,0041	2,81 [1,10; 7,19] p=0,0309
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Ethnie								
weiß	37/293 (12,6%)	NA [NA; NA]	14/302 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,64; 5,97] p=0,0005	2,80 [1,54; 5,07] p=0,0003	8,20% [3,70%; 12,60%] p=0,0003	2,50 [1,34; 4,68] p=0,0040
andere	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,76 [0,73; 19,32] p=0,1867	3,49 [0,71; 17,13] p=0,0982	9,70% [-1,40%; 20,80%] p=0,0859	3,27 [0,67; 16,10] p=0,1445
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Region								
Europa	35/286 (12,2%)	NA [NA; NA]	12/293 (4,1%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,70; 6,78] p=0,0004	2,98 [1,59; 5,57] p=0,0003	8,10% [3,80%; 12,50%] p=0,0003	2,83 [1,46; 5,49] p=0,0022
andere	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,69; 8,57] p=0,2764	2,19 [0,69; 6,94] p=0,1681	7,80% [-3,00%; 18,60%] p=0,1580	1,89 [0,56; 6,31] p=0,3029
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [7,23; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,14; 7,01] p=0,0312	2,54 [1,12; 5,74] p=0,0199	8,10% [1,40%; 14,90%] p=0,0179	2,37 [0,97; 5,75] p=0,0571
60 bis <90 ml/min	16/140 (11,4%)	NA [NA; NA]	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,82 [1,33; 10,96] p=0,0131	3,64 [1,28; 10,30] p=0,0076	8,20% [2,20%; 14,30%] p=0,0079	3,25 [1,17; 8,99] p=0,0233
≥90 ml/min	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,63; 11,65] p=0,2986	2,26 [0,68; 7,47] p=0,1725	7,70% [-3,20%; 18,50%] p=0,1666	2,06 [0,53; 8,04] p=0,2997

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	42/298 (14,1%)	NA [NA; NA]	14/303 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,49 [1,85; 6,58] p<0,0001	3,05 [1,71; 5,42] p<0,0001	9,50% [4,90%; 14,00%] p<0,0001	2,85 [1,54; 5,26] p=0,0008
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,19; 9,81] p=1,0000	1,36 [0,18; 10,05] p=0,7651	1,30% [-7,30%; 9,90%] p=0,7659	1,43 [0,20; 10,24] p=0,7251
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Dyspnoe - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	36/271 (13,3%)	NA [NA; NA]	13/269 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,61; 6,13] p=0,0007	2,77 [1,51; 5,09] p=0,0005	8,50% [3,80%; 13,20%] p=0,0004	2,55 [1,34; 4,86] p=0,0045
Nicht EMA-Population	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	3,25 [0,83; 12,70] p=0,1437	3,05 [0,83; 11,21] p=0,0777	7,20% [-0,90%; 15,20%] p=0,0809	2,98 [0,79; 11,25] p=0,1068
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: Alle								
Alle	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	14,06 [1,82; 108,39] p=0,0014	13,33 [1,76; 101,29] p=0,0010	3,50% [1,40%; 5,60%] p=0,0010	9,74 [1,24; 76,42] p=0,0303
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	7/159 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	8,08 [0,91; 71,72] p=0,0693	7,63 [0,83; 70,37] p=0,0331	3,70% [0,30%; 7,00%] p=0,0310	4,91 [0,57; 42,55] p=0,1485
weiblich	6/187 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
65 bis <75 Jahre	7/208 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
>=75	6/102 (5,9%)	NA [NA; NA]	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	6,47 [0,77; 54,68] p=0,1123	6,17 [0,76; 50,33] p=0,0519	4,90% [0,00%; 9,80%] p=0,0507	5,31 [0,62; 45,42] p=0,1276
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: Ethnie								
weiß	12/293 (4,1%)	NA [NA; NA]	1/302 (0,3%)	NA [NA; NA]	13,37 [1,80; 99,25] p=0,0016	12,66 [1,77; 90,49] p=0,0010	3,90% [1,50%; 6,30%] p=0,0013	9,09 [1,14; 72,39] p=0,0371
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: Region								
Europa	10/286 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/293 (0,3%)	NA [NA; NA]	10,97 [1,41; 85,46] p=0,0082	10,42 [1,37; 79,01] p=0,0045	3,20% [1,00%; 5,50%] p=0,0050	7,51 [0,93; 60,49] p=0,0580
andere	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	13/298 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/303 (0,3%)	NA [NA; NA]	15,23 [1,90; 122,24] p=0,0013	14,25 [1,75; 115,93] p=0,0009	4,10% [1,70%; 6,50%] p=0,0009	10,01 [1,27; 78,53] p=0,0284
beeinträchtigt	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Bronchospasmus - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	11/271 (4,1%)	NA [NA; NA]	1/269 (0,4%)	NA [NA; NA]	11,84 [1,52; 92,12] p=0,0052	11,24 [1,46; 86,72] p=0,0031	3,70% [1,30%; 6,20%] p=0,0030	9,33 [1,18; 73,66] p=0,0341
Nicht EMA-Population	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie								
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alle								
Alle	45/346 (13,0%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,67 [2,37; 9,18] p<0,0001	4,17 [2,20; 7,92] p<0,0001	9,90% [5,90%; 13,80%] p<0,0001	3,25 [1,65; 6,41] p=0,0007
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	23/159 (14,5%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	29,13 [4,06; 208,92] p<0,0001	25,11 [3,51; 179,46] p<0,0001	14,40% [8,70%; 20,20%] p<0,0001	21,75 [2,90; 162,81] p=0,0027

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	22/187 (11,8%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,03; 4,98] p=0,0614	2,10 [1,01; 4,35] p=0,0410	5,90% [0,30%; 11,50%] p=0,0378	1,44 [0,65; 3,23] p=0,3729
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	4,82 [0,58; 40,41] p=0,2432	3,97 [0,65; 24,26] p=0,1106	13,90% [-1,90%; 29,80%] p=0,0844	5,31 [0,59; 47,90] p=0,1368
65 bis <75 Jahre	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	7/224 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,46 [1,43; 8,37] p=0,0062	3,24 [1,39; 7,57] p=0,0038	6,90% [2,20%; 11,60%] p=0,0038	2,27 [0,93; 5,57] p=0,0718
≥75	19/102 (18,6%)	NA [NA; NA]	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	7,90 [2,25; 27,81] p=0,0004	6,39 [1,98; 20,65] p=0,0003	15,60% [7,40%; 23,70%] p=0,0002	5,03 [1,44; 17,51] p=0,0113
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	35/293 (11,9%)	NA [NA; NA]	9/302 (3,0%)	NA [NA; NA]	4,65 [2,17; 9,95] p<0,0001	4,09 [2,01; 8,32] p<0,0001	9,10% [5,00%; 13,30%] p<0,0001	3,44 [1,62; 7,30] p=0,0013
andere	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	6,76 [1,35; 33,75] p=0,0257	5,69 [1,20; 26,97] p=0,0133	16,80% [4,50%; 29,20%] p=0,0075	3,11 [0,61; 15,85] p=0,1726
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Region								
Europa	35/286 (12,2%)	NA [NA; NA]	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,49 [2,13; 9,48] p<0,0001	4,11 [2,00; 8,41] p<0,0001	9,40% [5,10%; 13,70%] p<0,0001	3,47 [1,63; 7,36] p=0,0012
andere	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,46 [1,29; 32,33] p=0,0277	5,62 [1,16; 27,27] p=0,0142	13,60% [3,20%; 23,90%] p=0,0103	2,81 [0,56; 14,05] p=0,2093
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [1,64; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/137 (2,2%)	NA [NA; NA]	5,08 [1,36; 18,93] p=0,0148	4,58 [1,28; 16,36] p=0,0088	7,50% [2,10%; 12,90%] p=0,0066	3,09 [0,85; 11,22] p=0,0866
60 bis <90 ml/min	22/140 (15,7%)	NA [NA; NA]	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	6,14 [2,19; 17,16] p=0,0003	5,25 [1,97; 13,98] p=0,0002	13,10% [6,40%; 19,90%] p=0,0001	3,77 [1,38; 10,34] p=0,0098
≥90 ml/min	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	4,55 [0,85; 24,47] p=0,1229	3,84 [0,84; 17,58] p=0,0607	10,00% [-0,40%; 20,30%] p=0,0585	3,27 [0,66; 16,36] p=0,1488
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	38/298 (12,8%)	NA [NA; NA]	9/303 (3,0%)	NA [NA; NA]	4,82 [2,29; 10,15] p<0,0001	4,27 [2,12; 8,61] p<0,0001	9,80% [5,60%; 14,10%] p<0,0001	3,49 [1,65; 7,35] p=0,0010
beeinträchtigt	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,64 [0,62; 21,30] p=0,2932	3,29 [0,58; 18,68] p=0,1554	8,40% [-2,70%; 19,50%] p=0,1378	2,34 [0,41; 13,37] p=0,3382
Jegliche UE - Gefäßerkrankungen - Hypertonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	39/271 (14,4%)	NA [NA; NA]	7/269 (2,6%)	NA [NA; NA]	6,32 [2,77; 14,40] p<0,0001	5,47 [2,51; 11,91] p<0,0001	11,80% [7,20%; 16,40%] p<0,0001	4,31 [1,89; 9,84] p=0,0005
Nicht EMA-Population	6/75 (8,0%)	NA [NA; NA]	4/85 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,47; 6,09] p=0,6282	1,64 [0,49; 5,52] p=0,4209	3,10% [-4,60%; 10,90%] p=0,4268	1,33 [0,36; 4,94] p=0,6738
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: Alle								
Alle	68/346 (19,7%)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,30; 3,03] p=0,0019	1,79 [1,24; 2,58] p=0,0014	8,70% [3,40%; 14,00%] p=0,0013	1,61 [1,08; 2,42] p=0,0195
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	25/159 (15,7%)	NA [NA; NA]	17/166 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,85; 3,18] p=0,1905	1,54 [0,87; 2,73] p=0,1410	5,60% [-1,80%; 12,90%] p=0,1399	1,17 [0,61; 2,25] p=0,6450
weiblich	43/187 (23,0%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,27; 3,91] p=0,0060	1,95 [1,22; 3,12] p=0,0041	11,30% [3,60%; 19,00%] p=0,0039	1,92 [1,14; 3,24] p=0,0140
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,10; 38,42] p=1,0000	1,99 [0,07; 58,24] p=0,6839	2,60% [-7,90%; 13,00%] p=0,6286	1,80 [0,14; 22,56] p=0,6492
65 bis <75 Jahre	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	24/224 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,08; 3,24] p=0,0320	1,71 [1,07; 2,73] p=0,0229	7,70% [1,00%; 14,40%] p=0,0235	1,69 [1,01; 2,82] p=0,0449
≥75	27/102 (26,5%)	NA [NA; NA]	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,15; 4,76] p=0,0250	2,02 [1,12; 3,67] p=0,0164	13,40% [2,60%; 24,20%] p=0,0153	1,56 [0,80; 3,08] p=0,1950
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: Ethnie								
weiß	60/293 (20,5%)	NA [NA; NA]	31/302 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,43; 3,67] p=0,0007	2,02 [1,35; 3,02] p=0,0005	10,40% [4,60%; 16,10%] p=0,0004	1,81 [1,16; 2,82] p=0,0088
andere	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,31; 3,06] p=1,0000	0,98 [0,36; 2,68] p=0,9702	-0,30% [-14,10%; 13,50%] p=0,9697	0,98 [0,34; 2,81] p=0,9639
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: Region								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Europa	56/286 (19,6%)	NA [NA; NA]	31/293 (10,6%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,30; 3,38] p=0,0030	1,87 [1,24; 2,82] p=0,0022	9,10% [3,30%; 14,90%] p=0,0020	1,70 [1,09; 2,67] p=0,0202
andere	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,63; 4,36] p=0,4212	1,56 [0,66; 3,71] p=0,2962	7,20% [-6,30%; 20,70%] p=0,2977	1,45 [0,58; 3,62] p=0,4254
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	29/144 (20,1%)	NA [NA; NA]	15/137 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,09; 4,21] p=0,0373	1,91 [1,07; 3,42] p=0,0257	9,90% [1,40%; 18,40%] p=0,0228	1,69 [0,89; 3,22] p=0,1118
60 bis <90 ml/min	27/140 (19,3%)	NA [43,93; NA]	17/149 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,98; 3,66] p=0,0788	1,75 [0,97; 3,15] p=0,0554	8,20% [-0,20%; 16,70%] p=0,0552	1,54 [0,83; 2,88] p=0,1728
≥90 ml/min	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,60; 5,82] p=0,4174	1,65 [0,67; 4,07] p=0,2773	7,30% [-5,80%; 20,30%] p=0,2747	1,63 [0,59; 4,51] p=0,3488
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	55/298 (18,5%)	NA [NA; NA]	39/303 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,99; 2,42] p=0,0658	1,45 [0,99; 2,12] p=0,0514	5,80% [0,00%; 11,60%] p=0,0514	1,30 [0,86; 1,98] p=0,2161
beeinträchtigt	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ödem peripher - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	58/271 (21,4%)	NA [NA; NA]	36/269 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,12; 2,79] p=0,0172	1,61 [1,10; 2,36] p=0,0129	8,10% [1,80%; 14,50%] p=0,0124	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1214
Nicht EMA-Population	10/75 (13,3%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	4,11 [1,10; 15,37] p=0,0458	3,75 [1,08; 12,98] p=0,0236	9,90% [1,10%; 18,60%] p=0,0266	3,96 [1,09; 14,41] p=0,0366

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Alle								
Alle	28/346 (8,1%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,12 [2,09; 12,57] p=0,0001	4,76 [2,00; 11,33] p<0,0001	6,40% [3,20%; 9,60%] p<0,0001	4,37 [1,80; 10,62] p=0,0011
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	15/159 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/166 (1,2%)	NA [NA; NA]	9,82 [2,17; 44,44] p=0,0006	8,65 [2,02; 37,05] p=0,0004	8,80% [3,90%; 13,80%] p=0,0005	8,39 [1,90; 37,05] p=0,0050
weiblich	13/187 (7,0%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,49 [1,06; 11,50] p=0,0570	3,14 [1,04; 9,53] p=0,0339	4,60% [0,50%; 8,70%] p=0,0282	2,83 [0,91; 8,80] p=0,0725
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
65 bis <75 Jahre	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,91 [1,27; 12,06] p=0,0188	3,66 [1,26; 10,61] p=0,0106	4,90% [1,10%; 8,80%] p=0,0118	3,10 [1,00; 9,64] p=0,0500
≥75	10/102 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	5,61 [1,20; 26,19] p=0,0288	5,10 [1,16; 22,52] p=0,0151	7,80% [1,50%; 14,20%] p=0,0148	5,02 [1,10; 22,97] p=0,0377
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Ethnie								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiß	20/293 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/302 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,45 [1,81; 16,42] p=0,0013	5,06 [1,73; 14,74] p=0,0009	5,40% [2,20%; 8,50%] p=0,0008	4,59 [1,55; 13,57] p=0,0058
andere	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	4,05 [0,86; 19,20] p=0,1273	3,73 [0,80; 17,34] p=0,0668	11,20% [-0,40%; 22,90%] p=0,0580	3,37 [0,69; 16,32] p=0,1316
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Region								
Europa	21/286 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/293 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,68 [1,90; 17,01] p=0,0008	5,25 [1,82; 15,20] p=0,0006	5,80% [2,60%; 9,10%] p=0,0005	4,88 [1,66; 14,35] p=0,0039
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,65 [0,73; 18,18] p=0,1868	3,39 [0,71; 16,12] p=0,0986	8,00% [-1,30%; 17,30%] p=0,0923	2,96 [0,60; 14,43] p=0,1805
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,03; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	3/137 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,48; 8,59] p=0,5374	1,99 [0,47; 8,37] p=0,3378	2,10% [-2,00%; 6,20%] p=0,3229	1,72 [0,43; 6,92] p=0,4476
60 bis <90 ml/min	14/140 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/149 (1,3%)	NA [NA; NA]	9,41 [2,00; 44,36] p=0,0015	8,28 [1,85; 37,07] p=0,0009	9,10% [3,80%; 14,50%] p=0,0009	7,41 [1,67; 32,86] p=0,0084
≥90 ml/min	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	8,69 [0,95; 79,23] p=0,0714	8,69 [0,79; 95,25] p=0,0303	10,50% [1,10%; 19,90%] p=0,0293	7,27 [0,87; 60,80] p=0,0673
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: Leberfunktion								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	25/298 (8,4%)	NA [NA; NA]	6/303 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,66 [1,87; 11,59] p=0,0005	4,32 [1,79; 10,41] p=0,0003	6,50% [3,00%; 10,00%] p=0,0003	3,93 [1,60; 9,67] p=0,0029
beeinträchtigt	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Schüttelfrost - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	23/271 (8,5%)	NA [NA; NA]	3/269 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,36 [2,45; 28,52] p<0,0001	7,63 [2,31; 25,26] p<0,0001	7,30% [3,80%; 10,90%] p<0,0001	7,21 [2,15; 24,11] p=0,0013
Nicht EMA-Population	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,43; 8,08] p=0,6296	1,81 [0,45; 7,31] p=0,4000	2,90% [-3,90%; 9,80%] p=0,4020	1,45 [0,32; 6,47] p=0,6297
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle								
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: Alle								
Alle	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,20; 0,82] p=0,0172	0,45 [0,24; 0,85] p=0,0116	-4,30% [-7,60%; -1,00%] p=0,0104	0,42 [0,21; 0,83] p=0,0124
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	8/159 (5,0%)	NA [NA; NA]	14/166 (8,4%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,27; 1,82] p=0,6337	0,74 [0,33; 1,67] p=0,4752	-1,90% [-7,00%; 3,20%] p=0,4687	0,72 [0,30; 1,73] p=0,4617
weiblich	4/187 (2,1%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,09; 0,82] p=0,0236	0,27 [0,09; 0,84] p=0,0133	-5,40% [-9,80%; -1,10%] p=0,0141	0,27 [0,09; 0,82] p=0,0215
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65 bis <75 Jahre	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	17/224 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,13; 0,93] p=0,0472	0,39 [0,16; 0,94] p=0,0295	-4,60% [-8,70%; -0,60%] p=0,0260	0,37 [0,14; 0,94] p=0,0356
>=75	6/102 (5,9%)	NA [NA; NA]	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,19; 1,72] p=0,4725	0,63 [0,25; 1,57] p=0,3215	-3,50% [-10,20%; 3,30%] p=0,3144	0,57 [0,21; 1,58] p=0,2807
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: Ethnie								
weiß	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	14/302 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,07] p=0,0957	0,39 [0,14; 1,09] p=0,0600	-2,70% [-5,40%; 0,10%] p=0,0545	0,38 [0,14; 1,07] p=0,0668
andere	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,12; 1,03] p=0,0972	0,46 [0,21; 1,04] p=0,0580	-15,50% [-30,90%; -0,10%] p=0,0479	0,43 [0,17; 1,08] p=0,0719
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: Alle								
Europa	5/286 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/293 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,17; 1,47] p=0,3048	0,51 [0,18; 1,45] p=0,1977	-1,70% [-4,30%; 0,90%] p=0,1949	0,49 [0,17; 1,45] p=0,1995
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,11; 0,82] p=0,0278	0,40 [0,19; 0,87] p=0,0165	-17,70% [-31,60%; -3,80%] p=0,0124	0,36 [0,15; 0,86] p=0,0218
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,13; 1,34] p=0,2259	0,49 [0,19; 1,27] p=0,1399	-3,90% [-9,10%; 1,20%] p=0,1351	0,44 [0,15; 1,27] p=0,1281
60 bis <90 ml/min	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	12/149 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,13; 1,22] p=0,1513	0,40 [0,13; 1,27] p=0,0921	-4,50% [-9,70%; 0,70%] p=0,0922	0,37 [0,12; 1,16] p=0,0881
≥90 ml/min	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,08; 2,11] p=0,4453	0,43 [0,10; 1,90] p=0,2471	-5,50% [-15,00%; 4,00%] p=0,2560	0,37 [0,07; 1,95] p=0,2426

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	11/298 (3,7%)	NA [NA; NA]	23/303 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,20; 0,95] p=0,0517	0,49 [0,25; 0,96] p=0,0345	-3,80% [-7,40%; -0,30%] p=0,0327	0,46 [0,22; 0,94] p=0,0336
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,01; 1,73] p=0,2270	0,20 [0,03; 1,59] p=0,0951	-7,80% [-16,90%; 1,30%] p=0,0911	0,18 [0,02; 1,64] p=0,1280
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	9/271 (3,3%)	NA [NA; NA]	20/269 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,18; 0,97] p=0,0632	0,48 [0,23; 0,98] p=0,0412	-3,80% [-7,40%; -0,20%] p=0,0389	0,44 [0,20; 0,97] p=0,0407
Nicht EMA-Population	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	8/85 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,10; 1,56] p=0,2988	0,43 [0,12; 1,52] p=0,1775	-5,40% [-13,00%; 2,10%] p=0,1595	0,41 [0,11; 1,56] p=0,1911

Anhang 4-J Tabelle 4-45: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Schwere UE (CTCAE ≥3) – Signifikante PT (MedDRA) - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie								
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alle								
Alle	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0706	0,37 [0,13; 1,01] p=0,0435	-2,50% [-4,90%; -0,10%] p=0,0405	0,35 [0,13; 0,98] p=0,0450

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	0/159 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/166 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
weiblich	5/187 (2,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,22; 2,27] p=0,7789	0,72 [0,24; 2,19] p=0,5652	-1,10% [-4,70%; 2,60%] p=0,5654	0,69 [0,22; 2,19] p=0,5293
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	1/36 (2,8%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
65 bis <75 Jahre	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/224 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,16; 1,74] p=0,4322	0,53 [0,17; 1,70] p=0,2797	-1,70% [-4,80%; 1,40%] p=0,2795	0,47 [0,14; 1,56] p=0,2190
≥75	0/102 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	4/293 (1,4%)	NA [NA; NA]	11/302 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,12; 1,19] p=0,1366	0,38 [0,12; 1,18] p=0,0824	-2,20% [-4,80%; 0,30%] p=0,0791	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0858
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,15] p=0,6317	0,35 [0,04; 2,99] p=0,3196	-4,00% [-11,90%; 3,80%] p=0,3156	0,28 [0,03; 2,75] p=0,2769
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Region								
Europa	4/286 (1,4%)	NA [NA; NA]	10/293 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,13; 1,38] p=0,2289	0,44 [0,14; 1,36] p=0,1417	-1,90% [-4,40%; 0,60%] p=0,1387	0,41 [0,13; 1,33] p=0,1376
andere	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,45] p=0,4397	0,29 [0,04; 2,31] p=0,2146	-4,50% [-11,40%; 2,40%] p=0,1996	0,23 [0,03; 2,12] p=0,1968

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	3/298 (1,0%)	NA [NA; NA]	14/303 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,06; 0,76] p=0,0157	0,22 [0,06; 0,78] p=0,0095	-3,50% [-6,10%; -0,90%] p=0,0081	0,21 [0,06; 0,75] p=0,0157
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Erkrankungen des Nervensystems - Periphere sensorische Neuropathie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	3/271 (1,1%)	NA [NA; NA]	12/269 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0348	0,25 [0,07; 0,88] p=0,0198	-3,30% [-6,10%; -0,60%] p=0,0182	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0268
Nicht EMA-Population	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,16; 8,27] p=1,0000	1,14 [0,15; 8,44] p=0,8955	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,8950	1,09 [0,15; 7,72] p=0,9342
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie								
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alle								
Alle	46/346 (13,3%)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0%)	NA [NA; NA]	3,85 [2,05; 7,23] p<0,0001	3,36 [1,89; 5,97] p<0,0001	9,30% [5,30%; 13,40%] p<0,0001	2,76 [1,49; 5,09] p=0,0012

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	27/159 (17,0%)	NA [NA; NA]	8/166 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,88; 11,38] p=0,0005	3,71 [1,67; 8,26] p=0,0004	11,90% [5,40%; 18,30%] p=0,0003	3,03 [1,36; 6,79] p=0,0069
weiblich	19/187 (10,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,54 [1,35; 9,29] p=0,0117	3,26 [1,30; 8,14] p=0,0073	7,00% [2,00%; 12,00%] p=0,0061	2,40 [0,92; 6,31] p=0,0745
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,12; 4,78] p=1,0000	0,80 [0,18; 3,52] p=0,7741	-2,30% [-18,60%; 13,90%] p=0,7792	0,79 [0,14; 4,36] p=0,7840
65 bis <75 Jahre	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	8,91 [2,61; 30,47] p<0,0001	8,07 [2,42; 26,96] p<0,0001	9,30% [4,80%; 13,70%] p<0,0001	6,16 [1,80; 21,03] p=0,0037
≥75	20/102 (19,6%)	NA [NA; NA]	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,13; 6,08] p=0,0349	2,30 [1,10; 4,81] p=0,0220	11,10% [1,70%; 20,40%] p=0,0204	1,94 [0,86; 4,34] p=0,1096
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	39/293 (13,3%)	NA [NA; NA]	14/302 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,76; 6,50] p=0,0002	3,03 [1,66; 5,56] p=0,0001	8,90% [4,40%; 13,40%] p=0,0001	2,34 [1,25; 4,39] p=0,0082
andere	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Region								
Europa	39/286 (13,6%)	NA [NA; NA]	12/293 (4,1%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,94; 7,57] p<0,0001	3,41 [1,82; 6,40] p<0,0001	9,70% [5,10%; 14,20%] p<0,0001	2,83 [1,46; 5,50] p=0,0022
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,94 [0,71; 21,81] p=0,1866	3,36 [0,73; 15,41] p=0,0976	7,90% [-1,20%; 16,90%] p=0,0874	2,66 [0,55; 12,95] p=0,2258

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,43; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/137 (5,8%)	NA [NA; NA]	3,45 [1,45; 8,23] p=0,0054	2,90 [1,36; 6,16] p=0,0035	11,10% [3,90%; 18,40%] p=0,0026	2,73 [1,21; 6,17] p=0,0158
60 bis <90 ml/min	13/140 (9,3%)	NA [NA; NA]	3/149 (2,0%)	NA [NA; NA]	5,38 [1,44; 20,06] p=0,0106	4,79 [1,39; 16,43] p=0,0058	7,50% [2,20%; 12,90%] p=0,0059	3,35 [0,92; 12,23] p=0,0677
≥90 ml/min	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	9,86 [1,03; 93,92] p=0,0509	8,87 [0,90; 87,16] p=0,0230	11,50% [1,80%; 21,30%] p=0,0198	5,24 [0,59; 46,28] p=0,1360
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	41/298 (13,8%)	NA [NA; NA]	11/303 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,20 [2,10; 8,42] p<0,0001	3,71 [1,96; 7,02] p<0,0001	10,00% [5,60%; 14,50%] p<0,0001	2,98 [1,51; 5,91] p=0,0017
beeinträchtigt	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,53; 11,96] p=0,3866	2,28 [0,61; 8,54] p=0,2172	7,30% [-4,60%; 19,20%] p=0,2276	2,26 [0,53; 9,70] p=0,2742
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	29/185 (15,7%)	NA [NA; NA]	11/178 (6,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,40; 6,13] p=0,0047	2,59 [1,34; 5,01] p=0,0032	9,80% [3,40%; 16,10%] p=0,0025	2,19 [1,08; 4,46] p=0,0307
Nicht EMA-Population	17/161 (10,6%)	NA [NA; NA]	3/176 (1,7%)	NA [NA; NA]	7,07 [2,02; 24,79] p=0,0008	6,35 [1,88; 21,52] p=0,0005	8,90% [3,80%; 14,00%] p=0,0006	5,00 [1,42; 17,55] p=0,0121

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-46: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende UE – Signifikante PT (MedDRA) - Studie ALCYONE*

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie								
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alle								
Alle	41/346 (11,8%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,28 [2,14; 8,55] p<0,0001	3,81 [2,00; 7,26] p<0,0001	8,70% [4,90%; 12,60%] p<0,0001	2,88 [1,45; 5,71] p=0,0024
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	24/159 (15,1%)	NA [NA; NA]	5/166 (3,0%)	NA [NA; NA]	6,25 [2,16; 18,07] p=0,0002	5,41 [1,94; 15,06] p=0,0002	11,70% [5,70%; 17,70%] p=0,0001	4,04 [1,52; 10,72] p=0,0051
weiblich	17/187 (9,1%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,15; 8,05] p=0,0335	2,87 [1,12; 7,36] p=0,0208	5,80% [1,00%; 10,60%] p=0,0182	1,85 [0,68; 5,00] p=0,2271
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,06; 3,50] p=0,7792	0,53 [0,11; 2,58] p=0,4451	-5,40% [-20,20%; 9,30%] p=0,4696	0,53 [0,09; 3,16] p=0,4816
65 bis <75 Jahre	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	2/224 (0,9%)	NA [NA; NA]	13,25 [3,04; 57,78] p<0,0001	11,94 [2,81; 50,73] p<0,0001	9,70% [5,30%; 14,00%] p<0,0001	8,66 [1,99; 37,65] p=0,0040
≥75	16/102 (15,7%)	NA [NA; NA]	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,03; 6,70] p=0,0639	2,36 [1,01; 5,49] p=0,0396	9,00% [0,50%; 17,50%] p=0,0374	1,79 [0,72; 4,49] p=0,2115
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Ethnie								
weiß	34/293 (11,6%)	NA [NA; NA]	11/302 (3,6%)	NA [NA; NA]	3,72 [1,80; 7,67] p=0,0003	3,32 [1,69; 6,53] p=0,0002	8,10% [3,90%; 12,20%] p=0,0002	2,44 [1,21; 4,91] p=0,0129
andere	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Region								
Europa	34/286 (11,9%)	NA [NA; NA]	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,38 [2,03; 9,46] p<0,0001	3,88 [1,89; 7,96] p<0,0001	8,80% [4,60%; 13,00%] p<0,0001	3,09 [1,46; 6,58] p=0,0033
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,57 [0,69; 18,62] p=0,2027	3,31 [0,69; 15,94] p=0,1077	7,70% [-1,50%; 17,00%] p=0,1002	2,19 [0,44; 10,99] p=0,3409
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	6/137 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,23; 8,56] p=0,0221	2,88 [1,19; 7,00] p=0,0137	8,30% [1,90%; 14,80%] p=0,0116	2,50 [0,97; 6,42] p=0,0576
60 bis <90 ml/min	16/140 (11,4%)	NA [NA; NA]	3/149 (2,0%)	NA [NA; NA]	6,96 [1,88; 25,81] p=0,0017	5,87 [1,75; 19,66] p=0,0010	9,70% [3,90%; 15,50%] p=0,0010	3,85 [1,07; 13,83] p=0,0388
≥90 ml/min	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	7,31 [0,71; 75,18] p=0,1507	6,61 [0,64; 67,77] p=0,0654	8,20% [-0,40%; 16,90%] p=0,0620	4,85 [0,53; 44,07] p=0,1607
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	39/298 (13,1%)	NA [NA; NA]	9/303 (3,0%)	NA [NA; NA]	4,94 [2,33; 10,48] p<0,0001	4,33 [2,15; 8,69] p<0,0001	10,10% [5,80%; 14,30%] p<0,0001	3,32 [1,58; 7,00] p=0,0016
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,18; 10,29] p=1,0000	1,36 [0,17; 11,00] p=0,7723	1,30% [-7,20%; 9,70%] p=0,7683	1,18 [0,17; 8,49] p=0,8677
Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	34/271 (12,5%)	NA [NA; NA]	11/269 (4,1%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,68; 6,95] p=0,0005	3,09 [1,60; 5,96] p=0,0004	8,50% [3,90%; 13,10%] p=0,0003	2,29 [1,13; 4,63] p=0,0213

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	7/75 (9,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anhang 4-J Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE - Studie ALCYONE*

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	61/346 (17,6%)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,10; 2,62] p=0,0212	1,56 [1,08; 2,25] p=0,0160	6,30% [1,20%; 11,40%] p=0,0163	1,15 [0,75; 1,75] p=0,5208
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	28/159 (17,6%)	NA [NA; NA]	15/166 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,17; 4,51] p=0,0214	2,02 [1,13; 3,59] p=0,0141	9,20% [1,80%; 16,50%] p=0,0147	1,55 [0,80; 3,02] p=0,1942
weiblich	33/187 (17,6%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,77; 2,43] p=0,3465	1,30 [0,81; 2,09] p=0,2779	4,00% [-3,30%; 11,30%] p=0,2780	0,98 [0,56; 1,73] p=0,9476
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,06; 4,08] p=0,9084	0,49 [0,05; 4,93] p=0,5272	-4,40% [-18,30%; 9,60%] p=0,5415	0,31 [0,02; 4,22] p=0,3793

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65 bis <75 Jahre	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	22/224 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,81; 2,67] p=0,2558	1,40 [0,84; 2,34] p=0,1989	4,00% [-2,10%; 10,10%] p=0,1993	0,89 [0,49; 1,64] p=0,7145
>=75	30/102 (29,4%)	NA [NA; NA]	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,16; 4,50] p=0,0221	1,92 [1,11; 3,30] p=0,0145	14,00% [2,80%; 25,10%] p=0,0146	1,64 [0,88; 3,06] p=0,1218
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	47/293 (16,0%)	NA [NA; NA]	36/302 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,90; 2,30] p=0,1617	1,36 [0,91; 2,01] p=0,1292	4,30% [-1,30%; 9,80%] p=0,1298	0,98 [0,62; 1,56] p=0,9350
andere	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	4,86 [1,28; 18,44] p=0,0267	3,25 [1,12; 9,41] p=0,0146	17,60% [4,00%; 31,20%] p=0,0113	2,09 [0,65; 6,80] p=0,2188
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Europa	41/286 (14,3%)	NA [NA; NA]	33/293 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,80; 2,17] p=0,3299	1,27 [0,83; 1,93] p=0,2716	3,00% [-2,40%; 8,40%] p=0,2702	0,95 [0,58; 1,56] p=0,8546
andere	20/60 (33,3%)	NA [36,17; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	4,26 [1,55; 11,74] p=0,0067	2,78 [1,30; 5,95] p=0,0037	20,70% [7,00%; 34,50%] p=0,0031	1,94 [0,78; 4,81] p=0,1513
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [7,655; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,0% [-67,4%; 17,4%]; p=0,2482	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	27/144 (18,8%)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,77; 2,81]; p=0,3030	1,37 [0,81; 2,32]; p=0,2331	5,3% [-3,4%; 14,0%]; p=0,2352	0,843[0,445; 1,595]; p=0,5992
60 bis <90 ml/min	29/140 (20,7%)	NA [NA; NA]	14/149 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,28; 5,18]; p=0,0103	2,24 [1,22; 4,10]; p=0,0067	11,4% [3,2%; 19,6%]; p=0,0063	1,685[0,862; 3,297]; p=0,1273
≥90 ml/min	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,19; 3,36]; p=1,0000	0,81 [0,19; 3,38]; p=0,7697	-1,6% [-11,6%; 8,5%]; p=0,7620	0,760 [0,198; 2,911]; p=0,6887

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	54/298 (18,1%)	NA [NA; NA]	35/303 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,07; 2,71] p=0,0324	1,56 [1,05; 2,32] p=0,0244	6,40% [0,80%; 12,00%] p=0,0240	1,14 [0,73; 1,79] p=0,5679
beeinträchtigt	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,52; 7,45] p=0,5097	1,88 [0,52; 6,84] p=0,3187	6,50% [-6,40%; 19,40%] p=0,3248	1,28 [0,30; 5,37] p=0,7384
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	52/271 (19,2%)	NA [NA; NA]	34/269 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,67 [1,04; 2,69] p=0,0427	1,53 [1,03; 2,26] p=0,0324	6,60% [0,60%; 12,70%] p=0,0323	1,14 [0,72; 1,79] p=0,5887
Nicht EMA-Population	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	6/85 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,60; 5,18] p=0,4441	1,68 [0,63; 4,49] p=0,3024	4,80% [-4,40%; 14,00%] p=0,3029	1,23 [0,41; 3,67] p=0,7109
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	99/346 (28,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [23,80%; 33,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	47/159 (29,6%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,30% [23,10%; 37,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
weiblich	52/187 (27,8%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,40% [21,00%; 33,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,70% [6,60%; 34,80%] p=0,0041	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65 bis <75 Jahre	54/208 (26,0%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,00% [20,00%; 31,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
>=75	38/102 (37,3%)	NA [NA; NA]	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	37,00% [27,60%; 46,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	76/293 (25,9%)	NA [NA; NA]	0/302 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,10% [21,10%; 31,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	23/53 (43,4%)	NA [0,03; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	43,90% [30,20%; 57,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Europa	74/286 (25,9%)	NA [NA; NA]	0/293 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,80% [20,70%; 30,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	25/60 (41,7%)	NA [0,03; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,60% [29,10%; 54,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,033; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,0% [0,0%; 0,0%]; p=NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	39/144 (27,1%)	NA [NA; NA]	0/137 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,8% [20,4%; 35,2%]; p=<0.0001	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	38/140 (27,1%)	NA [NA; NA]	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,2% [20,7%; 35,7%]; p=<.0001	NA [NA; NA] NA
≥90 ml/min	21/60 (35,0%)	NA [26,940; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,0% [15,5%; 40,4%]; p=<0.0001	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	93/298 (31,2%)	NA [NA; NA]	0/303 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [26,00%; 36,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,20% [3,10%; 23,40%] p=0,0106	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	80/271 (29,5%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,60% [24,20%; 35,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA-Population	19/75 (25,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,10% [15,30%; 34,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – HLT Periphere Neuropathie NEC								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alle								
Alle	112/346 (32,4%)	NA [NA; NA]	133/354 (37,6%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,58; 1,08] p=0,1684	0,86 [0,70; 1,05] p=0,1455	-5,20% [-12,30%; 1,80%] p=0,1454	0,75 [0,58; 0,96] p=0,0245
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	45/159 (28,3%)	NA [NA; NA]	66/166 (39,8%)	NA [8,12; NA]	0,62 [0,39; 0,98] p=0,0518	0,72 [0,53; 0,99] p=0,0397	-10,90% [-21,30%; -0,60%] p=0,0390	0,56 [0,38; 0,83] p=0,0043
weiblich	67/187 (35,8%)	NA [NA; NA]	67/188 (35,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,66; 1,55] p=1,0000	1,01 [0,76; 1,32] p=0,9705	0,20% [-9,50%; 9,90%] p=0,9702	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8075
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,89 [0,47; 17,71] p=0,4230	2,43 [0,57; 10,30] p=0,2301	11,70% [-6,00%; 29,40%] p=0,1940	2,90 [0,52; 16,07] p=0,2232

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65 bis <75 Jahre	75/208 (36,1%)	NA [NA; NA]	82/224 (36,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,64; 1,41] p=0,8737	0,97 [0,75; 1,24] p=0,7949	-1,20% [-10,20%; 7,80%] p=0,7938	0,86 [0,63; 1,19] p=0,3674
>=75	31/102 (30,4%)	NA [40,67; NA]	49/106 (46,2%)	11,47 [3,02; NA]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0271	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0192	-16,00% [-29,10%; -2,80%] p=0,0177	0,51 [0,32; 0,81] p=0,0042
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Ethnie								
weiß	90/293 (30,7%)	NA [NA; NA]	111/302 (36,8%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,55; 1,09] p=0,1634	0,84 [0,67; 1,06] p=0,1390	-5,70% [-13,30%; 1,80%] p=0,1381	0,73 [0,55; 0,96] p=0,0258
andere	22/53 (41,5%)	NA [3,25; NA]	22/52 (42,3%)	12,71 [3,75; NA]	0,97 [0,44; 2,14] p=1,0000	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9327	-0,90% [-20,60%; 18,90%] p=0,9324	0,89 [0,47; 1,71] p=0,7326
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Region								
Europa	88/286 (30,8%)	NA [NA; NA]	105/293 (35,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,57; 1,13] p=0,2452	0,86 [0,68; 1,09] p=0,2114	-4,90% [-12,50%; 2,80%] p=0,2113	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0679
andere	24/60 (40,0%)	NA [8,31; NA]	28/61 (45,9%)	11,47 [3,75; NA]	0,77 [0,37; 1,57] p=0,5796	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4620	-6,70% [-24,60%; 11,20%] p=0,4630	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2226
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [0,657; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,0% [0,0%; 0,0%]; p=NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	47/144 (32,6%)	NA [NA; NA]	55/137 (40,1%)	NA [5,060; NA]	0,71 [0,43; 1,16]; p=0,2117	0,80 [0,59; 1,10]; p=0,1699	-7,9% [-19,2%; 3,4%]; p=0,1700	0,687 [0,459; 1,026]; p=0,0666
60 bis <90 ml/min	45/140 (32,1%)	NA [NA; NA]	60/149 (40,3%)	NA [8,181; NA]	0,71 [0,44; 1,15]; p=0,2068	0,80 [0,58; 1,11]; p=0,1668	-7,9% [-19,2%; 3,3%]; p=0,1654	0,669 [0,451; 0,992]; p=0,0456
≥90 ml/min	19/60 (31,7%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,47; 2,48]; p=1,0000	1,06 [0,60; 1,86]; p=0,8530	1,7% [-15,7%; 19,1%]; p=0,8507	1,016 [0,513; 2,010]; p=0,9640

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	99/298 (33,2%)	NA [NA; NA]	122/303 (40,3%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,53; 1,04] p=0,0962	0,83 [0,67; 1,02] p=0,0808	-6,90% [-14,60%; 0,80%] p=0,0799	0,72 [0,55; 0,94] p=0,0164
beeinträchtigt	13/45 (28,9%)	NA [10,61; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,62; 4,46] p=0,4535	1,46 [0,69; 3,08] p=0,3239	9,10% [-8,40%; 26,60%] p=0,3079	1,27 [0,54; 2,97] p=0,5870
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	82/271 (30,3%)	NA [NA; NA]	103/269 (38,3%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,49; 1,00] p=0,0624	0,79 [0,62; 1,00] p=0,0510	-8,00% [-16,00%; 0,00%] p=0,0500	0,67 [0,49; 0,90] p=0,0071
Nicht EMA-Population	30/75 (40,0%)	NA [9,23; NA]	30/85 (35,3%)	NA [12,71; NA]	1,23 [0,64; 2,35] p=0,6447	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5336	4,80% [-10,10%; 19,70%] p=0,5288	1,07 [0,64; 1,78] p=0,7963
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	256/346 (74,0%)	6,44 [4,76; 8,35]	170/354 (48,0%)	10,64 [8,21; NA]	3,06 [2,22; 4,21] p<0,0001	1,54 [1,36; 1,75] p<0,0001	26,00% [19,00%; 33,00%] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	117/159 (73,6%)	5,03 [3,32; 7,75]	74/166 (44,6%)	NA [7,16; NA]	3,50 [2,18; 5,62] p<0,0001	1,67 [1,37; 2,04] p<0,0001	29,40% [19,10%; 39,70%] p<0,0001	1,74 [1,28; 2,37] p=0,0004
weiblich	139/187 (74,3%)	7,59 [5,06; 10,15]	96/188 (51,1%)	9,49 [6,70; NA]	2,72 [1,75; 4,21] p<0,0001	1,45 [1,23; 1,70] p<0,0001	23,00% [13,40%; 32,60%] p<0,0001	1,30 [0,99; 1,71] p=0,0616
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	20/36 (55,6%)	12,16 [8,74; NA]	11/24 (45,8%)	NA [6,31; NA]	1,38 [0,48; 3,98] p=0,7358	1,18 [0,69; 2,01] p=0,5454	8,70% [-19,70%; 37,10%] p=0,5464	1,25 [0,55; 2,84] p=0,5872

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65 bis <75 Jahre	156/208 (75,0%)	6,90 [4,14; 8,97]	104/224 (46,4%)	12,52 [8,41; NA]	3,39 [2,25; 5,10] p<0,0001	1,61 [1,37; 1,88] p<0,0001	28,40% [19,50%; 37,20%] p<0,0001	1,42 [1,10; 1,84] p=0,0073
>=75	80/102 (78,4%)	3,71 [1,54; 6,44]	55/106 (51,9%)	7,16 [4,17; NA]	3,36 [1,82; 6,20] p=0,0001	1,51 [1,22; 1,86] p<0,0001	26,40% [14,00%; 38,80%] p<0,0001	1,51 [1,06; 2,15] p=0,0236
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	210/293 (71,7%)	6,90 [5,06; 8,97]	140/302 (46,4%)	12,62 [8,41; NA]	2,94 [2,09; 4,14] p<0,0001	1,56 [1,35; 1,79] p<0,0001	25,60% [17,90%; 33,30%] p<0,0001	1,42 [1,14; 1,77] p=0,0020
andere	46/53 (86,8%)	3,32 [0,85; 8,05]	30/52 (57,7%)	4,76 [3,61; 12,52]	5,12 [1,69; 15,48] p=0,0028	1,45 [1,14; 1,84] p=0,0015	27,30% [11,00%; 43,60%] p=0,0010	1,30 [0,79; 2,14] p=0,2956
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	202/286 (70,6%)	7,10 [5,45; 9,10]	131/293 (44,7%)	NA [8,87; NA]	2,99 [2,11; 4,22] p<0,0001	1,58 [1,36; 1,84] p<0,0001	26,00% [18,20%; 33,80%] p<0,0001	1,49 [1,19; 1,87] p=0,0006
andere	54/60 (90,0%)	3,32 [1,05; 6,70]	39/61 (63,9%)	4,07 [2,79; 9,04]	4,51 [1,71; 11,89] p=0,0020	1,39 [1,13; 1,71] p=0,0012	25,40% [10,70%; 40,00%] p=0,0007	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4858
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	2/2 (100,0%)	6,045 [0,296; 11,795]	3/7 (42,9%)	NA [0,361; NA]	NA [NA; NA]; p=0,8000	4,00 [0,73; 21,84]; p=0,2207	75,0% [32,6%;100%]; p=0,0005	5,06E8 [0,000; NA]; p=0,9986
30 bis <60 ml/min	112/144 (77,8%)	3,910 [2,103; 6,538]	68/137 (49,6%)	8,805 [4,764; NA]	3,68 [2,17; 6,24]; p<0,0001	1,57 [1,30; 1,89]; p<0,0001	28,5% [17,7%;39,3%]; p<.0001	1,486 [1,084; 2,038]; p=0,0138
60 bis <90 ml/min	101/140 (72,1%)	7,754 [6,242; 9,561]	67/149 (45,0%)	NA [6,932; NA]	3,37 [2,03; 5,59]; p<0,0001	1,63 [1,32; 2,01]; p<0,0001	27,9% [17,1%;38,7%]; p<.0001	1,440 [1,044; 1,987]; p=0,0265

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	41/60 (68,3%)	8,016 [2,957;15,441]	32/61 (52,5%)	10,645 [3,713; NA]	1,73 [0,81; 3,69]; p=0,2109	1,26 [0,92;1,74]; p=0,1500	13,9% [-5,1%;32,9%]; p=0,1512	1,127 [0,664; 1,912]; p=0,6580
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	218/298 (73,2%)	6,24 [4,14; 8,84]	149/303 (49,2%)	10,22 [7,75; NA]	2,80 [1,99; 3,93] p<0,0001	1,49 [1,30; 1,70] p<0,0001	24,00% [16,40%; 31,50%] p<0,0001	1,40 [1,13; 1,74] p=0,0022
beeinträchtigt	35/45 (77,8%)	7,59 [2,69; 11,79]	21/51 (41,2%)	NA [4,76; NA]	7,39 [2,49; 21,94] p=0,0002	2,01 [1,39; 2,91] p=0,0001	39,80% [22,50%; 57,10%] p<0,0001	1,89 [1,01; 3,52] p=0,0466
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	197/271 (72,7%)	6,24 [3,91; 8,35]	131/269 (48,7%)	9,82 [7,13; NA]	2,79 [1,95; 3,99] p<0,0001	1,50 [1,30; 1,73] p<0,0001	24,20% [16,10%; 32,20%] p<0,0001	1,39 [1,11; 1,75] p=0,0046
Nicht EMA-Population	59/75 (78,7%)	7,92 [4,17; 9,76]	39/85 (45,9%)	NA [7,85; NA]	4,30 [2,15; 8,56] p<0,0001	1,73 [1,33; 2,25] p<0,0001	33,00% [18,90%; 47,20%] p<0,0001	1,51 [0,99; 2,30] p=0,0543
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Alle								
Alle	21/346 (6,1%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,53; 1,82] p=1,0000	0,98 [0,55; 1,76] p=0,9517	-0,10% [-3,70%; 3,50%] p=0,9518	0,89 [0,49; 1,61] p=0,6920
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundärmalignome - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	10/159 (6,3%)	NA [NA; NA]	16/166 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,29; 1,51] p=0,4365	0,68 [0,32; 1,46] p=0,3251	-3,00% [-8,90%; 2,90%] p=0,3178	0,61 [0,28; 1,36] p=0,2278
weiblich	11/187 (5,9%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,68; 5,25] p=0,3182	1,87 [0,68; 5,09] p=0,2130	2,70% [-1,50%; 7,00%] p=0,2115	1,67 [0,61; 4,56] p=0,3138

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,06; 4,08] p=0,9084	0,49 [0,05; 4,93] p=0,5272	-4,40% [-18,30%; 9,60%] p=0,5415	0,62 [0,07; 5,37] p=0,6606
65 bis <75 Jahre	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	14/224 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,29; 1,61] p=0,5085	0,69 [0,30; 1,58] p=0,3805	-1,90% [-6,10%; 2,30%] p=0,3765	0,60 [0,26; 1,39] p=0,2326
≥75	10/102 (9,8%)	NA [NA; NA]	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,63; 5,17] p=0,4000	1,72 [0,65; 4,55] p=0,2711	4,10% [-3,20%; 11,30%] p=0,2697	1,66 [0,60; 4,58] p=0,3281
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Ethnie								
weiß	18/293 (6,1%)	NA [NA; NA]	19/302 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,50; 1,87] p=1,0000	0,97 [0,52; 1,80] p=0,9203	-0,20% [-4,10%; 3,70%] p=0,9215	0,84 [0,44; 1,62] p=0,6061
andere	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,06; 3,36] p=0,7774	0,50 [0,09; 2,95] p=0,4525	-3,20% [-11,50%; 5,00%] p=0,4393	0,43 [0,07; 2,67] p=0,3633
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Region								
Europa	17/286 (5,9%)	NA [NA; NA]	16/293 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,53; 2,17] p=0,9750	1,07 [0,55; 2,08] p=0,8329	0,40% [-3,40%; 4,20%] p=0,8340	1,00 [0,51; 1,99] p=0,9963
andere	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,17; 2,46] p=0,7647	0,66 [0,18; 2,46] p=0,5284	-3,20% [-12,90%; 6,50%] p=0,5173	0,57 [0,16; 2,05] p=0,3906
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [5,092; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100% [100%; 100%]; p=NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,30; 2,85]; p=1,0000	0,93 [0,33; 2,66]; p=0,8971	-0,3% [-5,3%; 4,6%]; p=0,8943	0,834 [0,291; 2,391]; p=0,7354
60 bis <90 ml/min	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	9/149 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,44; 3,08]; p=0,9464	1,16 [0,45; 2,97]; p=0,7592	0,9% [-4,7%; 6,5%]; p=0,7558	1,077 [0,425; 2,732]; p=0,8752

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥90 ml/min	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,16; 2,64]; p=0,7767	0,65 [0,18; 2,39]; p=0,5112	-3,3% [-13,8%; 7,1%]; p=0,5292	0,609 [0,144; 2,578]; p=0,5009
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	20/298 (6,7%)	NA [NA; NA]	18/303 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,60; 2,23] p=0,7911	1,15 [0,61; 2,14] p=0,6656	0,90% [-3,10%; 4,80%] p=0,6664	1,06 [0,56; 2,01] p=0,8595
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [45,47; NA]	0,14 [0,01; 1,43] p=0,1998	0,14 [0,01; 1,92] p=0,0809	-8,30% [-17,40%; 0,80%] p=0,0737	0,18 [0,02; 1,66] p=0,1297
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Sekundär malignome - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	18/271 (6,6%)	NA [NA; NA]	16/269 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,57; 2,28] p=0,8488	1,13 [0,58; 2,20] p=0,7133	0,80% [-3,30%; 4,90%] p=0,7133	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9024
Nicht EMA-Population	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/85 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,13; 2,27] p=0,6234	0,57 [0,15; 2,15] p=0,4009	-3,10% [-10,10%; 4,00%] p=0,3896	0,50 [0,12; 2,01] p=0,3283
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥=75								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population								

Anhang 4-J Tabelle 4-48: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,62; 4,78] p=0,4234	1,69 [0,63; 4,55] p=0,2919	1,20% [-1,00%; 3,40%] p=0,2927	1,24 [0,43; 3,60] p=0,6922
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	5/159 (3,1%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00% [0,30%; 5,70%] p=0,0270	NA [NA; NA] NA
weiblich	5/187 (2,7%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,23; 2,65] p=0,9313	0,79 [0,26; 2,45] p=0,6906	-0,70% [-4,10%; 2,70%] p=0,6941	0,40 [0,10; 1,65] p=0,2041
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-2,60% [-9,40%; 4,10%] p=0,4495	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,23; 5,51] p=1,0000	1,12 [0,23; 5,34] p=0,8911	0,20% [-2,10%; 2,40%] p=0,8923	0,64 [0,11; 3,85] p=0,6261

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>=75	7/102 (6,9%)	NA [NA; NA]	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,75 [0,75; 18,71] p=0,1658	3,51 [0,76; 16,11] p=0,0867	4,90% [-0,70%; 10,40%] p=0,0841	2,80 [0,56; 14,04] p=0,21
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	6/302 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,56; 4,69] p=0,5266	1,59 [0,58; 4,40] p=0,3699	1,20% [-1,40%; 3,70%] p=0,3671	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7597
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-1,90%; 5,40%] p=0,3462	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Europa	7/286 (2,4%)	NA [NA; NA]	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,45; 4,59] p=0,7374	1,44 [0,46; 4,45] p=0,5304	0,70% [-1,60%; 3,10%] p=0,5310	1,39 [0,44; 4,39] p=0,5740
andere	3/60 (5,0%)	NA [45,27; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,87 [0,29; 28,25] p=0,6593	2,64 [0,35; 19,82] p=0,3358	3,10% [-3,30%; 9,50%] p=0,3388	0,61 [0,04; 9,93] p=0,7301
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	8/298 (2,7%)	NA [NA; NA]	4/303 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,61; 6,71] p=0,3767	2,01 [0,61; 6,58] p=0,2396	1,30% [-0,90%; 3,60%] p=0,2416	1,49 [0,42; 5,29] p=0,5379

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,34 [0,18; 30,20] p=0,9754	2,34 [0,15; 36,99] p=0,5340	2,30% [-4,70%; 9,30%] p=0,5220	0,84 [0,04; 15,88] p=0,9105
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	9/271 (3,3%)	NA [NA; NA]	6/269 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,54; 4,28] p=0,5876	1,50 [0,56; 4,07] p=0,4209	1,10% [-1,70%; 3,90%] p=0,4239	1,07 [0,36; 3,20] p=0,9073
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3100	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	17/346 (4,9%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [2,60%; 7,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	7/159 (4,4%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [1,30%; 7,90%] p=0,0059	NA [NA; NA] NA
weiblich	10/187 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,10% [1,90%; 8,30%] p=0,0017	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,90% [1,20%; 6,50%] p=0,0039	NA [NA; NA]
≥75	9/102 (8,8%)	NA [NA; NA]	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,70% [3,20%; 14,20%] p=0,0018	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	14/293 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/302 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [2,40%; 7,30%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [-0,50%; 12,90%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Europa	12/286 (4,2%)	NA [NA; NA]	0/293 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [1,90%; 6,50%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
andere	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [1,10%; 14,90%] p=0,0232	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	16/298 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/303 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,70%; 7,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-2,10%; 7,50%] p=0,2774	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	16/271 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [3,10%; 8,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3075	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alle								
Alle	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,25; 1,22] p=0,1999	0,57 [0,27; 1,22] p=0,1413	-2,20% [-5,10%; 0,70%] p=0,1395	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1275
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	3/159 (1,9%)	NA [NA; NA]	11/166 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,06; 0,87] p=0,0399	0,24 [0,07; 0,91] p=0,0217	-5,20% [-9,60%; -0,90%] p=0,0190	0,24 [0,07; 0,87] p=0,0298
weiblich	7/187 (3,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,36; 2,96] p=1,0000	1,03 [0,38; 2,81] p=0,9572	0,10% [-3,80%; 4,00%] p=0,9575	1,00 [0,35; 2,89] p=0,9922
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,30% [-1,70%; 16,20%] p=0,1121	NA [NA; NA] NA
65 bis <75 Jahre	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	10/224 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,23; 1,73] p=0,5093	0,64 [0,24; 1,69] p=0,3592	-1,70% [-5,30%; 1,90%] p=0,3587	0,57 [0,21; 1,57] p=0,2756
≥75	2/102 (2,0%)	NA [NA; NA]	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,20] p=0,1193	0,27 [0,06; 1,21] p=0,0631	-5,50% [-11,20%; 0,20%] p=0,0588	0,27 [0,06; 1,27] p=0,0966

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Ethnie								
weiß	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	15/302 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,27; 1,42] p=0,3455	0,62 [0,28; 1,41] p=0,2495	-1,90% [-5,00%; 1,30%] p=0,2481	0,60 [0,26; 1,38] p=0,2332
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,15] p=0,6317	0,35 [0,04; 2,99] p=0,3196	-4,00% [-11,90%; 3,80%] p=0,3156	0,28 [0,03; 2,75] p=0,2769
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Region								
Europa	9/286 (3,1%)	NA [NA; NA]	14/293 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,29; 1,57] p=0,4752	0,68 [0,30; 1,54] p=0,3529	-1,50% [-4,70%; 1,70%] p=0,3538	0,66 [0,28; 1,52] p=0,3228
andere	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,45] p=0,4397	0,29 [0,04; 2,31] p=0,2146	-4,50% [-11,40%; 2,40%] p=0,1996	0,23 [0,03; 2,12] p=0,1968
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	1/2 (50,0%)	NA [1,478; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,0% [0,0%; 0,0%]; p=NA	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,22; 2,26]; p=0,7605	0,71 [0,23; 2,22]; p=0,5450	-1,5% [-6,2%; 3,3%]; p=0,5488	0,681 [0,214; 2,164]; p=0,5143
60 bis <90 ml/min	3/140 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/149 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,08; 1,15]; p=0,1219	0,32 [0,09; 1,18]; p=0,0702	-4,5% [-9,2%; 0,2%]; p=0,0606	0,303 [0,083; 1,106]; p=0,0707
≥90 ml/min	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,05; 14,48]; p=1,0000	0,84 [0,06; 12,42]; p=0,9017	-0,3% [-5,4%; 4,7%]; p=0,9005	0,738 [0,046; 11,873]; p=0,8304
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	8/298 (2,7%)	NA [NA; NA]	17/303 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,20; 1,11] p=0,1208	0,48 [0,21; 1,11] p=0,0808	-2,90% [-6,00%; 0,30%] p=0,0771	0,47 [0,20; 1,09] p=0,0779

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,19; 28,06] p=0,8535	2,29 [0,25; 21,21] p=0,4519	2,90% [-5,00%; 10,80%] p=0,4773	2,29 [0,21; 25,30] p=0,5005
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	8/271 (3,0%)	NA [NA; NA]	16/269 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,20; 1,15] p=0,1405	0,50 [0,21; 1,15] p=0,0938	-3,00% [-6,50%; 0,50%] p=0,0926	0,48 [0,20; 1,12] p=0,0883
Nicht EMA-Population	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,16; 8,27] p=1,0000	1,14 [0,15; 8,44] p=0,8955	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,8950	1,09 [0,15; 7,72] p=0,9342
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	93/346 (26,9%)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,48; 3,18] p<0,0001	1,84 [1,36; 2,49] p<0,0001	12,30% [6,40%; 18,20%] p<0,0001	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	43/159 (27,0%)	NA [NA; NA]	30/166 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,03; 3,14] p=0,0542	1,53 [1,02; 2,30] p=0,0396	9,30% [0,60%; 18,10%] p=0,0367	1,54 [0,94; 2,54] p=0,0888
weiblich	50/187 (26,7%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,55; 4,56] p=0,0003	2,30 [1,45; 3,66] p=0,0002	15,30% [7,20%; 23,40%] p=0,0002	1,62 [0,95; 2,78] p=0,0774
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥ 75)								
<65 Jahre	10/36 (27,8%)	NA [15,44; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,41; 6,92] p=0,6834	1,50 [0,54; 4,18] p=0,4420	8,60% [-13,40%; 30,50%] p=0,4456	1,42 [0,36; 5,63] p=0,6210
65 bis <75 Jahre	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	28/224 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,39; 3,83] p=0,0016	1,98 [1,30; 3,01] p=0,0011	12,20% [4,90%; 19,40%] p=0,0010	1,57 [0,97; 2,55] p=0,0650
≥ 75	32/102 (31,4%)	NA [39,00; NA]	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,99; 3,57] p=0,0734	1,60 [0,99; 2,59] p=0,0521	11,70% [0,00%; 23,50%] p=0,0493	1,29 [0,73; 2,31] p=0,3827

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	80/293 (27,3%)	NA [NA; NA]	44/302 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,49; 3,40] p=0,0001	1,92 [1,37; 2,69] p<0,0001	13,10% [6,60%; 19,50%] p<0,0001	1,52 [1,03; 2,23] p=0,0333
andere	13/53 (24,5%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,56; 4,02] p=0,5788	1,40 [0,60; 3,30] p=0,4200	6,60% [-9,50%; 22,60%] p=0,4223	1,02 [0,39; 2,66] p=0,9671
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	75/286 (26,2%)	NA [NA; NA]	39/293 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,52; 3,59] p=0,0001	1,98 [1,39; 2,82] p<0,0001	13,00% [6,60%; 19,40%] p<0,0001	1,65 [1,11; 2,47] p=0,0141
andere	18/60 (30,0%)	NA [45,08; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,68; 3,59] p=0,3917	1,41 [0,74; 2,67] p=0,2882	8,50% [-7,10%; 24,10%] p=0,2852	0,98 [0,45; 2,12] p=0,9526
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥ 90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,361; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,0% [-67,4%; 17,4%]; p=0,2482	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	45/144 (31,3%)	NA [45,076; NA]	21/137 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,46; 4,87]; p=0,0017	2,09 [1,32; 3,30]; p=0,0011	16,6% [7,0%; 26,3%]; p=0,0008	1,726 [1,006; 2,963]; p=0,0475
60 bis <90 ml/min	33/140 (23,6%)	NA [NA; NA]	13/149 (8,7%)	NA [NA; NA]	3,33 [1,64; 6,75]; p=0,0007	2,80 [1,52; 5,19]; p=0,0005	15,3% [6,8%; 23,7%]; p=0,0004	2,143 [1,098; 4,184]; p=0,0255
≥ 90 ml/min	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	15/61 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,49; 2,97]; p=0,8615	1,15 [0,59; 2,27]; p=0,6888	3,3% [-12,7%; 19,3%]; p=0,6833	0,894 [0,384; 2,078]; p=0,7939
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	79/298 (26,5%)	NA [NA; NA]	40/303 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,57; 3,69] p<0,0001	2,01 [1,43; 2,84] p<0,0001	13,30% [7,10%; 19,60%] p<0,0001	1,65 [1,11; 2,44] p=0,0134

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	14/45 (31,1%)	NA [19,05; NA]	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,64; 4,33] p=0,4070	1,42 [0,74; 2,73] p=0,2863	9,80% [-8,30%; 28,00%] p=0,2874	1,00 [0,42; 2,35] p=0,9932
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	78/271 (28,8%)	NA [NA; NA]	41/269 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,50; 3,52] p=0,0002	1,91 [1,36; 2,68] p=0,0001	13,70% [6,90%; 20,60%] p<0,0001	1,56 [1,05; 2,31] p=0,0277
Nicht EMA-Population	15/75 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/85 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,75; 4,24] p=0,2770	1,58 [0,79; 3,16] p=0,1927	7,50% [-3,80%; 18,80%] p=0,1937	1,15 [0,50; 2,66] p=0,7398
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥ 75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥ 75								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥ 90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥ 90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,62; 4,81] p=0,4133	1,70 [0,64; 4,55] p=0,2838	1,20% [-1,00%; 3,40%] p=0,2865	1,25 [0,43; 3,62] p=0,6861
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	5/159 (3,1%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,41 [0,55; 53,53] p=0,2414	4,78 [0,57; 39,87] p=0,1139	2,40% [-0,50%; 5,20%] p=0,1069	3,28 [0,36; 29,75] p=0,2903
weiblich	5/187 (2,7%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,31; 3,53] p=1,0000	1,05 [0,34; 3,26] p=0,9338	0,10% [-3,30%; 3,60%] p=0,9369	0,71 [0,18; 2,78] p=0,6235
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥ 75)								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,33; 6,64] p=0,8885	1,47 [0,34; 6,39] p=0,6052	0,60% [-1,80%; 3,00%] p=0,6095	0,640 [0,11; 3,85] p=0,6261
≥ 75	6/102 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,52; 8,62] p=0,4692	2,04 [0,54; 7,75] p=0,2870	3,00% [-2,60%; 8,60%] p=0,2890	1,882 [0,47; 7,62] p=0,3753
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	6/302 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,55; 4,61] p=0,5526	1,57 [0,56; 4,42] p=0,3916	1,10% [-1,40%; 3,60%] p=0,3869	1,20 [0,40; 3,58] p=0,7456
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-1,90%; 5,40%] p=0,3462	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Europa	8/286 (2,8%)	NA [NA; NA]	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,54; 5,20] p=0,5433	1,64 [0,55; 4,88] p=0,3732	1,10% [-1,30%; 3,50%] p=0,3731	1,40 [0,44; 4,41] p=0,5680
andere	2/60 (3,3%)	NA [45,27; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,19; 18,54] p=0,9925	1,89 [0,22; 16,13] p=0,5548	1,70% [-4,20%; 7,60%] p=0,5758	0,61 [0,04; 9,93] p=0,7301
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	8/298 (2,7%)	NA [NA; NA]	4/303 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,62; 6,93] p=0,3512	2,04 [0,64; 6,52] p=0,2208	1,40% [-0,90%; 3,70%] p=0,2245	1,47 [0,41; 5,22] p=0,5528
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,70 [0,29; 46,76] p=0,6667	3,16 [0,32; 31,11] p=0,3115	3,70% [-3,70%; 11,10%] p=0,3281	2,24 [0,14; 35,90] p=0,5700
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	9/271 (3,3%)	NA [NA; NA]	6/269 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,54; 4,30] p=0,5806	1,51 [0,56; 4,07] p=0,4148	1,20% [-1,60%; 4,00%] p=0,4188	1,07 [0,35; 3,20] p=0,9089
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3100	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	88/346 (25,4%)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,72; 3,89] p<0,0001	2,15 [1,54; 3,00] p<0,0001	13,60% [7,90%; 19,20%] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	41/159 (25,8%)	NA [NA; NA]	21/166 (12,7%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,45; 4,87] p=0,0022	2,17 [1,33; 3,55] p=0,0014	13,90% [5,60%; 22,20%] p=0,0011	2,35 [1,33; 4,14] p=0,0033
weiblich	47/187 (25,1%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,49; 4,61] p=0,0009	2,22 [1,38; 3,58] p=0,0007	13,70% [6,00%; 21,50%] p=0,0005	1,72 [1,00; 2,95] p=0,0504
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,19; 7,68] p=1,0000	1,16 [0,30; 4,40] p=0,8389	1,80% [-14,70%; 18,30%] p=0,8314	1,02 [0,20; 5,31] p=0,9811
65 bis <75 Jahre	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	23/224 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,64; 4,80] p=0,0002	2,36 [1,50; 3,73] p=0,0001	14,10% [7,00%; 21,20%] p<0,0001	2,10 [1,27; 3,48] p=0,0038
≥75	31/102 (30,4%)	NA [39,00; NA]	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,20; 4,73] p=0,0189	1,91 [1,14; 3,20] p=0,0125	14,40% [3,30%; 25,60%] p=0,0109	1,55 [0,84; 2,88] p=0,1638
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	74/293 (25,3%)	NA [NA; NA]	38/302 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,56; 3,75] p<0,0001	2,05 [1,43; 2,95] p<0,0001	12,90% [6,70%; 19,10%] p<0,0001	1,70 [1,13; 2,54] p=0,0104
andere	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	3,53 [1,05; 11,92] p=0,0594	2,87 [0,98; 8,41] p=0,0333	15,80% [1,50%; 30,00%] p=0,0301	2,65 [0,84; 8,39] p=0,0972

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	69/286 (24,1%)	NA [NA; NA]	33/293 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,59; 3,96] p<0,0001	2,14 [1,46; 3,13] p<0,0001	12,80% [6,60%; 18,90%] p<0,0001	1,92 [1,25; 2,93] p=0,0027
andere	19/60 (31,7%)	45,08 [45,08; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,07; 6,97] p=0,0551	2,08 [1,03; 4,21] p=0,0338	16,00% [1,60%; 30,30%] p=0,0293	1,59 [0,68; 3,68] p=0,2836
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,361; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,0% [-67,4%; 17,4%]; p=0,2482	NA [NA; NA] NA
30 bis <60 ml/min	40/144 (27,8%)	NA [45,076; NA]	16/137 (11,7%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,58; 5,88]; p=0,0010	2,37 [1,42; 3,96]; p=0,0007	16,4% [7,3%; 25,5%]; p=0,0004	1,976 [1,087; 3,593]; p=0,0255
60 bis <90 ml/min	35/140 (25,0%)	NA [NA; NA]	13/149 (8,7%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,71; 6,91]; p=0,0006	2,82 [1,54; 5,16]; p=0,0004	15,8% [7,3%; 24,3%]; p=0,0003	2,434 [1,265; 4,681]; p=0,0077
≥90 ml/min	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,58; 4,65]; p=0,5032	1,43 [0,68; 3,00]; p=0,3531	6,6% [-7,3%; 20,5%]; p=0,3516	1,377 [0,524; 3,616]; p=0,5161
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	80/298 (26,8%)	NA [NA; NA]	32/303 (10,6%)	NA [NA; NA]	3,18 [2,02; 5,01] p<0,0001	2,54 [1,75; 3,70] p<0,0001	16,30% [10,20%; 22,40%] p<0,0001	2,21 [1,45; 3,37] p=0,0002
beeinträchtigt	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,26; 2,29] p=0,8531	0,81 [0,32; 2,05] p=0,6454	-3,70% [-19,40%; 11,90%] p=0,6409	0,67 [0,24; 1,88] p=0,4465
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	75/271 (27,7%)	NA [NA; NA]	30/269 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,96; 5,04] p<0,0001	2,50 [1,70; 3,68] p<0,0001	16,60% [10,20%; 23,10%] p<0,0001	2,14 [1,38; 3,31] p=0,0006

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	13/75 (17,3%)	NA [NA; NA]	12/85 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,55; 3,08] p=0,7133	1,24 [0,61; 2,53] p=0,5606	3,40% [-7,90%; 14,60%] p=0,5571	1,07 [0,48; 2,39] p=0,8635
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE – SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen* - Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alle								
Alle	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,33; 3,21] p=1,0000	1,02 [0,33; 3,21] p=0,9698	0,00% [-1,90%; 2,00%] p=0,9699	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	5/271 (1,8%)	NA [NA; NA]	5/269 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,28; 3,50] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,56] p=0,9972	0,00% [-2,30%; 2,30%] p=0,9972	0,333 [0,064; 1,728] p=0,1904
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	1/85 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,07; 19,22] p=1,0000	1,20 [0,08; 19,19] p=0,8973	0,20% [-3,30%; 3,70%] p=0,8980	1,094 [0,068; 17,492] p=0,9493
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Blutungen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
65 bis <75 Jahre								
≥75								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs ≥90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - HLT Periphere Neuropathie NEC - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alle								
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Alter (3 Kategorien) (<65 vs 65-<75 vs ≥75)								
<65 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65 bis <75 Jahre								
>=75								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 vs 30-<60 vs 60-<90 vs >=90)								
<30 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
30 bis <60 ml/min								
60 bis <90 ml/min								
≥90 ml/min								
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: Leberfunktion								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

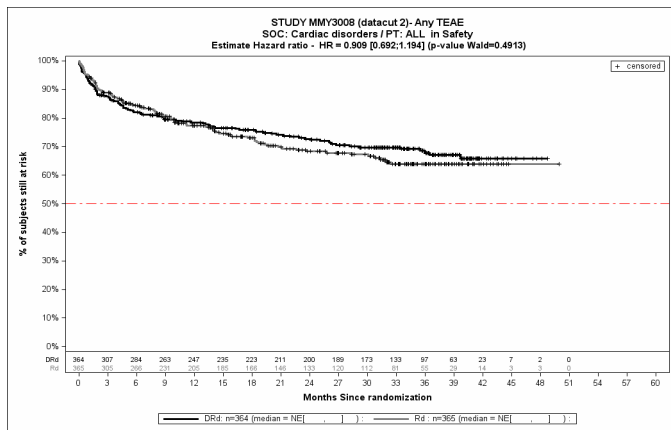
	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - SMQ Tumorlysesyndrom - Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Anhang 4-K: Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT

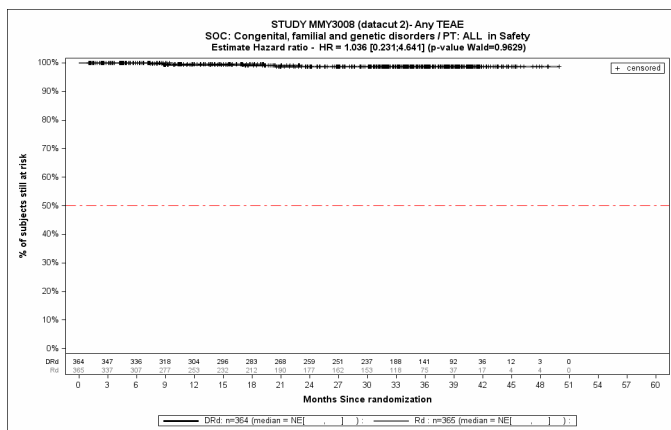
In diesem Anhang 4-K sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) für die Studie MAIA für den 2. Datenschnitt, für die Studie ALCYONE für den 4. Datenschnitt dargestellt.

MAIA

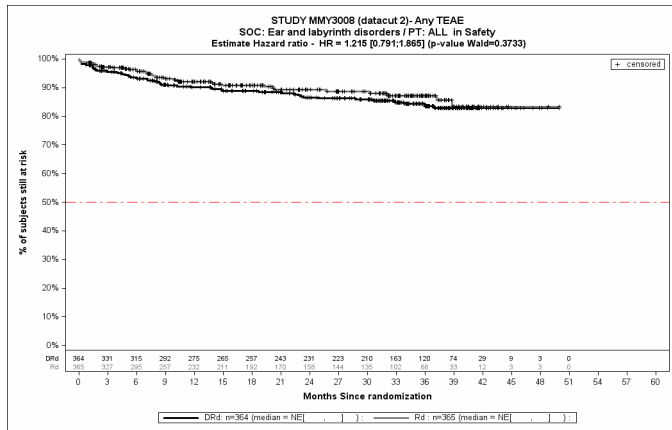
Systemorganklassen



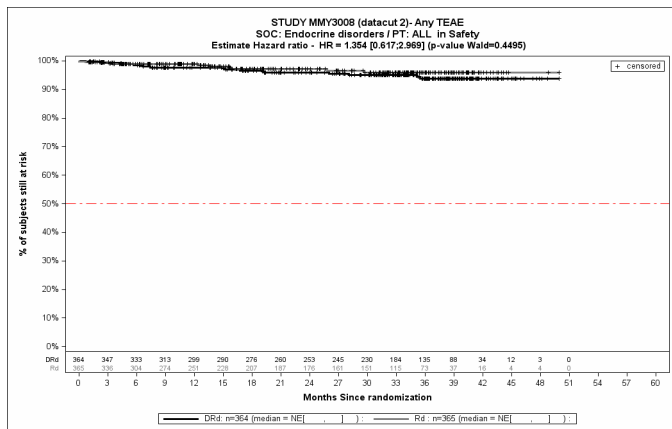
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



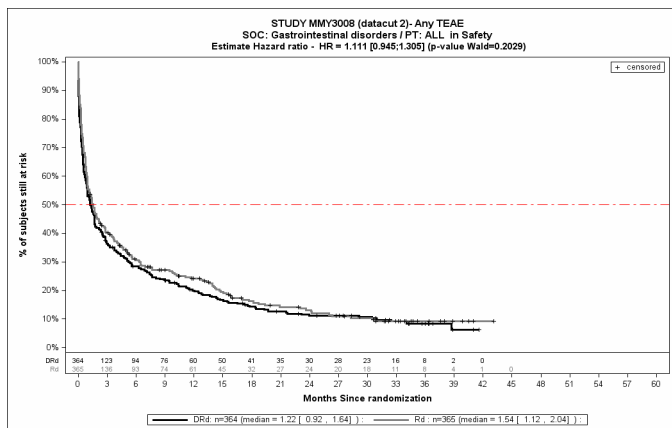
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



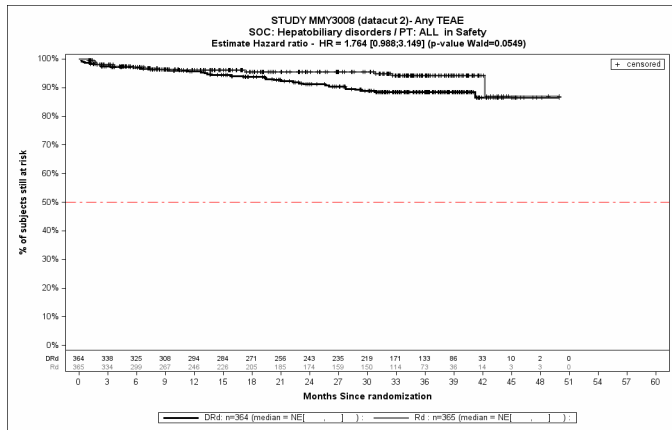
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



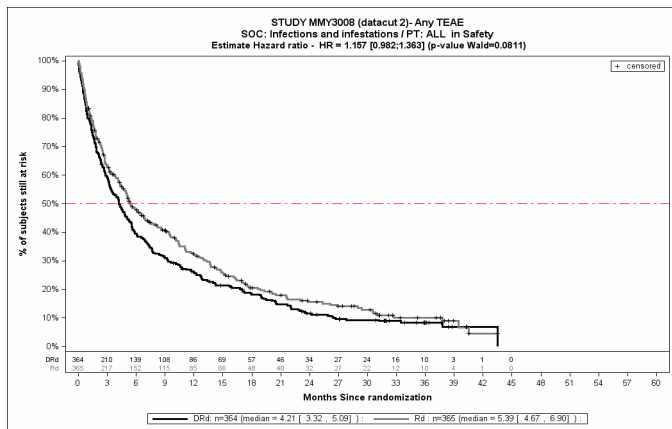
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Endokrine Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



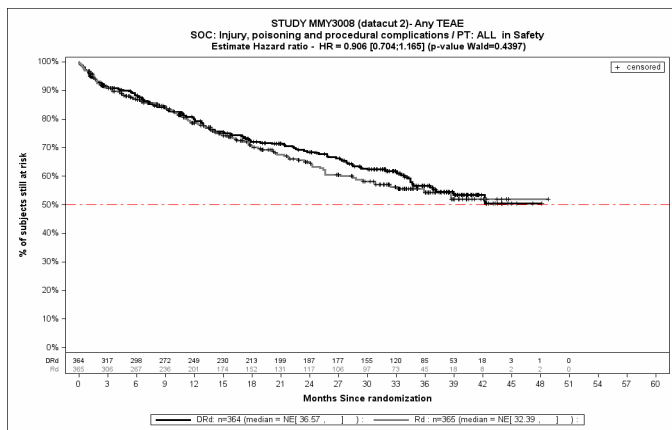
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



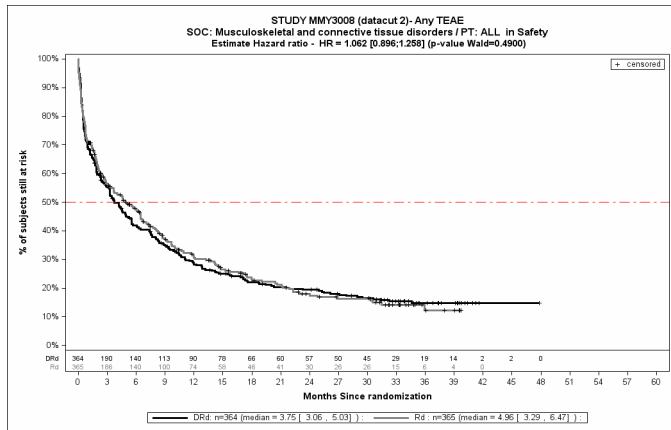
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



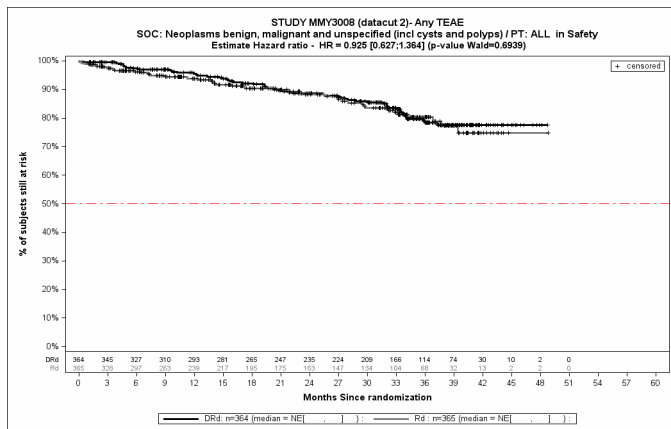
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



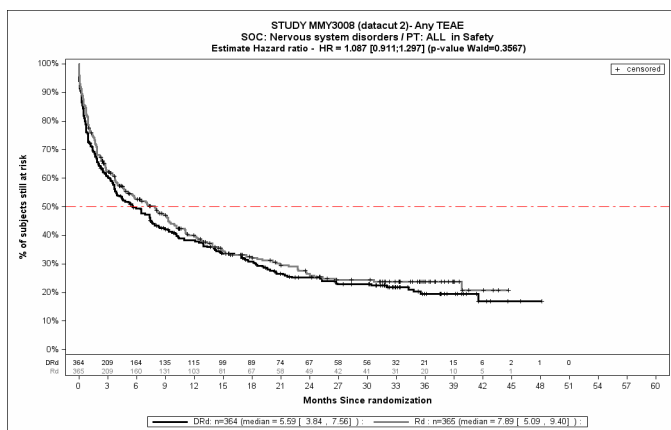
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



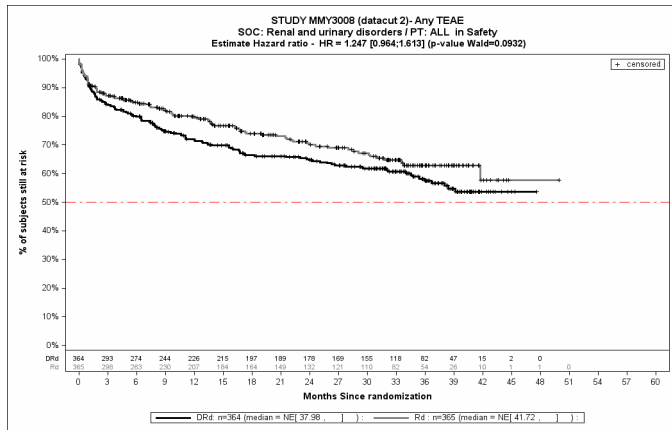
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



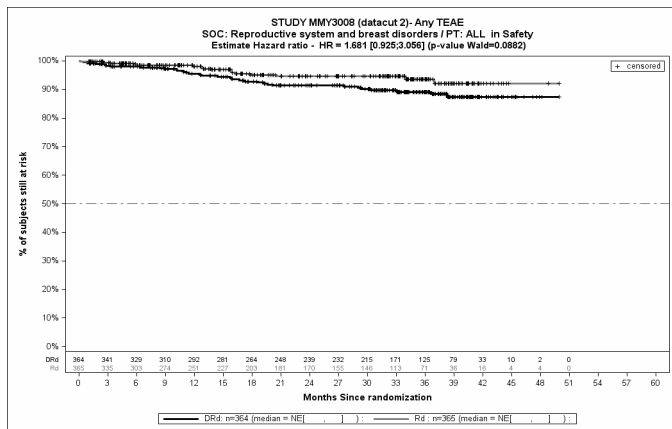
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



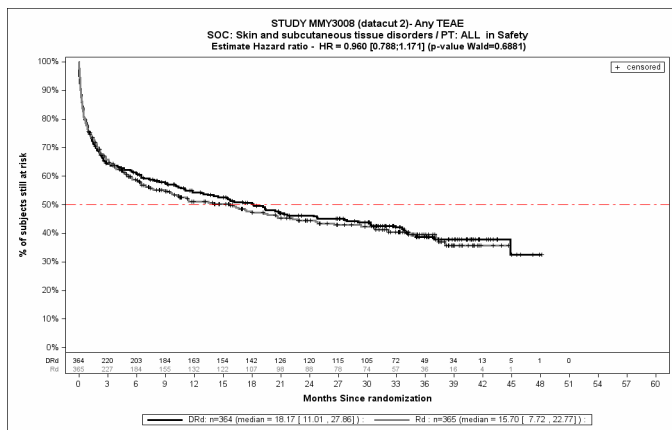
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



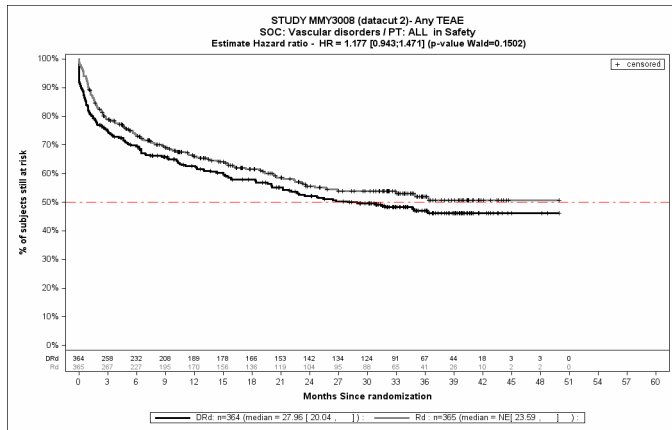
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



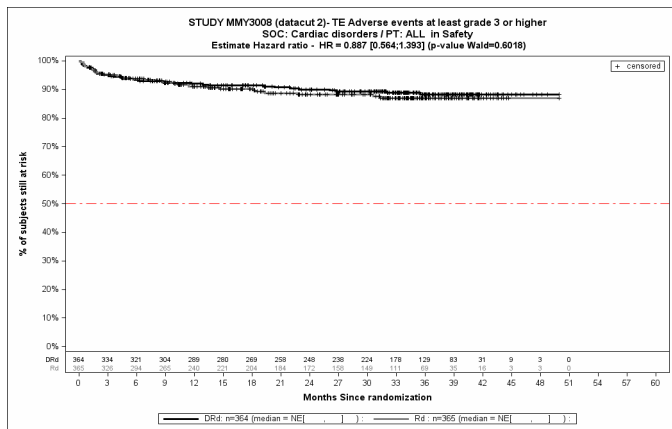
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



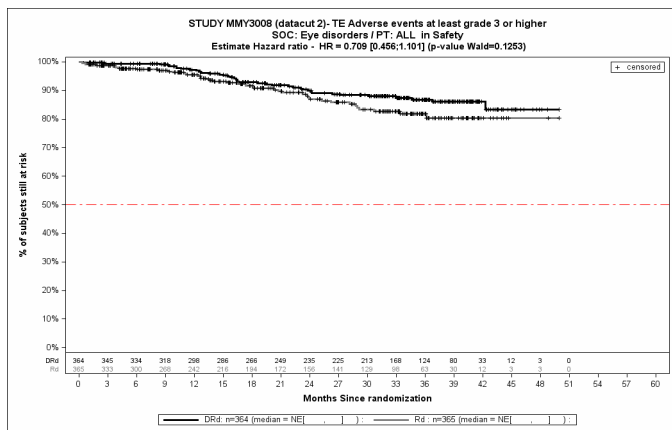
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



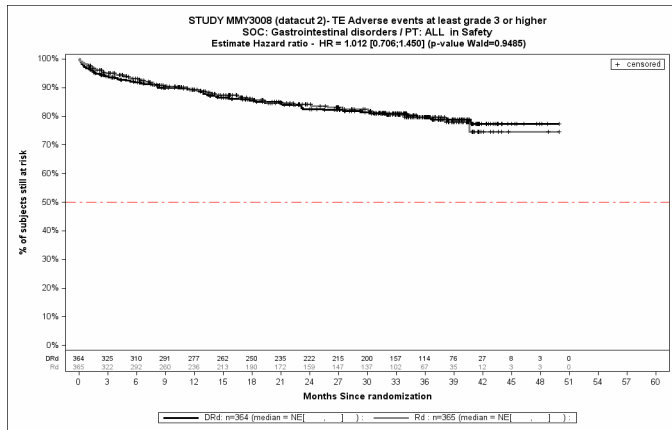
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



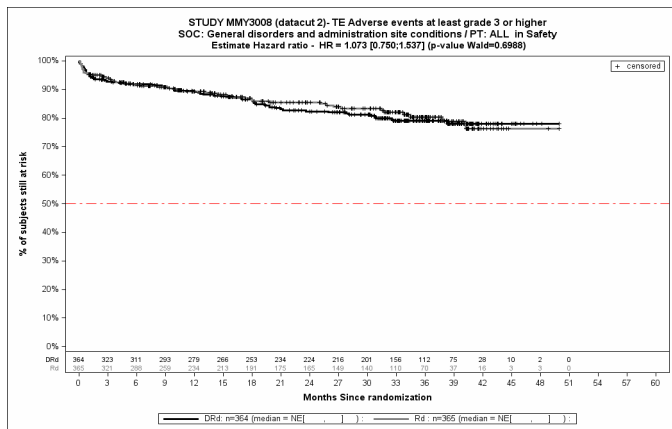
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* (CTCAE-Grad ≥3) - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



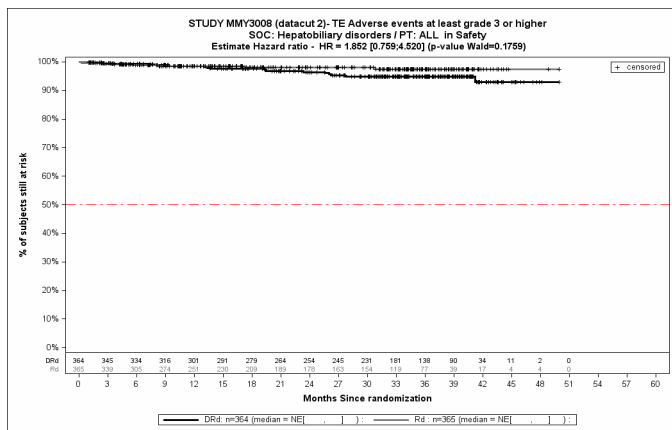
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



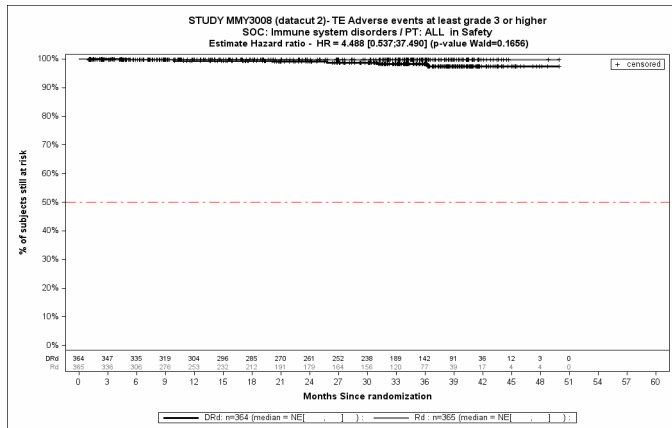
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



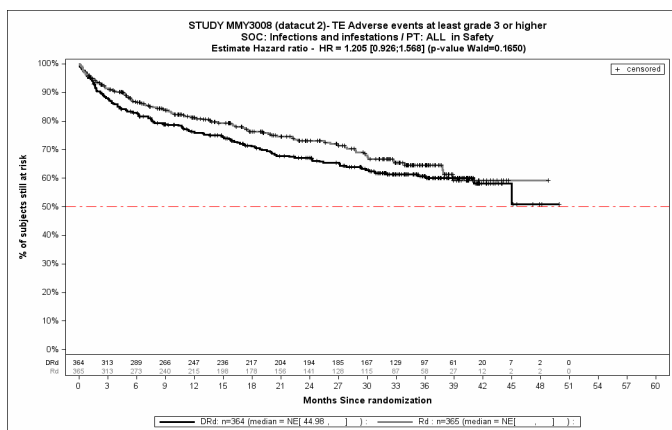
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



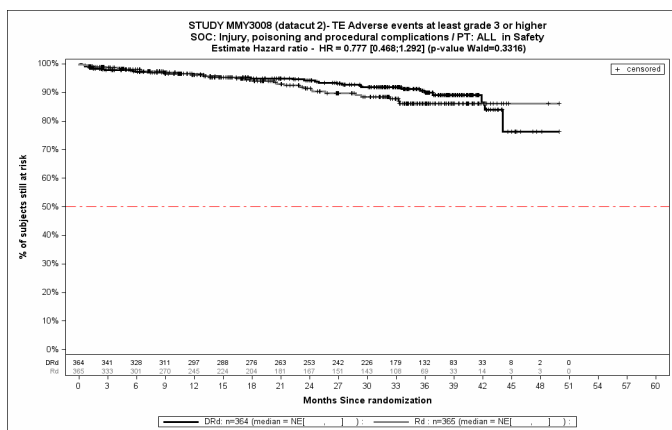
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



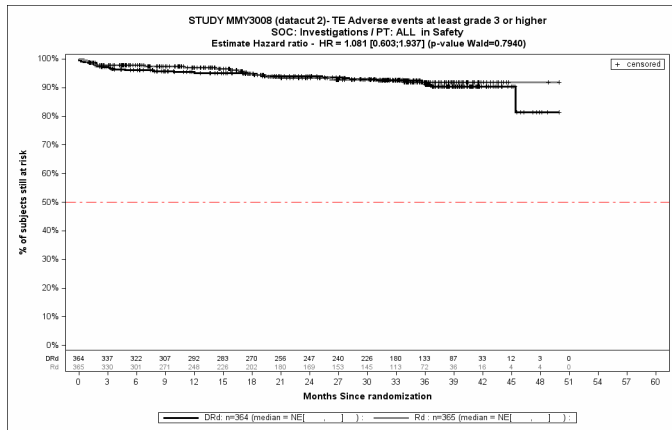
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



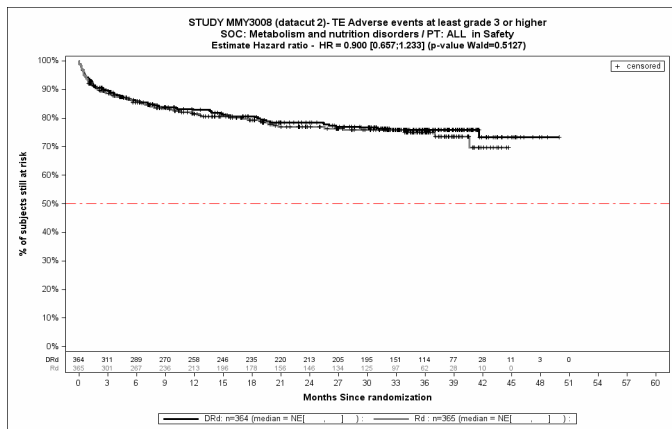
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



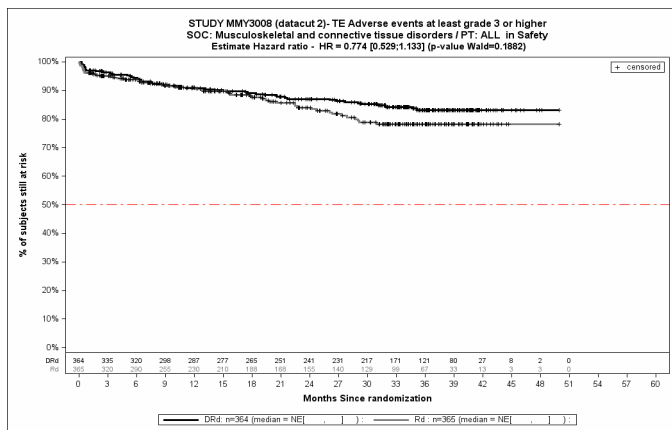
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



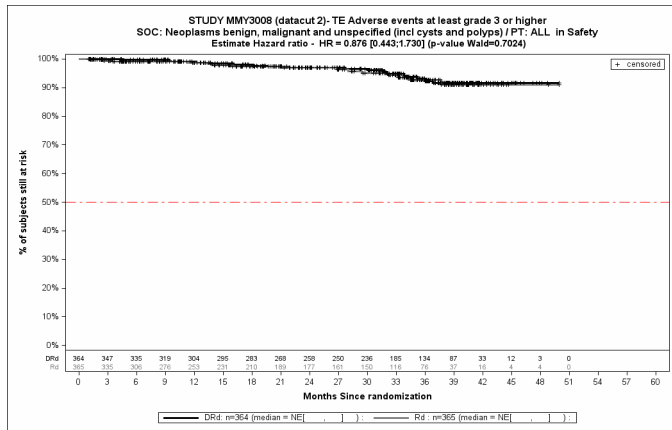
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



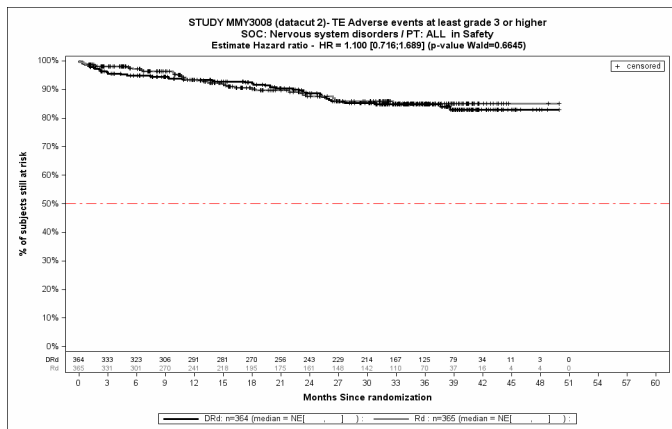
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



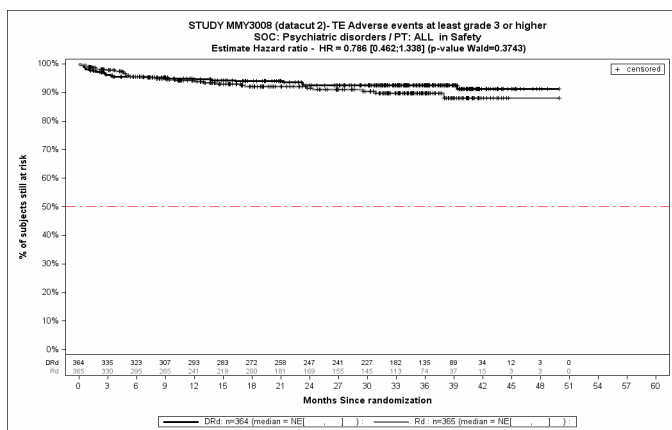
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



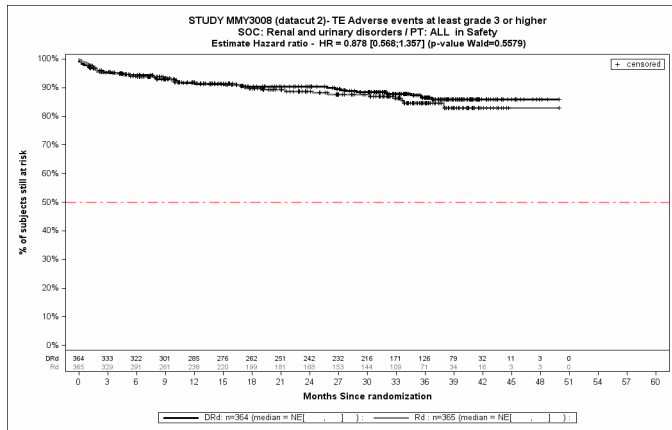
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



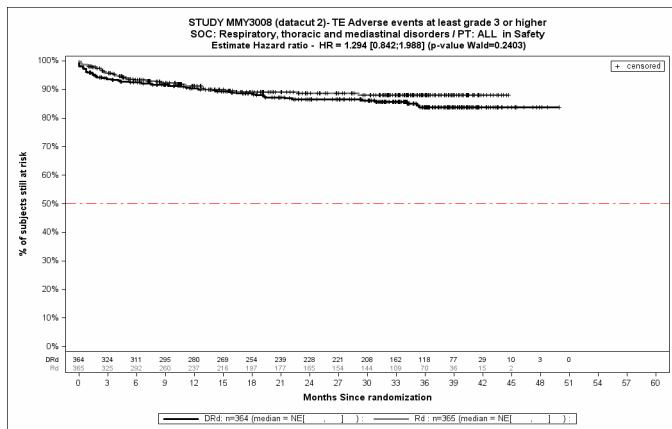
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



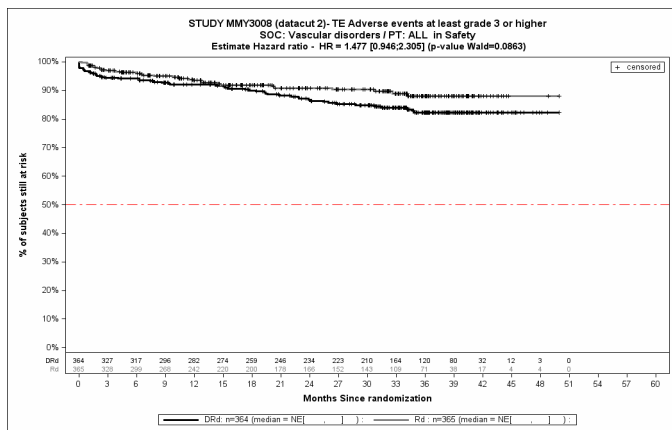
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



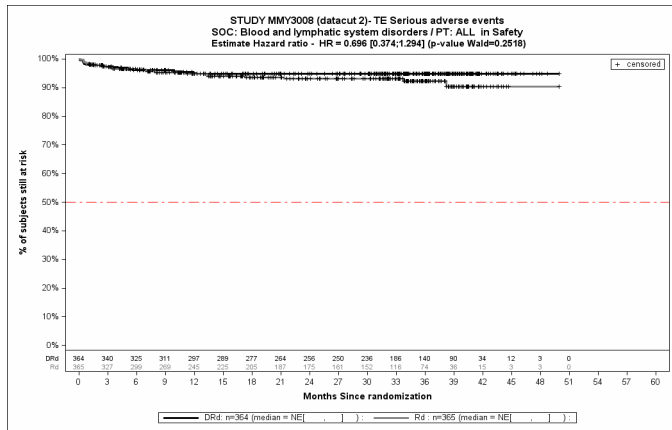
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



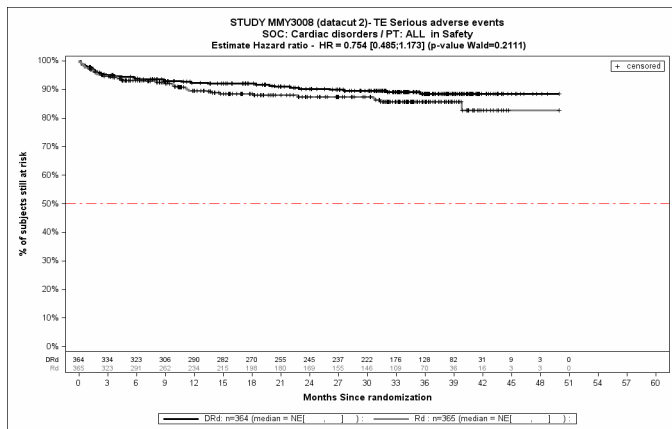
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



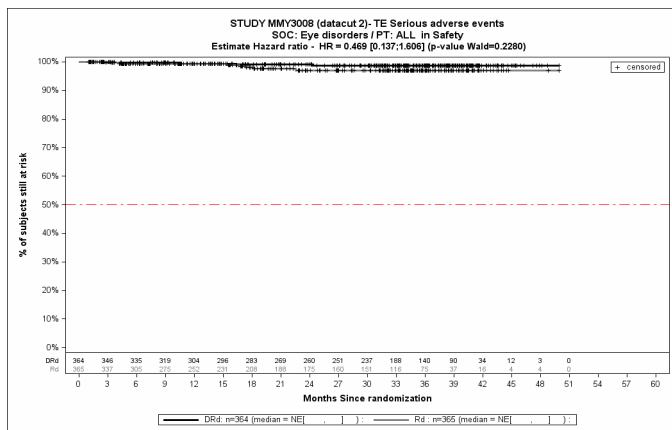
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



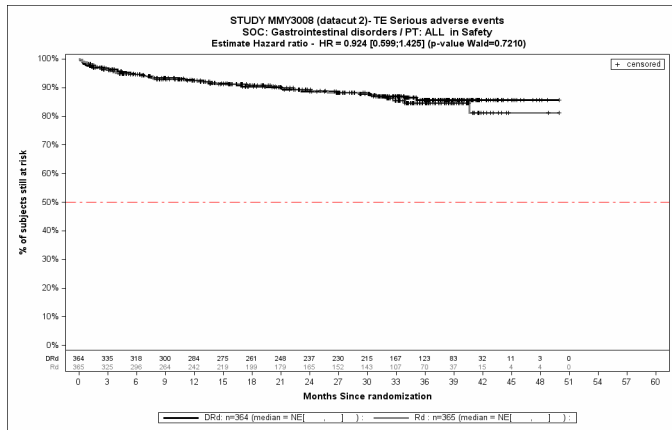
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



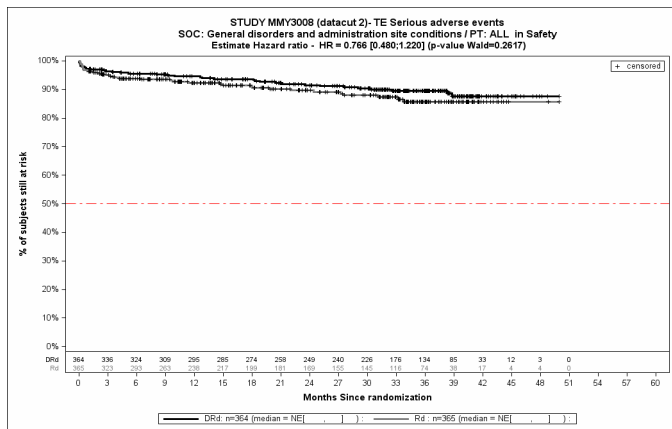
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



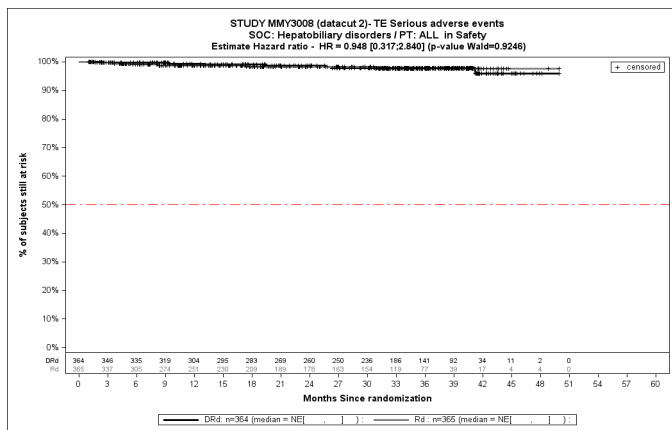
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



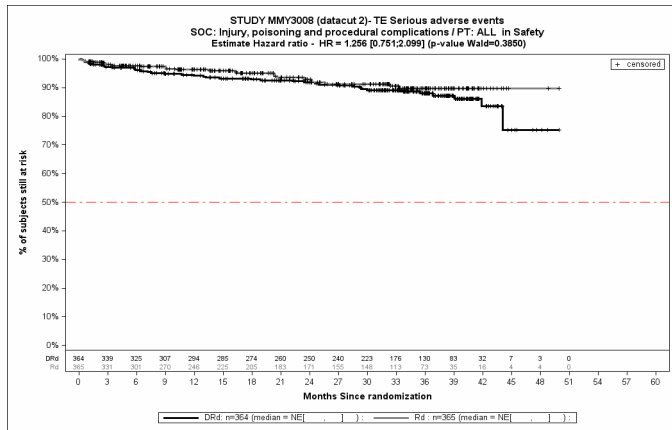
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



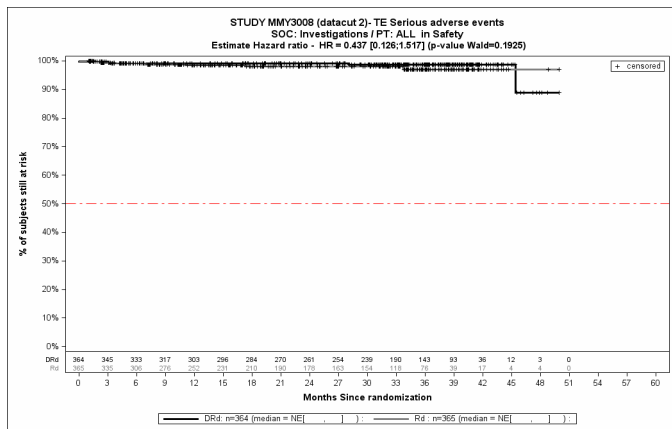
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



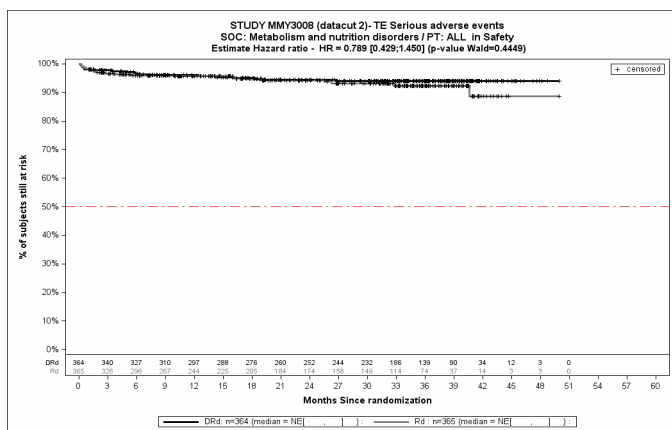
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



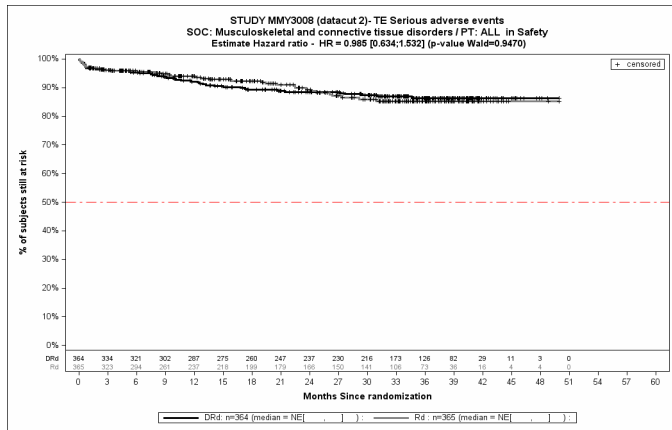
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



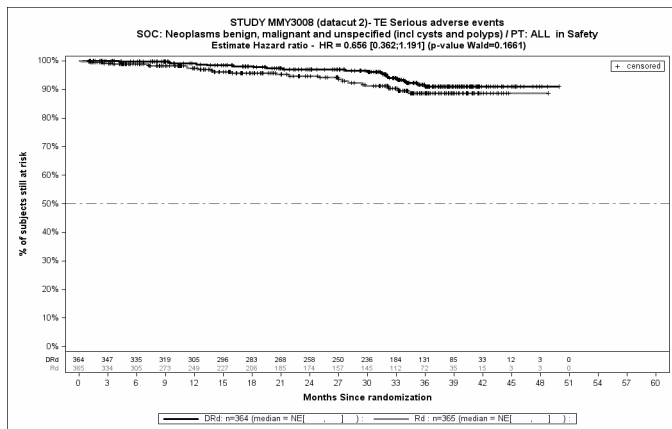
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



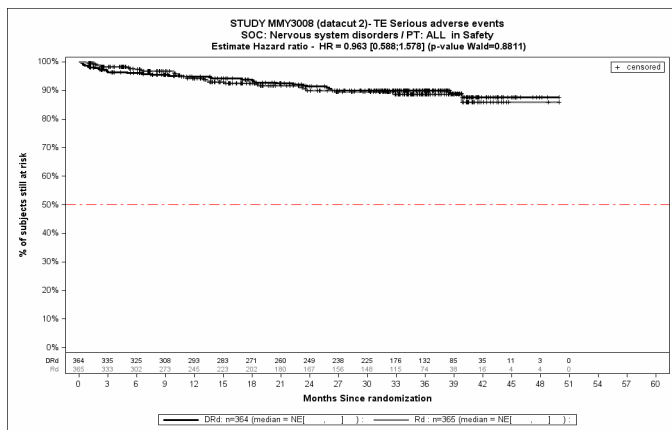
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



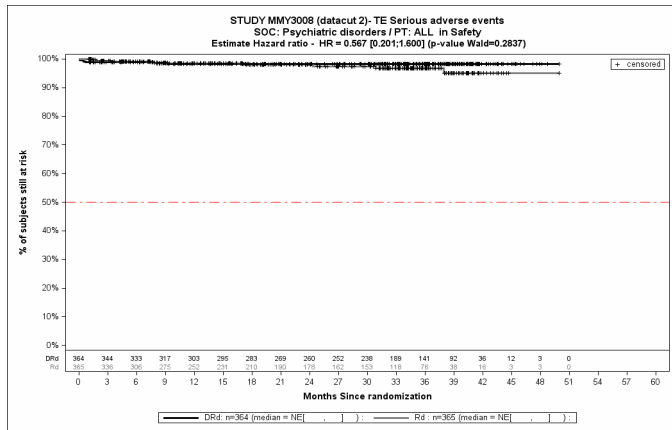
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



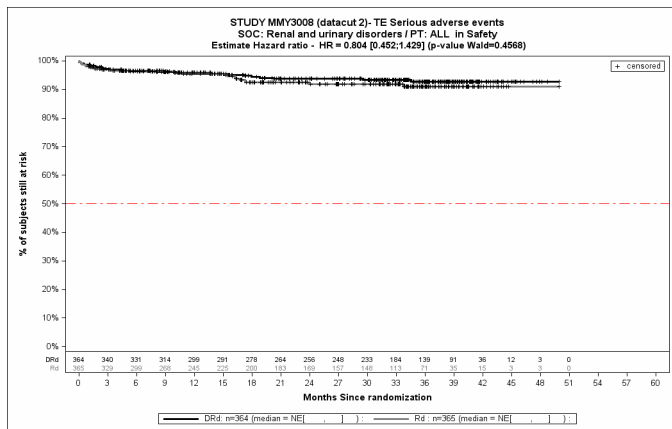
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



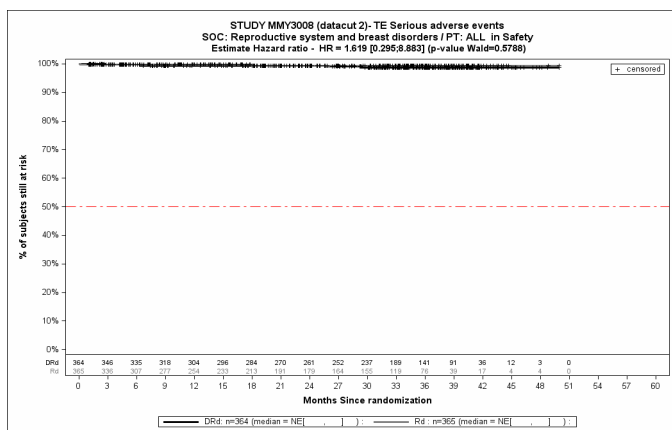
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



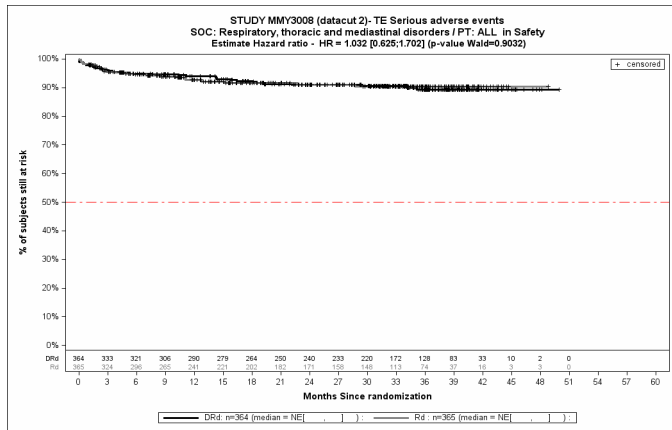
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



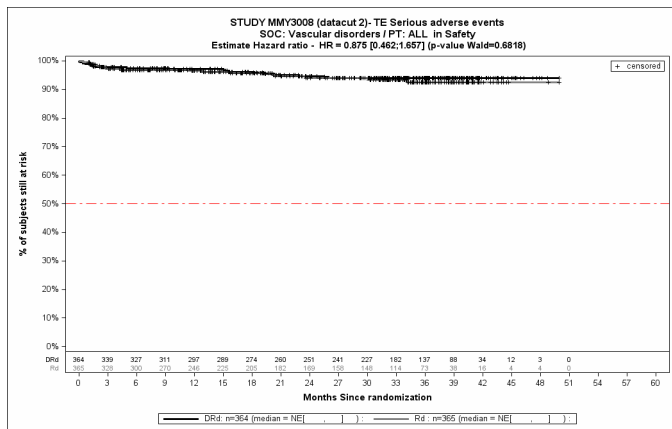
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



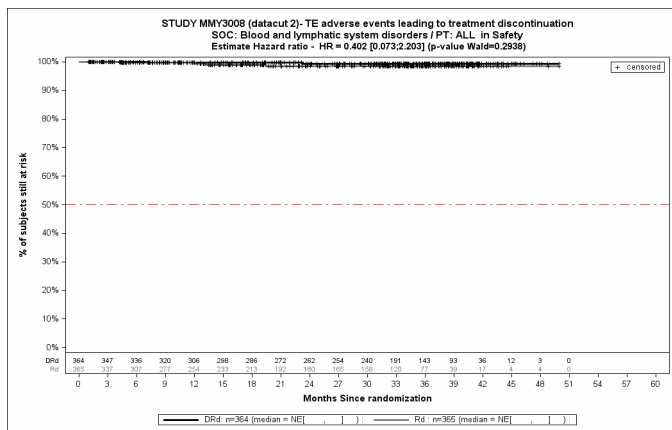
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



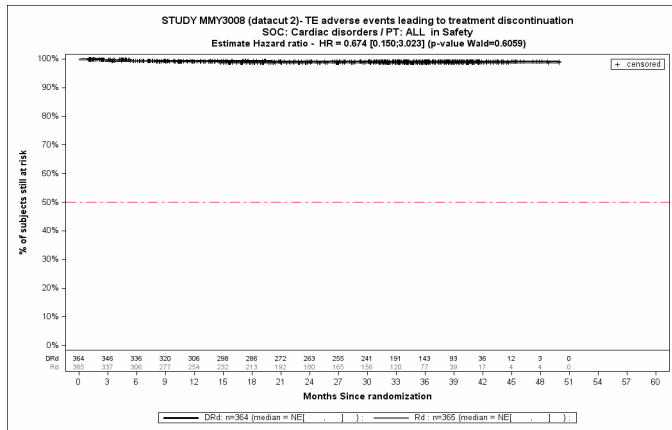
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



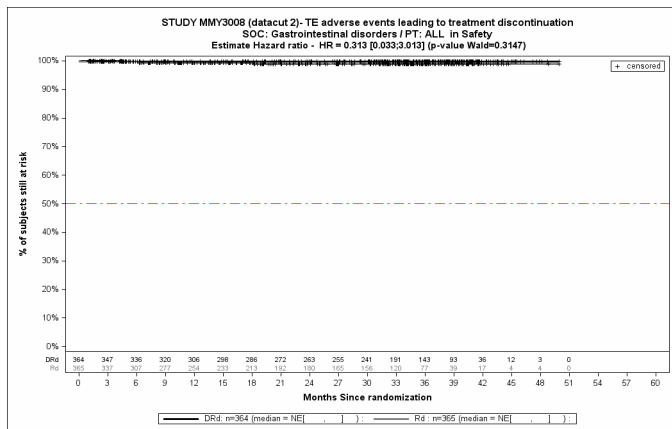
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



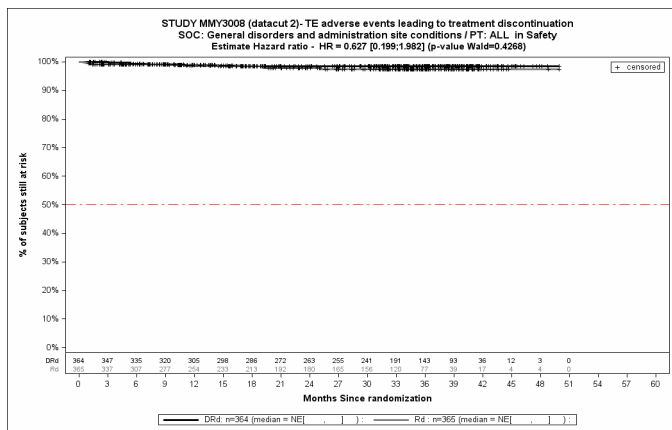
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



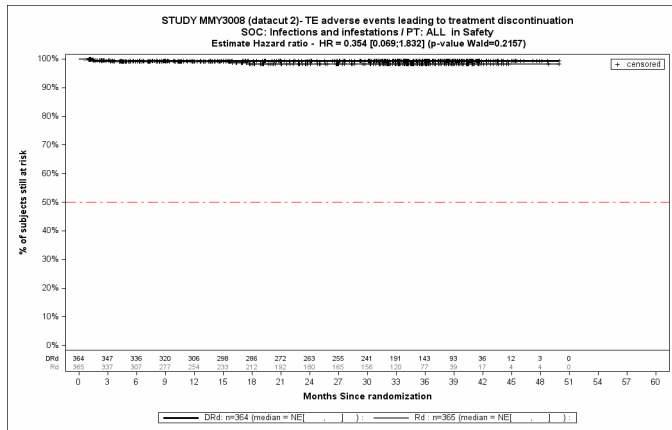
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



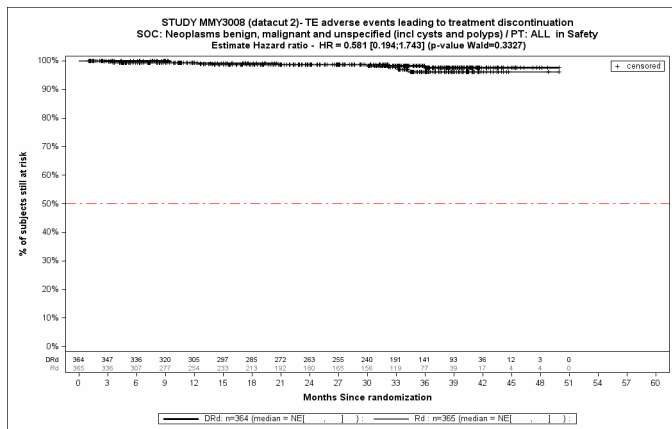
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



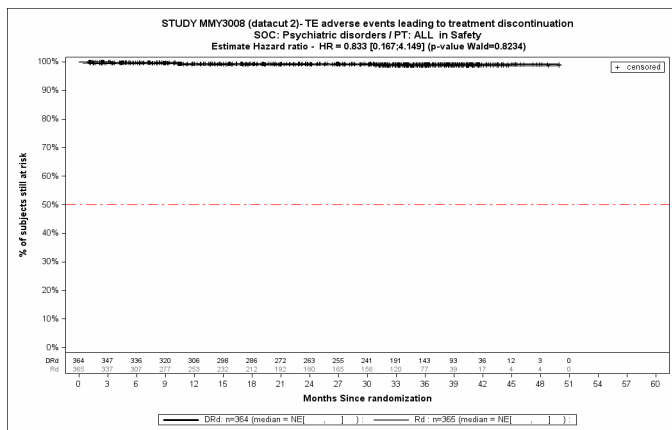
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



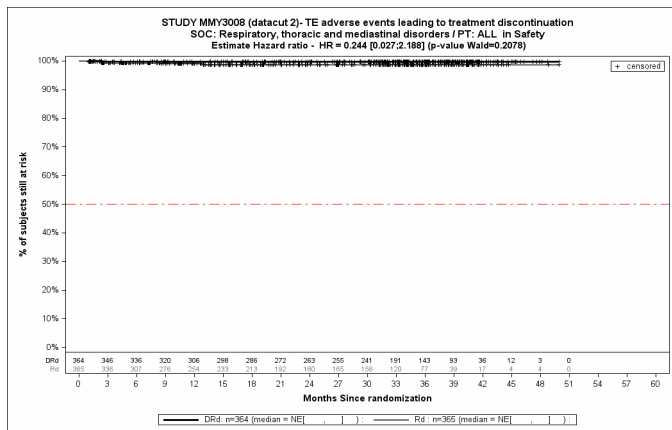
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

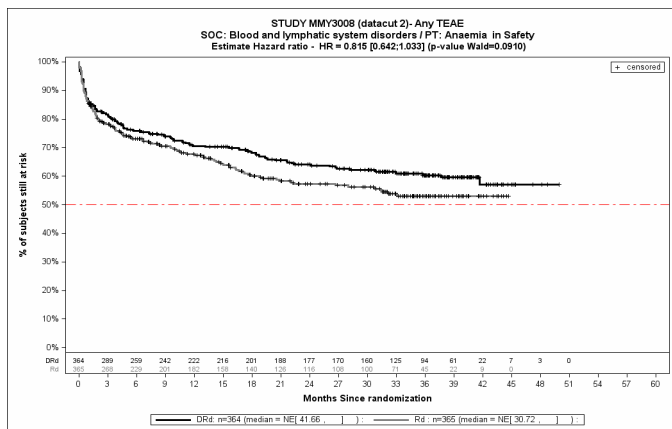


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

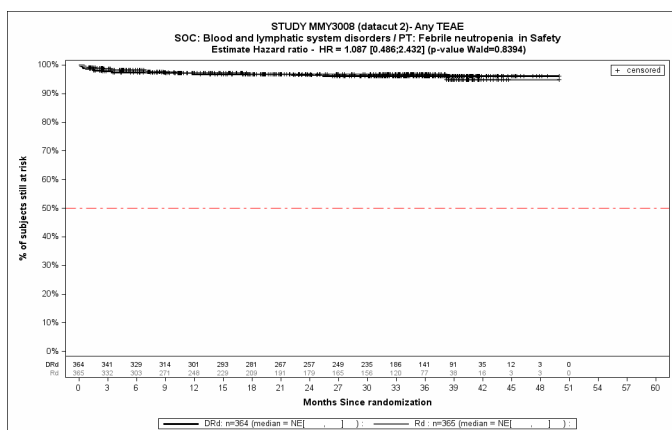


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

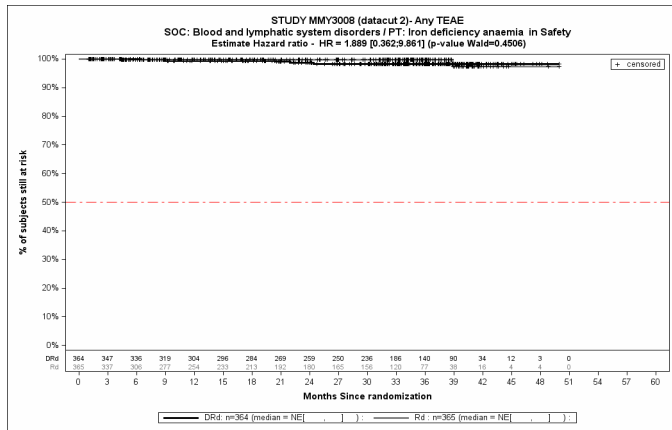
Bevorzugte Begriffe



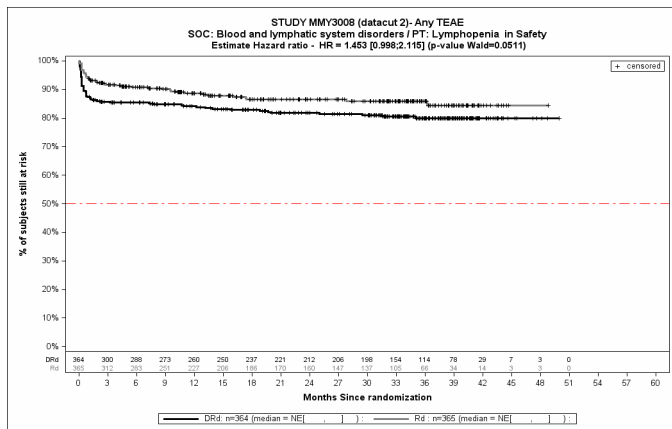
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



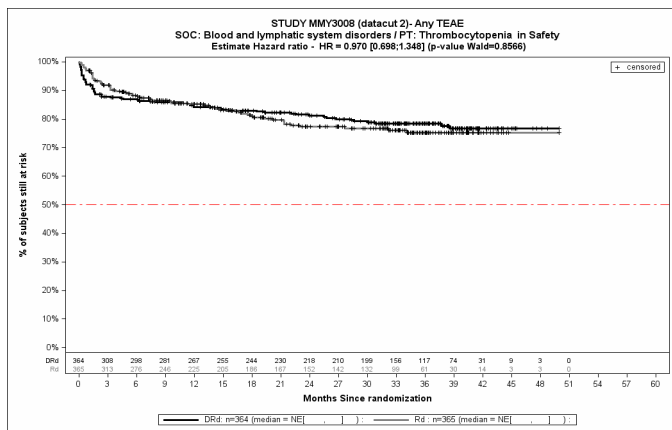
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Febrile Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



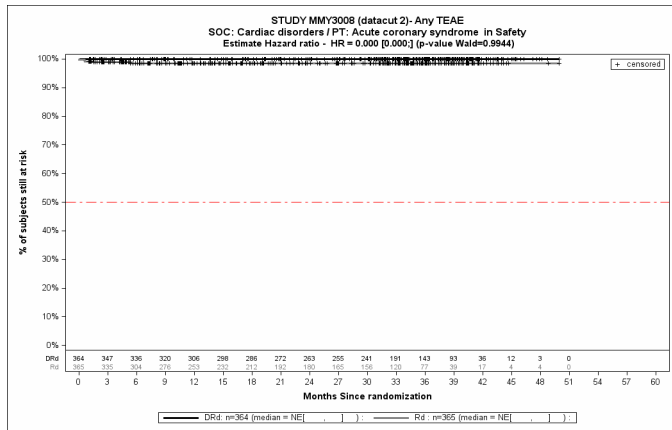
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Eisenmangelanämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



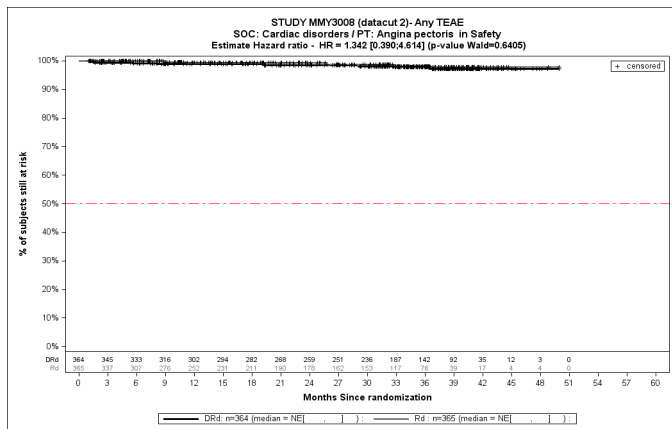
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Lymphopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



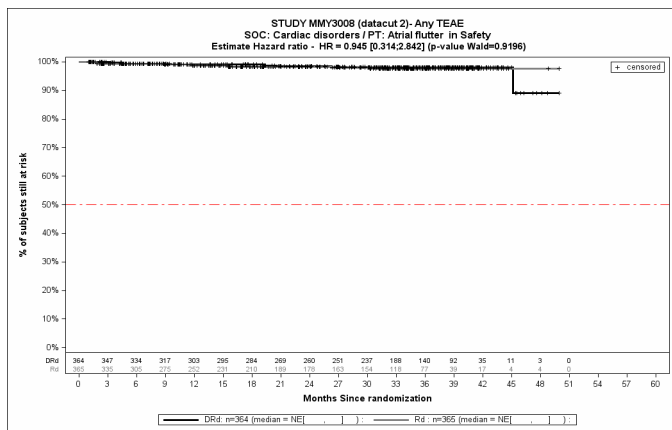
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



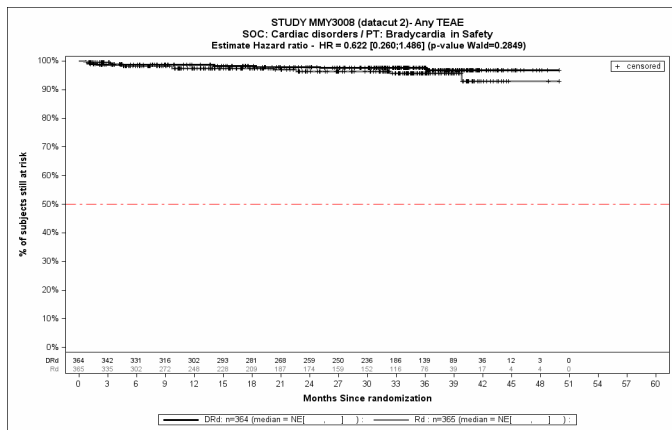
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Akutes Koronarsyndrom*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



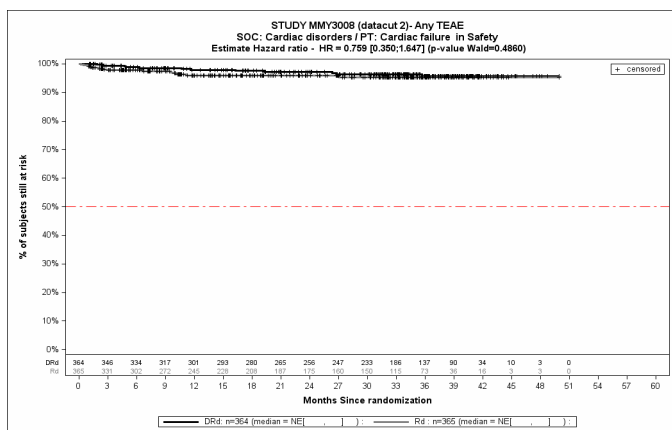
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Angina pectoris*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



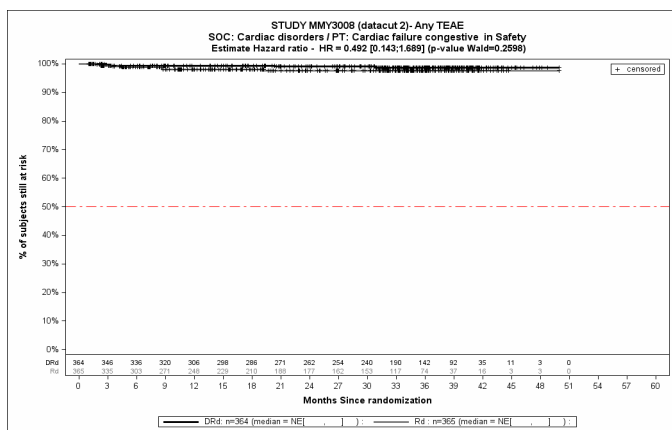
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflattern*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



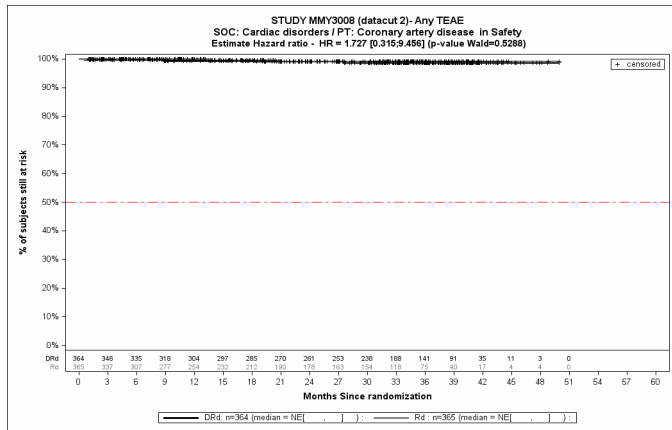
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bradykardie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



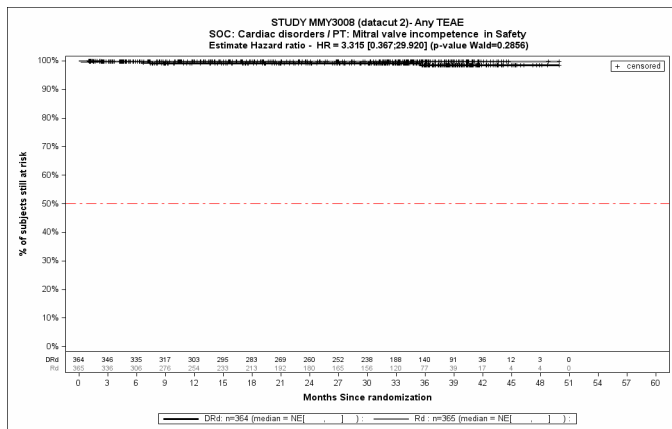
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



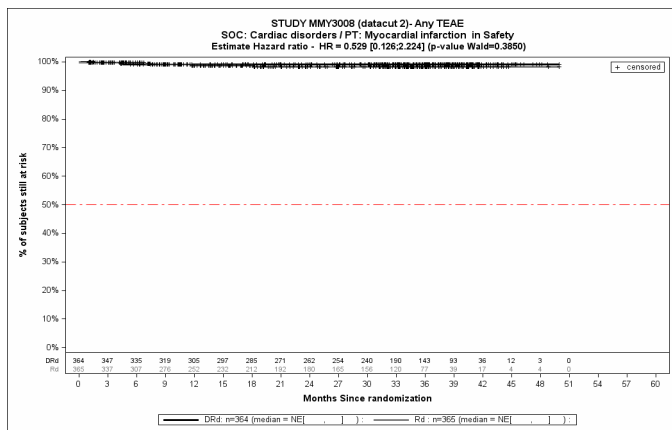
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



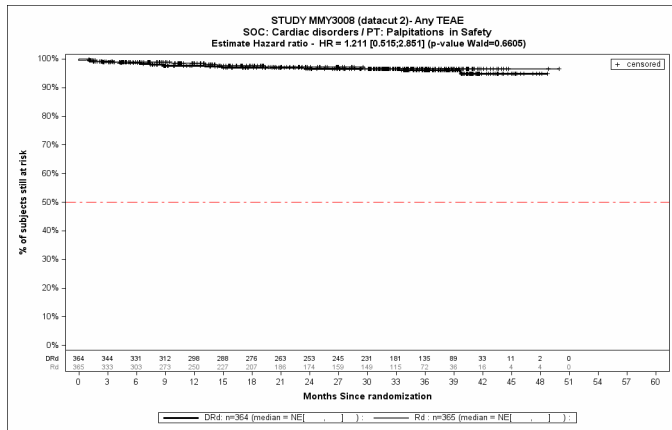
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Koronare Herzerkrankung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



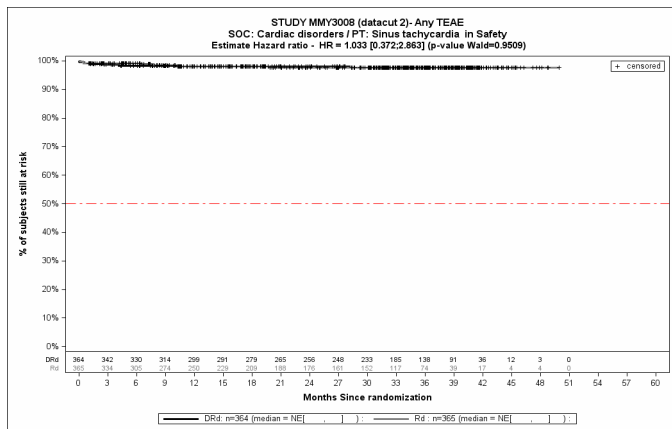
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Mitralklappeninsuffizienz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



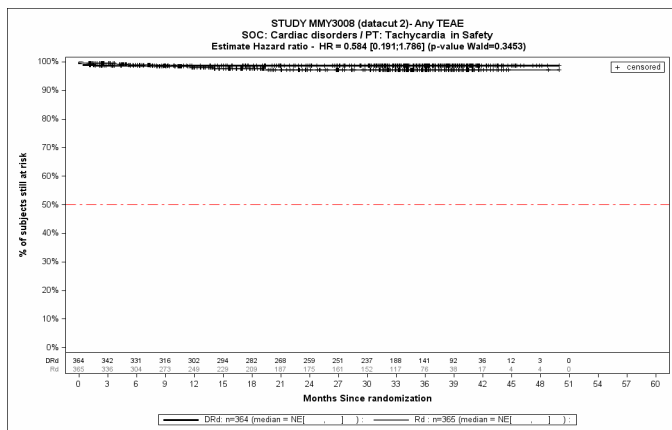
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Myokardinfarkt*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



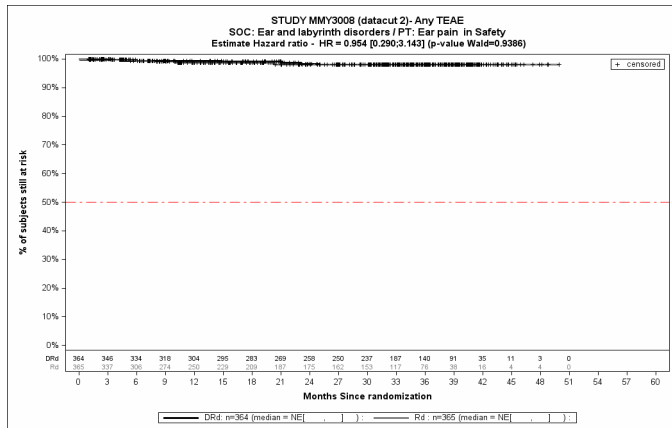
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Palpitationen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



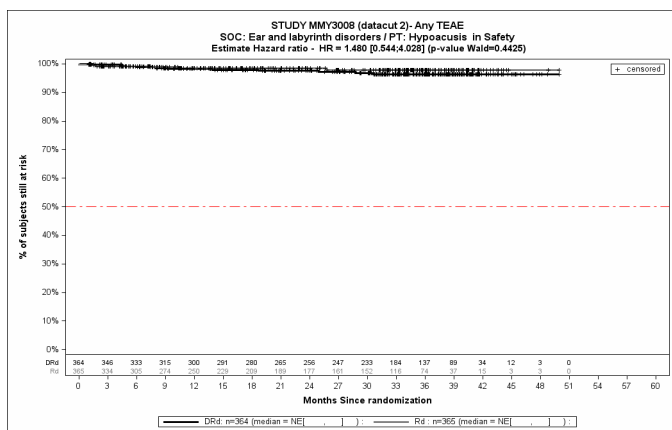
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sinustachykardie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



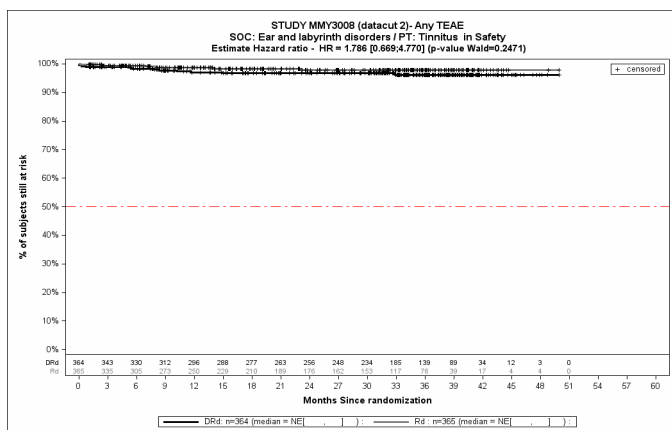
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Tachykardie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



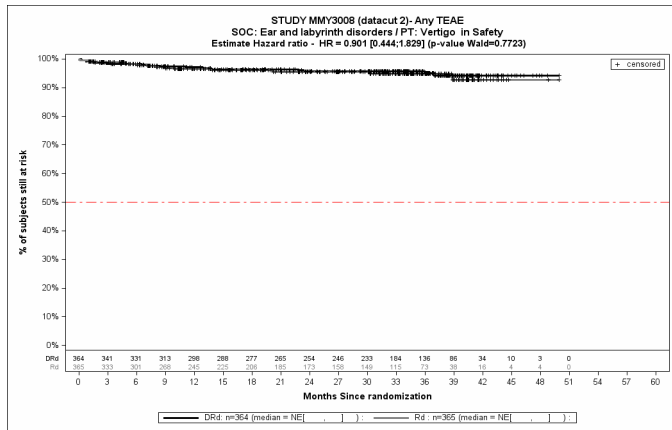
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ohrschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



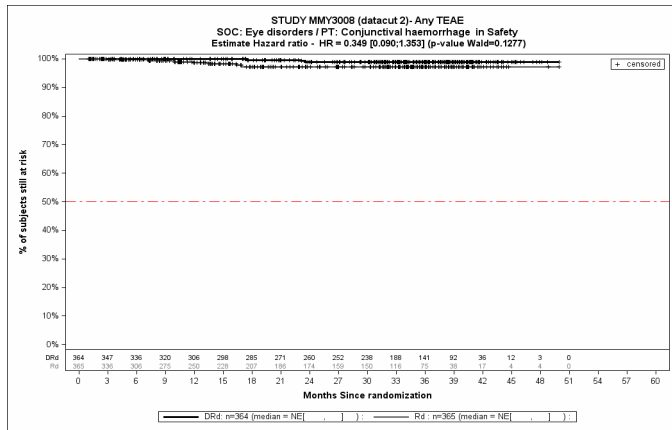
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypakusis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



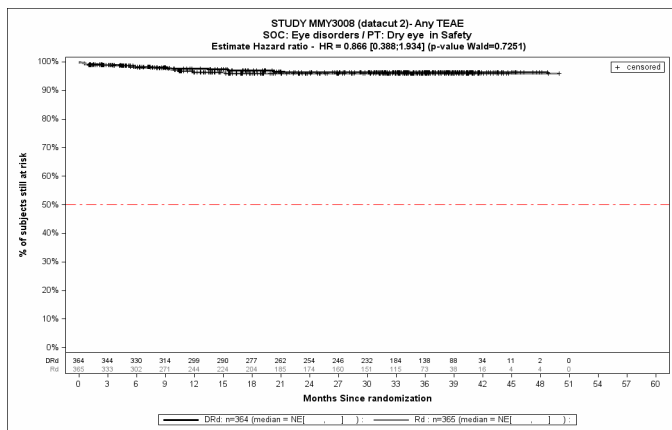
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tinnitus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



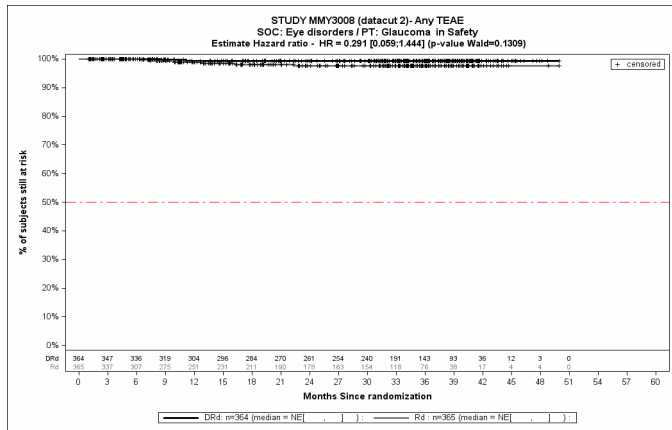
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Vertigo, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



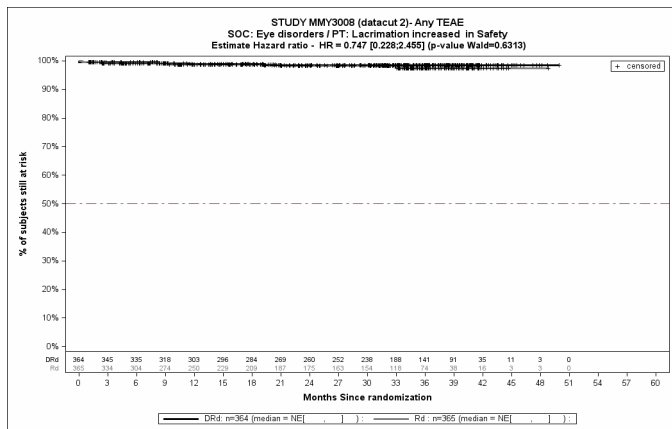
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bindehautblutung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



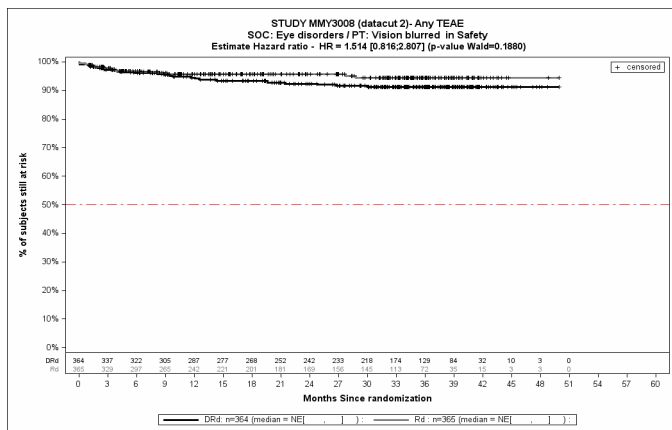
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Trockenes Auge, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



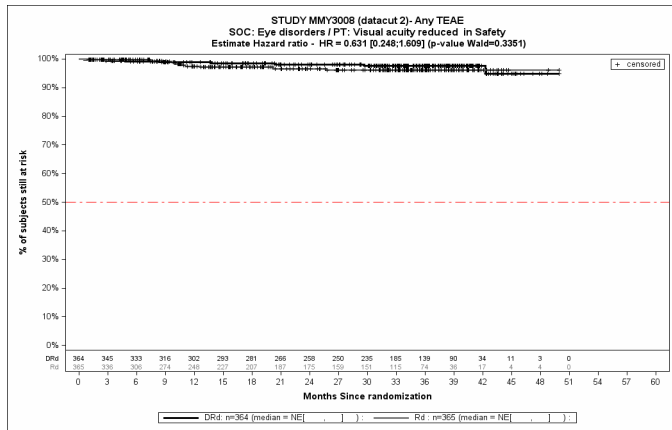
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Glaukom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



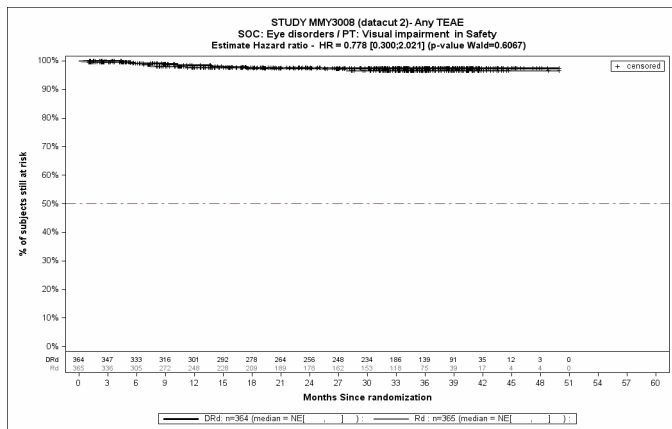
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



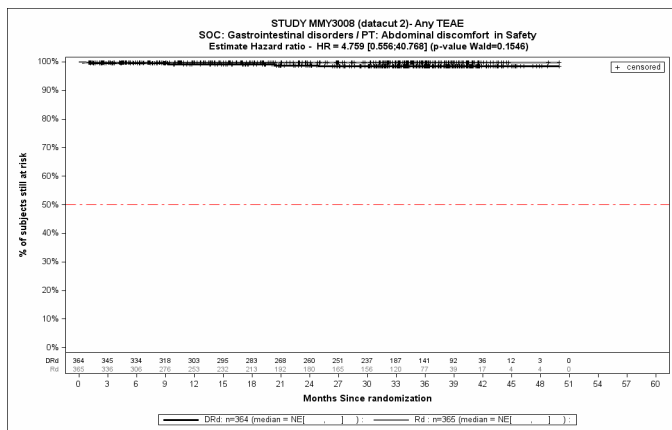
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



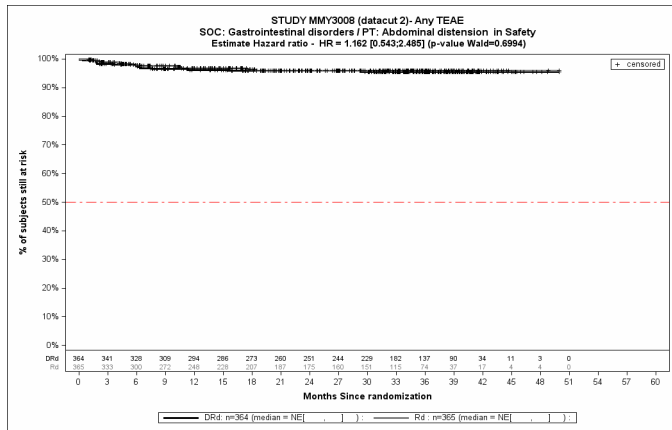
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sehschärfe vermindert*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



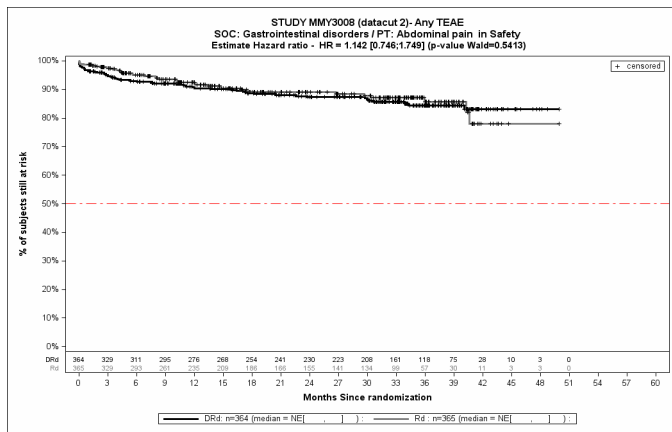
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sehverschlechterung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



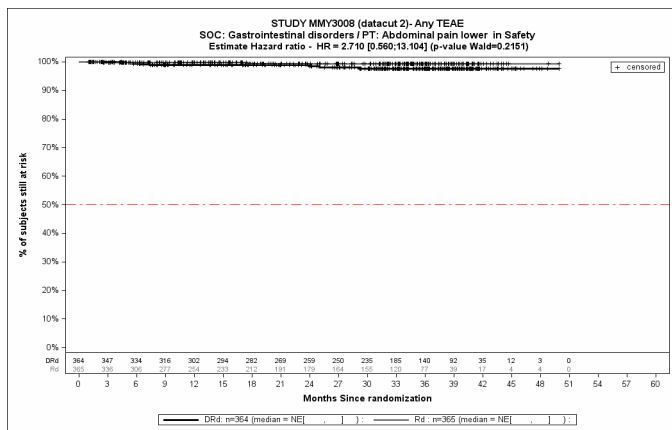
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



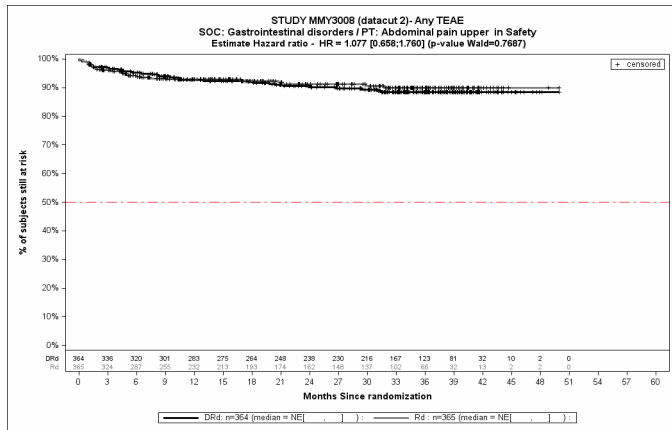
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



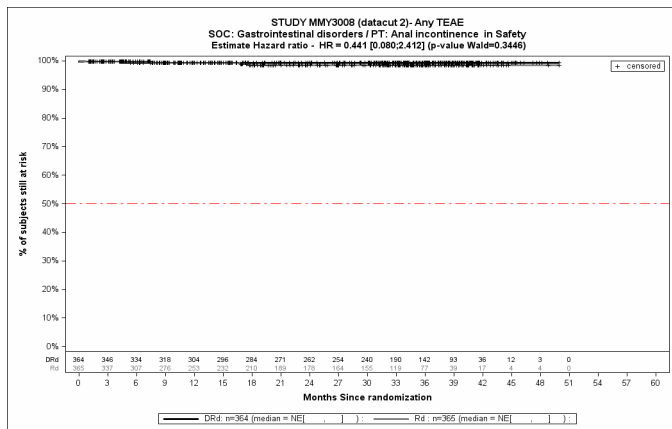
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



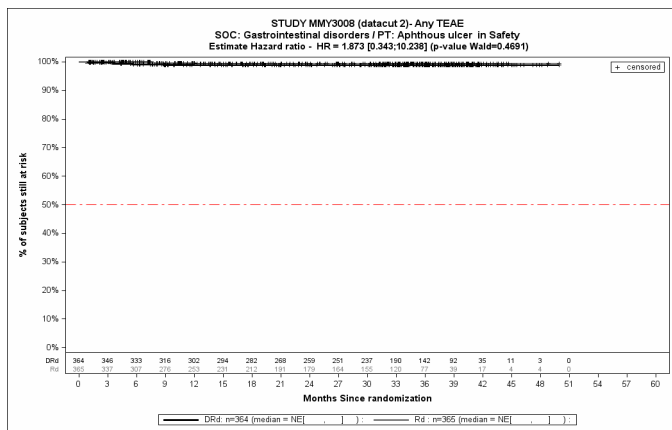
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerzen Unterbauch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



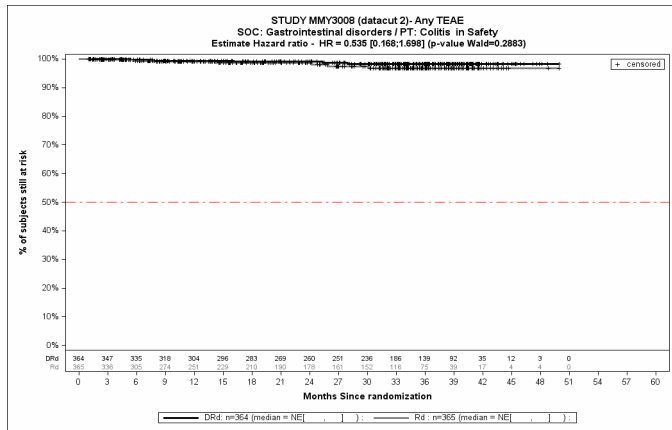
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen Oberbauch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



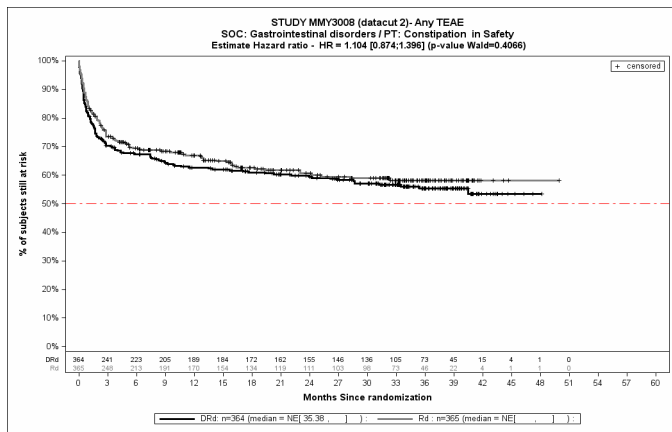
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Anale Inkontinenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



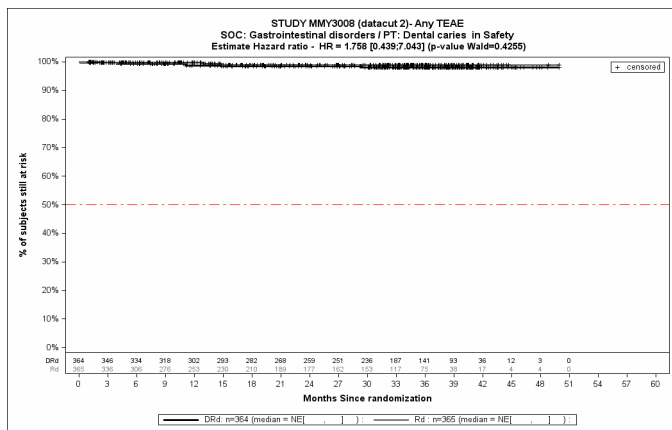
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Aphthöses Ulkus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



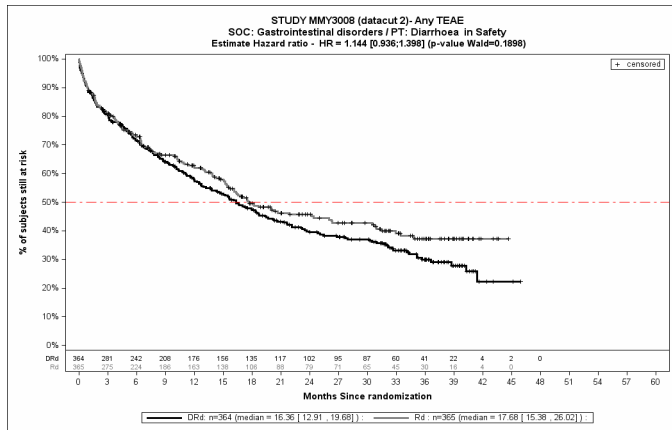
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Kolitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



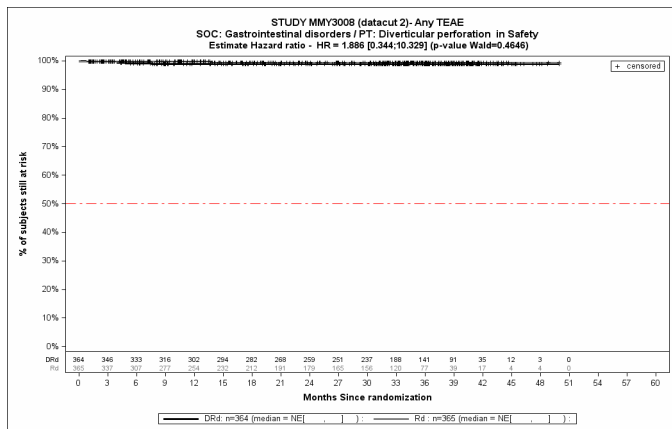
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Obstipation, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



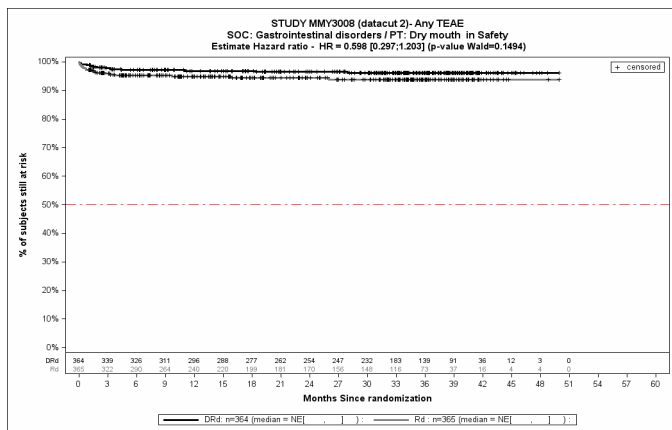
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Karies, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



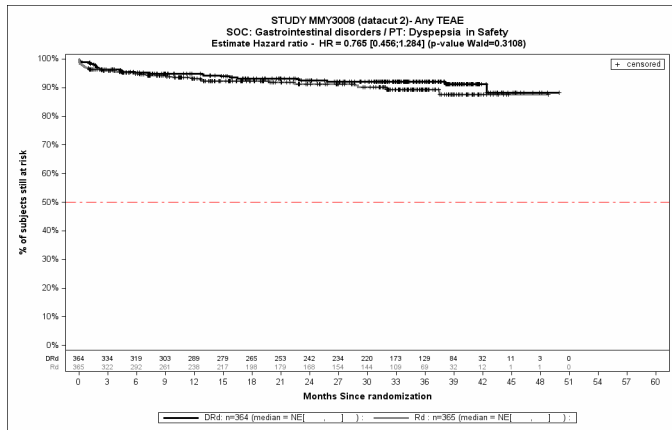
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



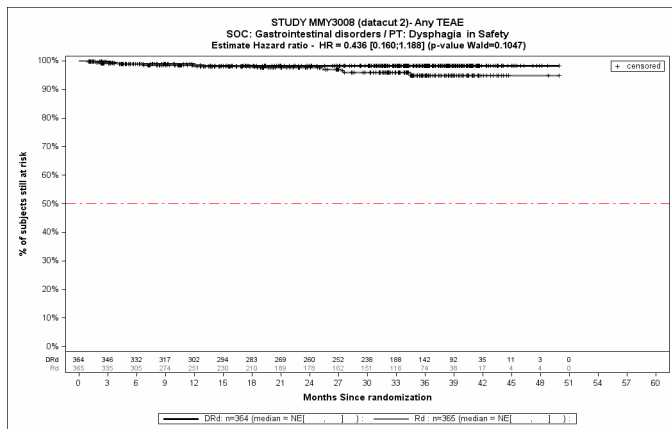
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Divertikelperforation, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



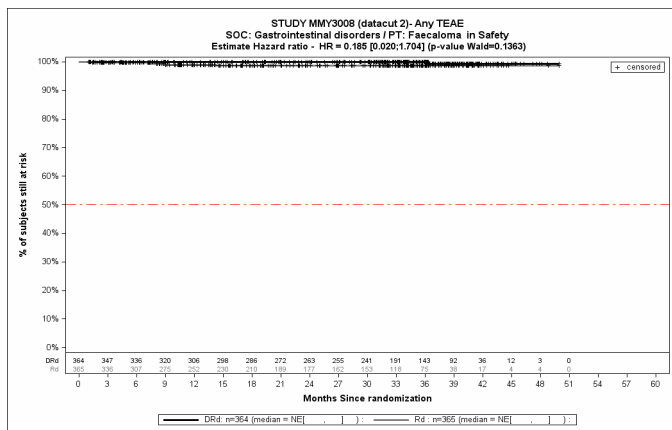
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



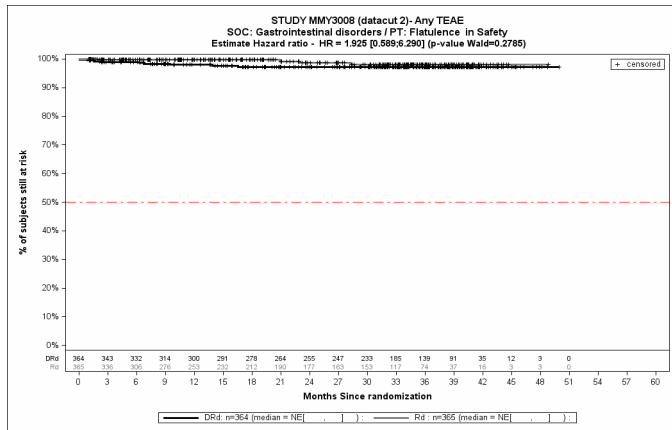
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspepsie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



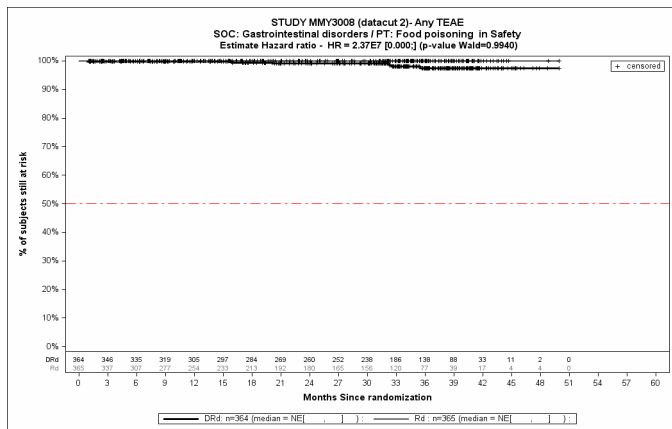
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dysphagie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



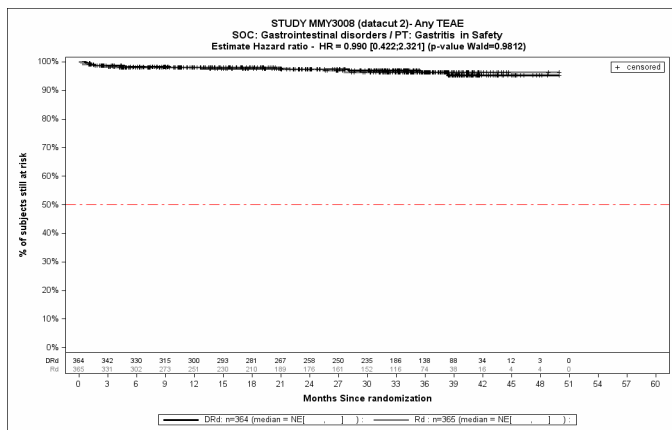
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Fäkulom*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



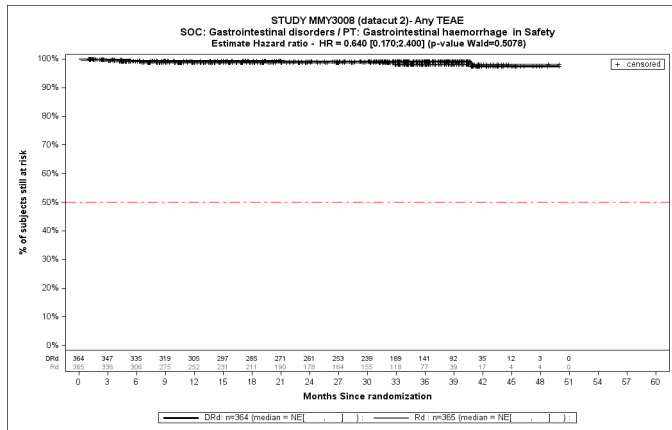
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Flatulenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



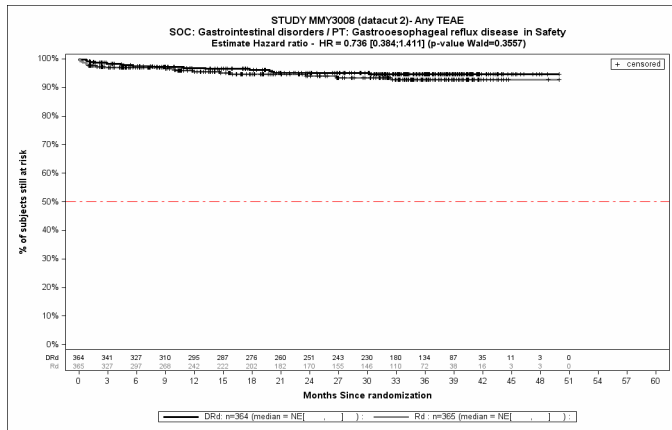
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nahrungsmittelvergiftung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



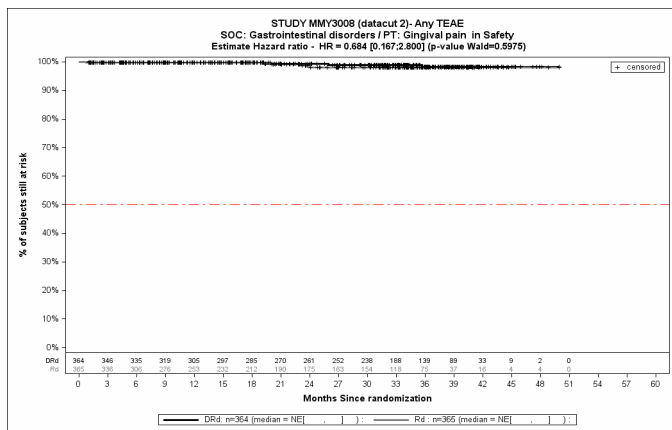
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gastritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



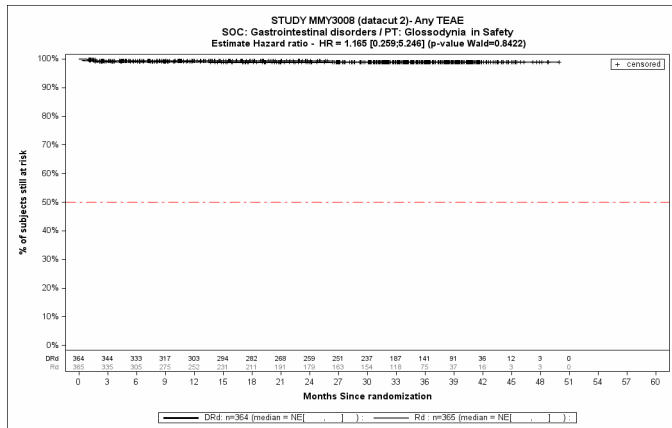
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gastrointestinalblutung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



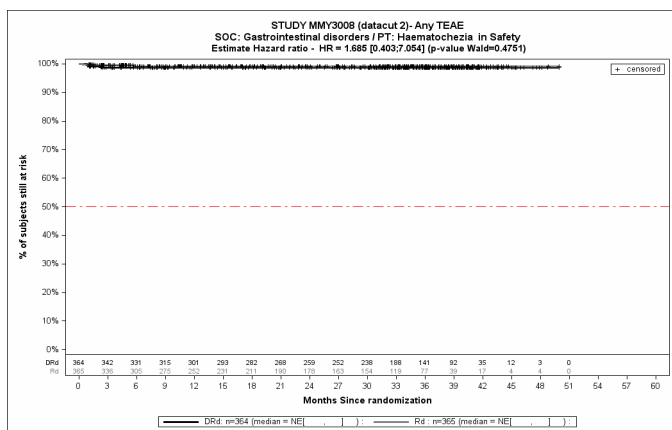
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



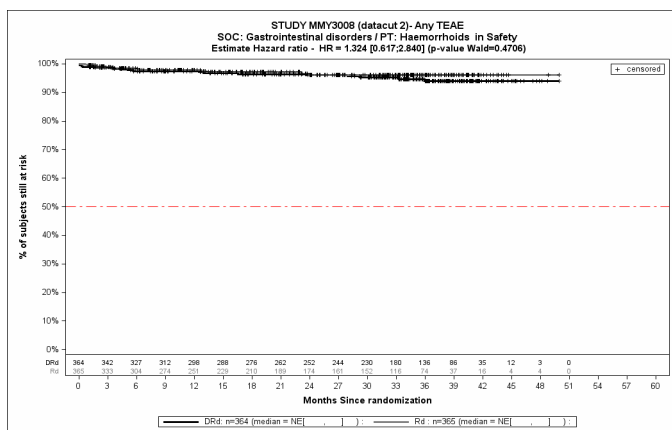
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Zahnfleischschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



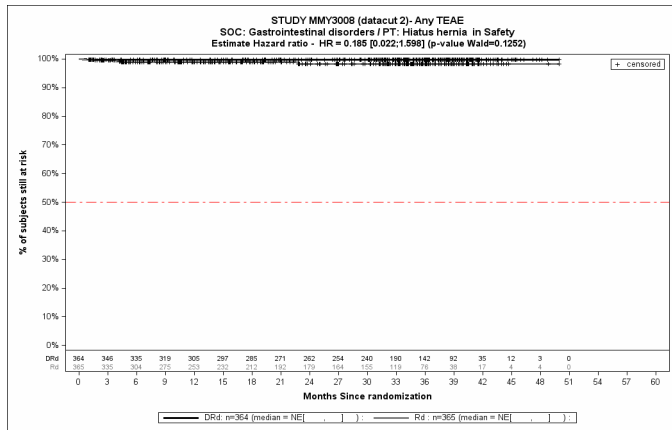
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Glossodynie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



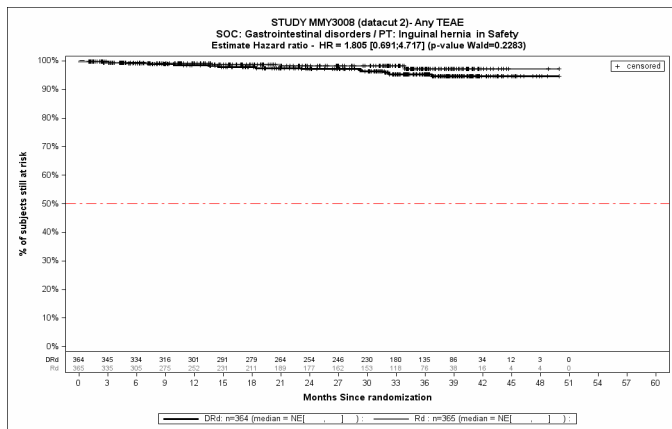
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hämatochezie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



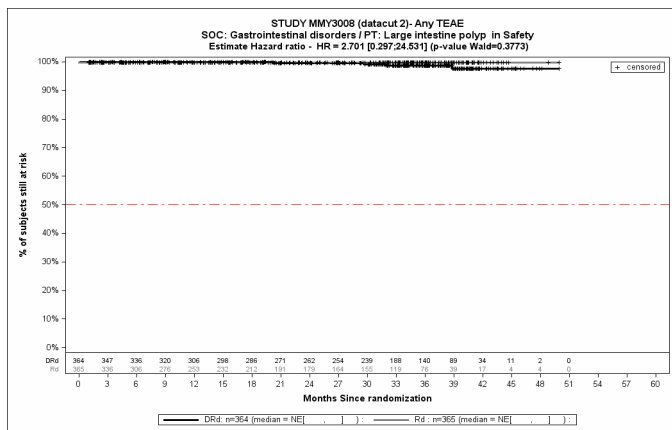
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hämorrhoiden*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



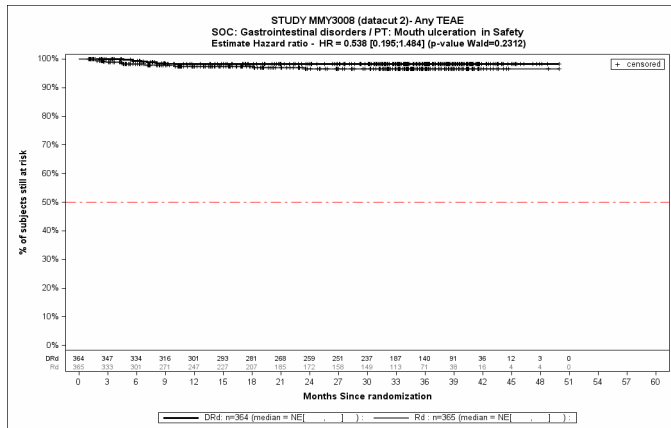
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hiatushernie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



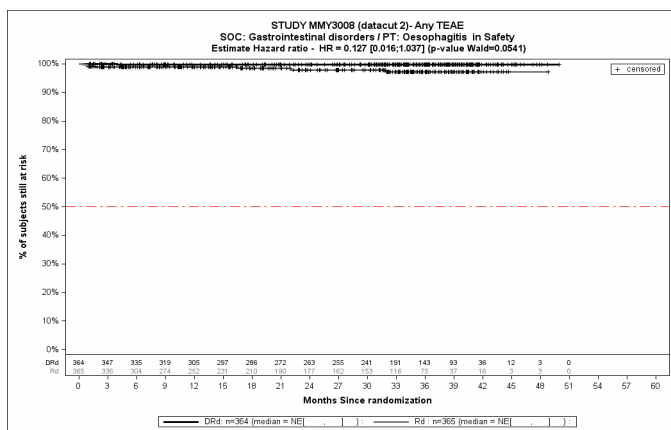
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leistenbruch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



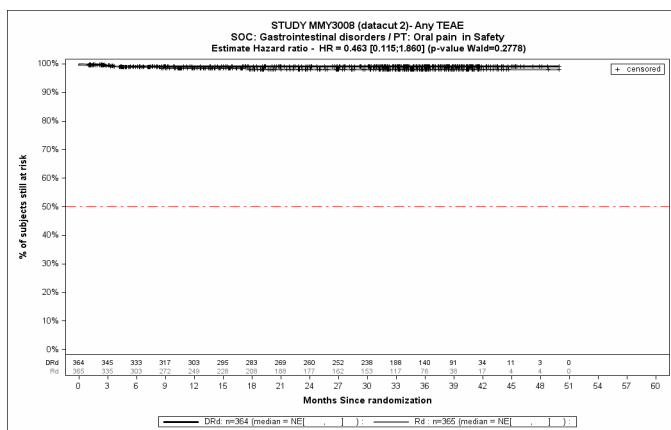
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dickdarmpolyp, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



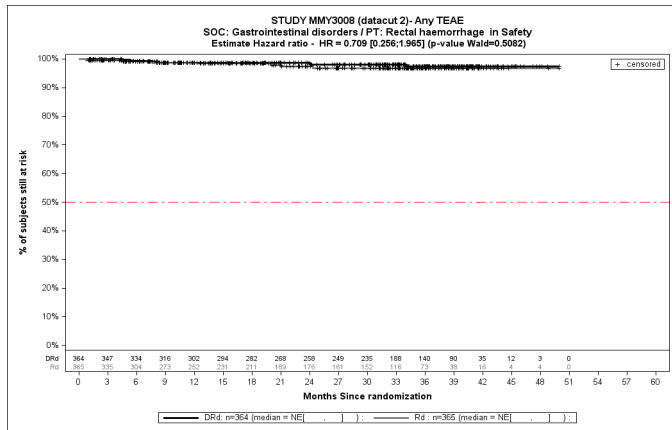
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Mundulzeration*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



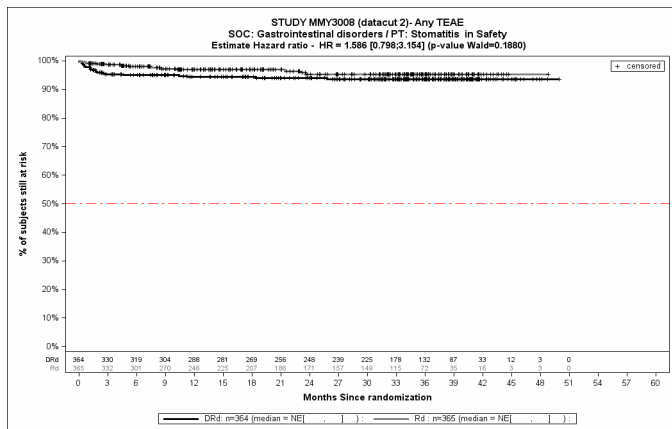
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ösophagitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



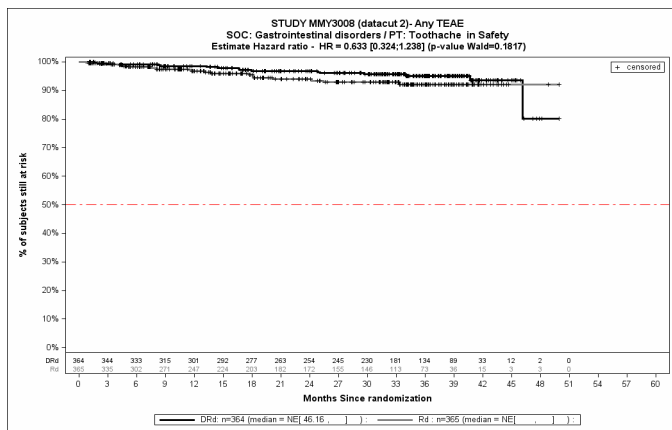
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Mundschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



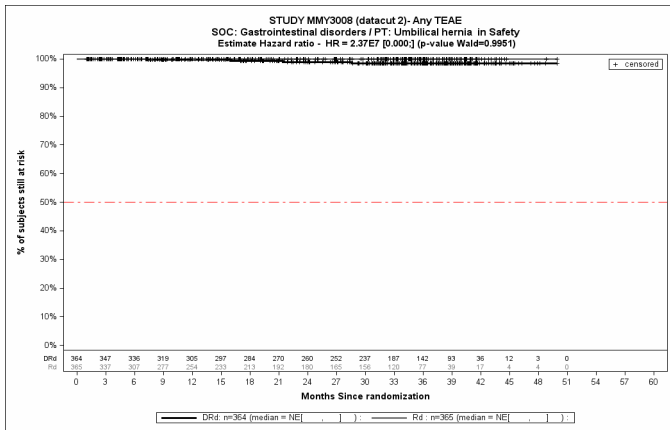
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Rektalblutung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



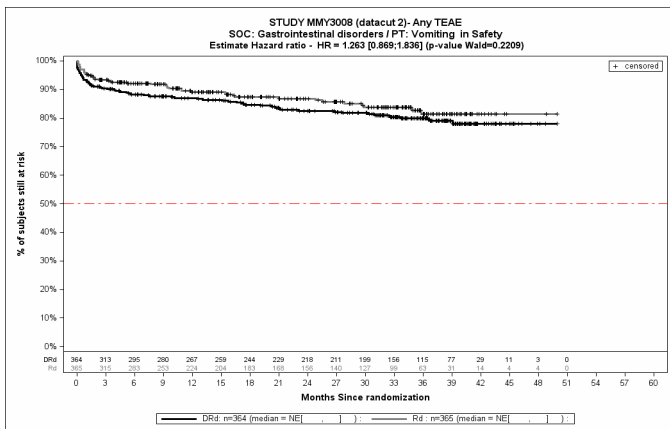
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Stomatitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



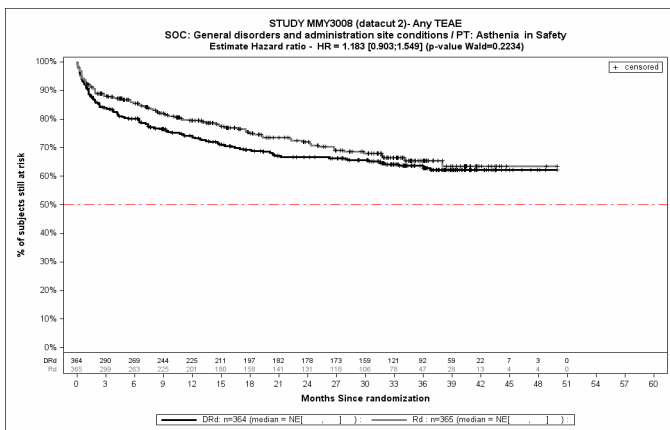
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



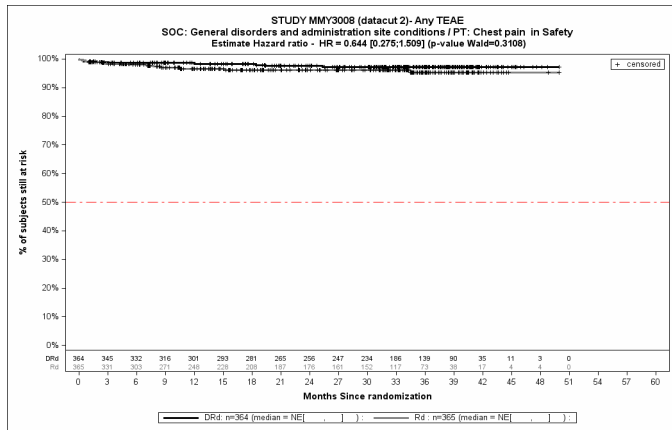
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nabelbruch*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



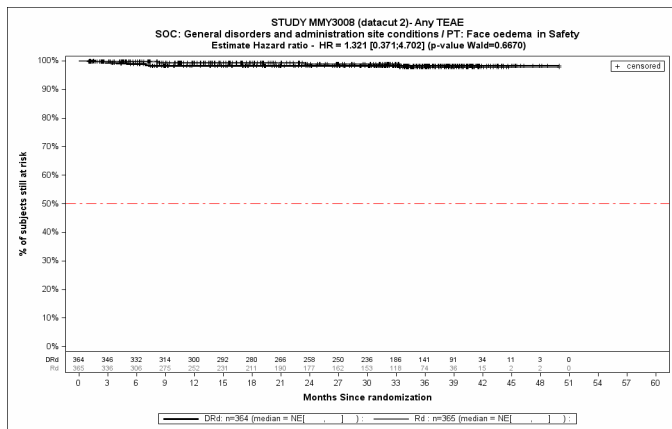
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Erbrechen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



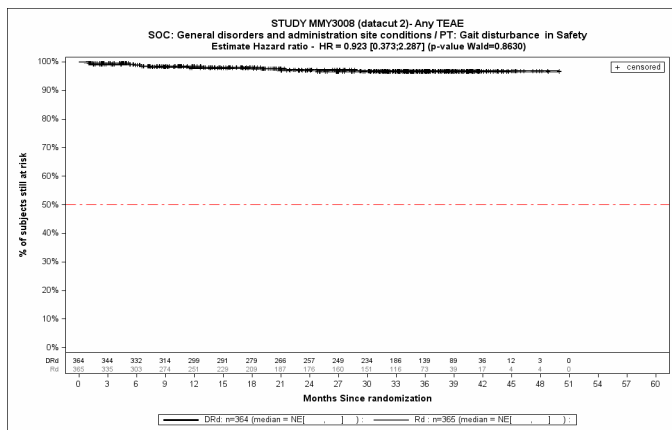
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Asthenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



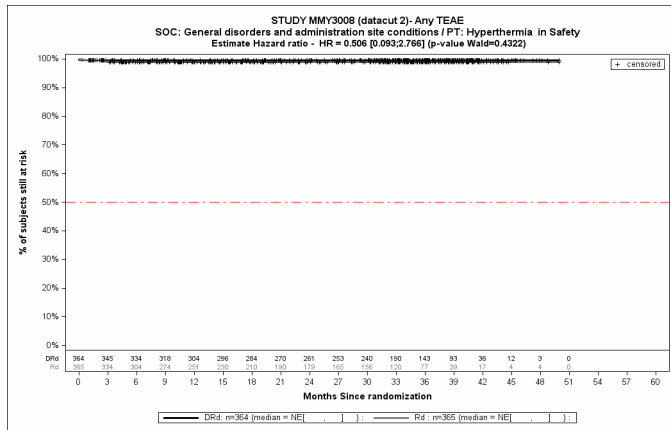
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



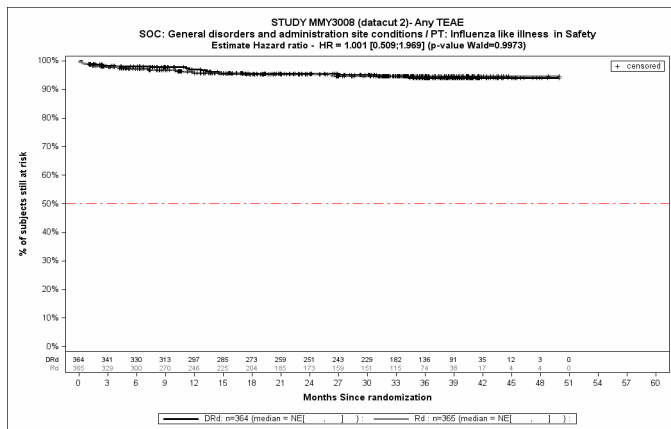
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gesichtssödem*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



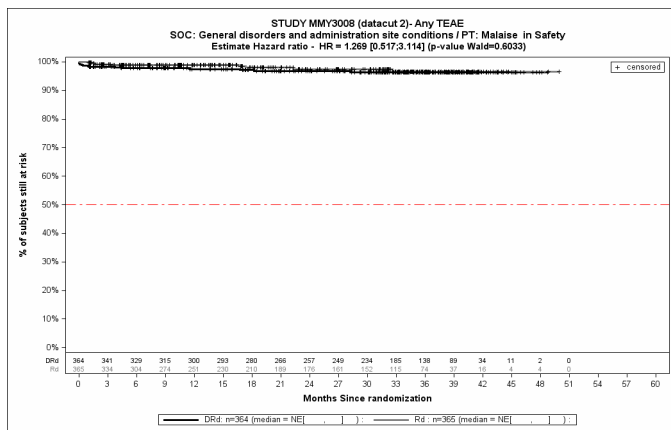
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gangstörung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



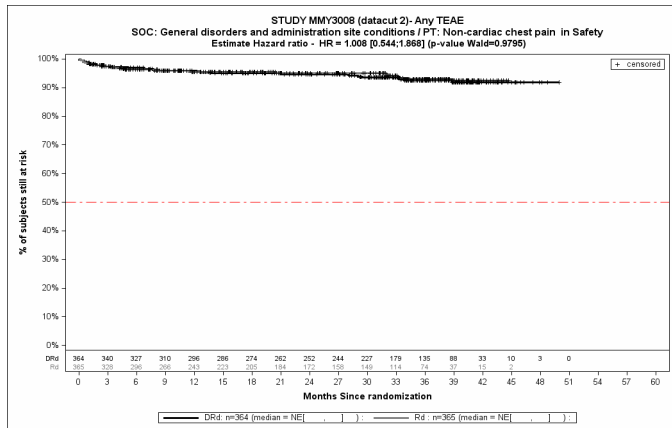
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperthermie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



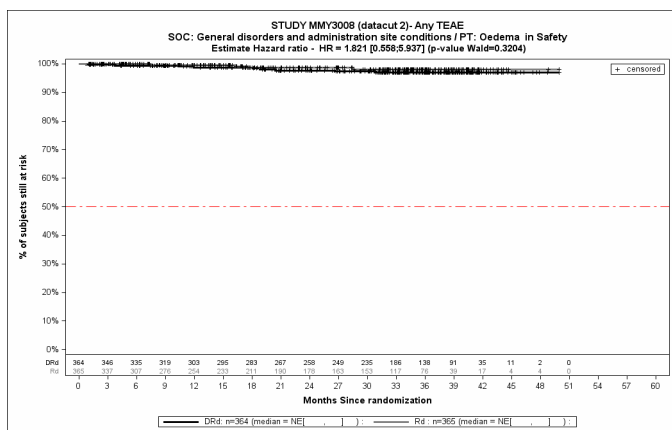
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



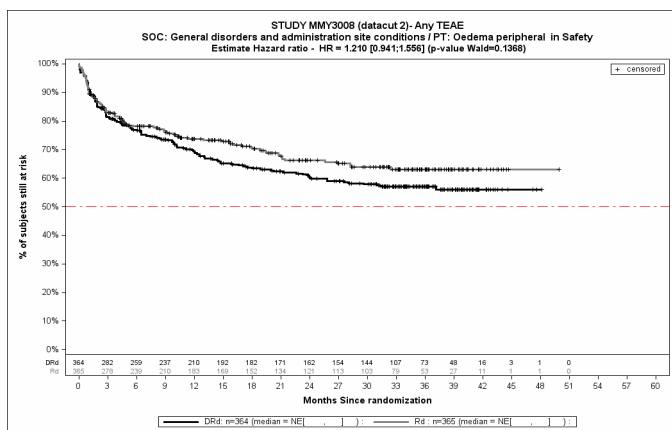
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Unwohlsein*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



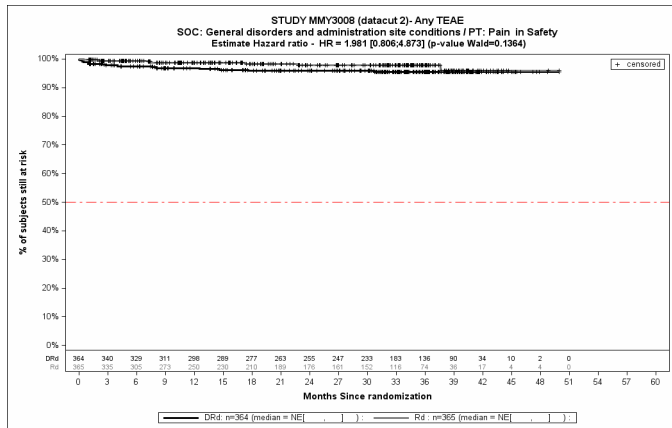
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



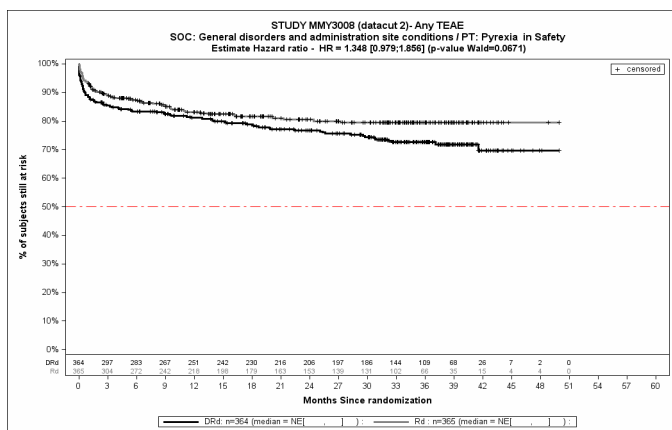
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ödem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



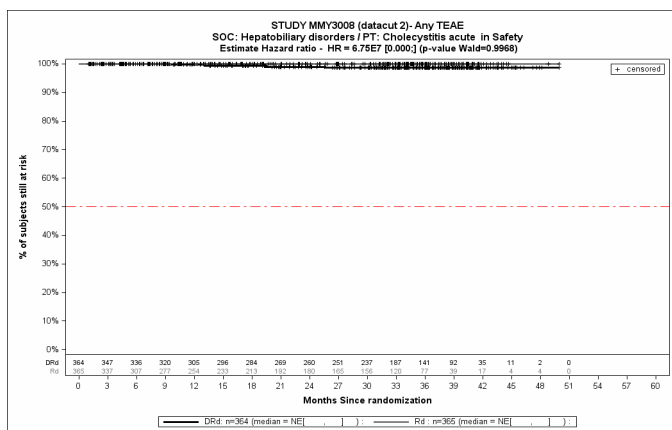
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ödem peripher, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



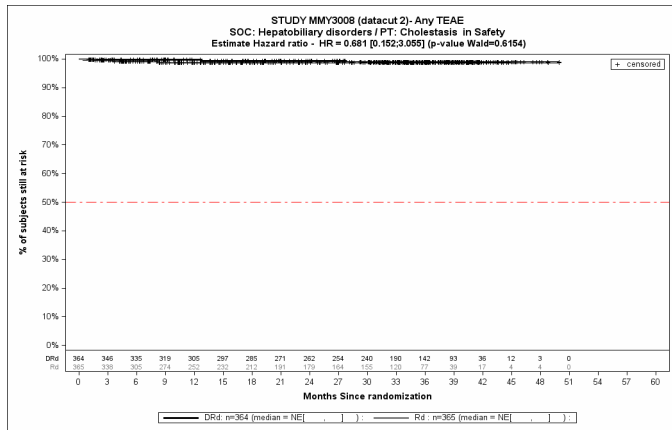
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



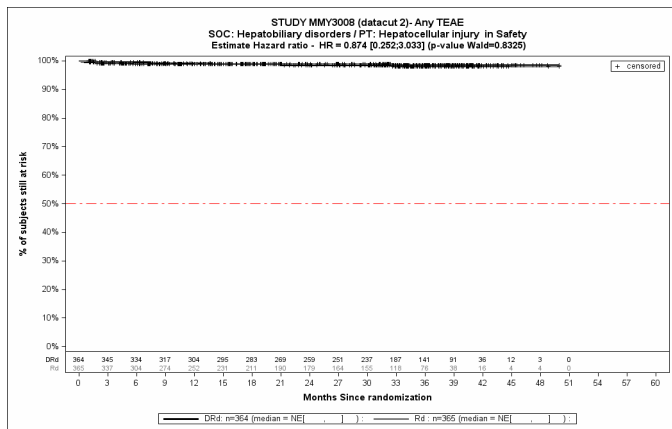
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Fieber, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



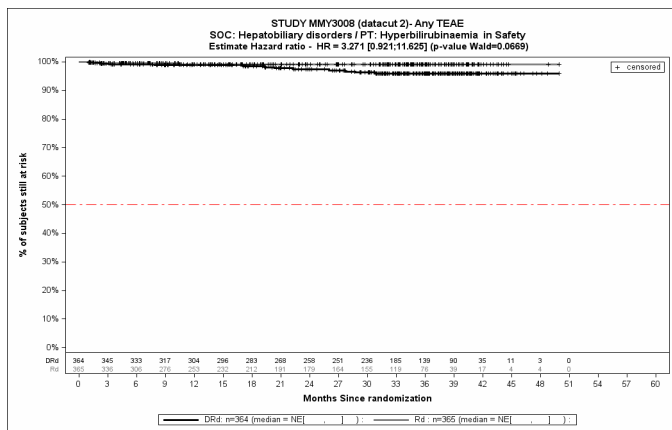
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Akute Cholezystitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



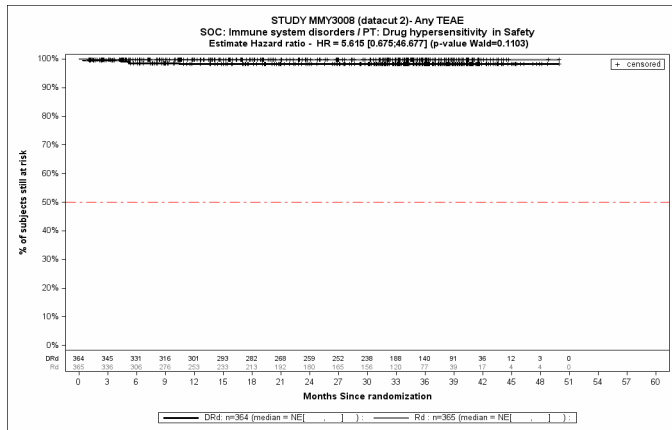
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Cholestase, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



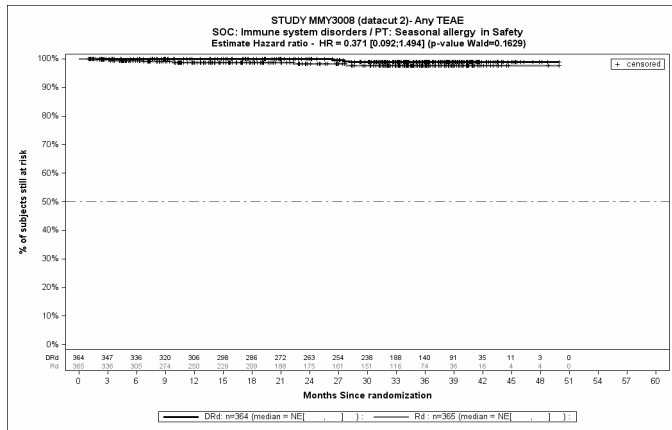
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hepatozelluläre Schädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



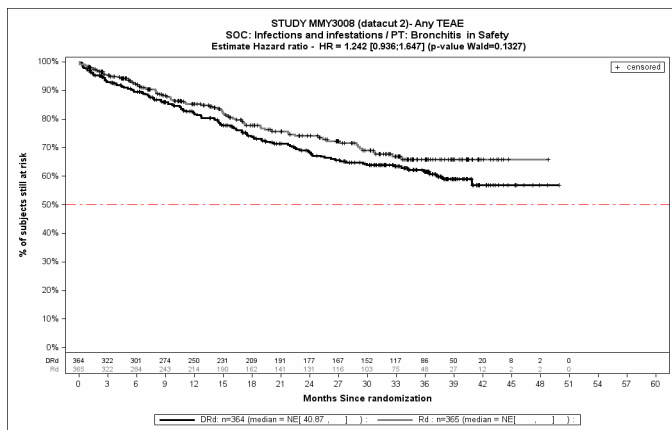
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperbilirubinämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



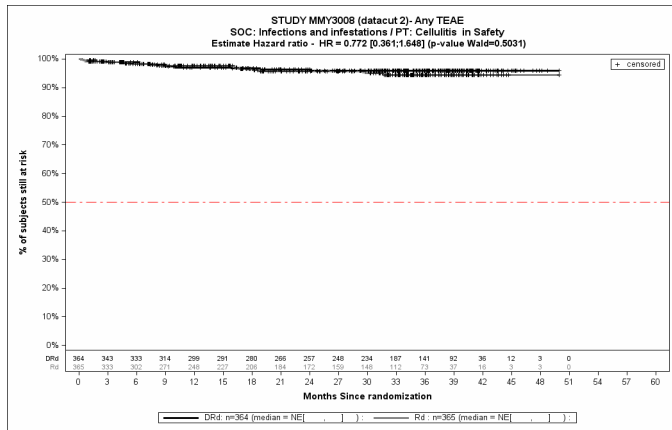
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Arzneimittelüberempfindlichkeit*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



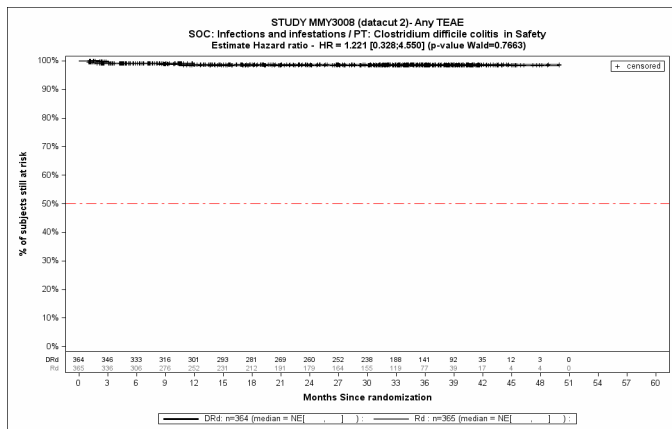
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Jahreszeitbedingte Allergie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



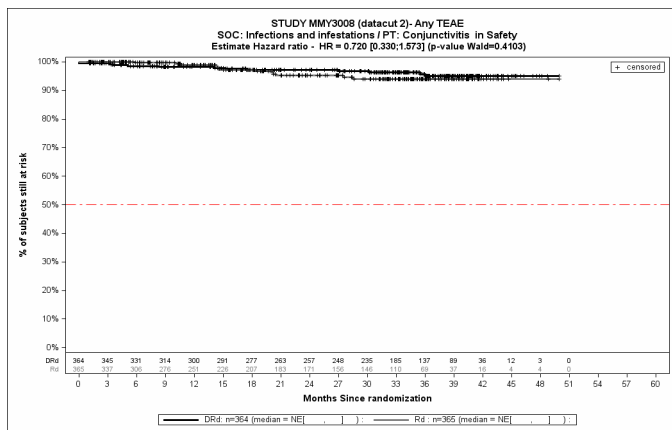
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bronchitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



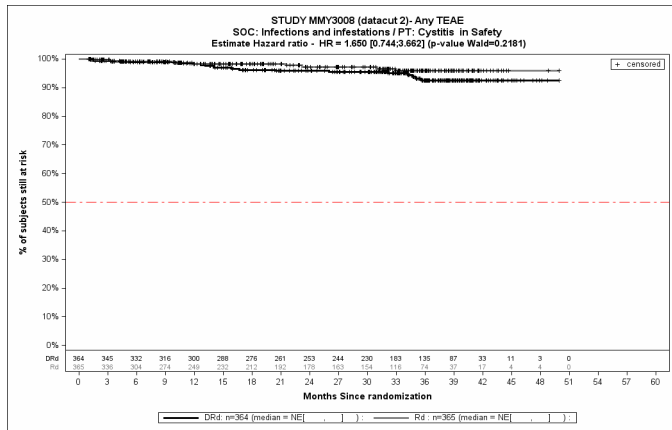
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Zellulitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



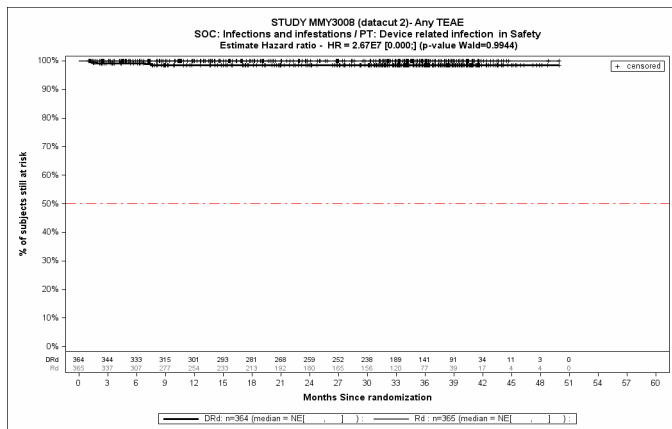
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Clostridium difficile-Kolitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



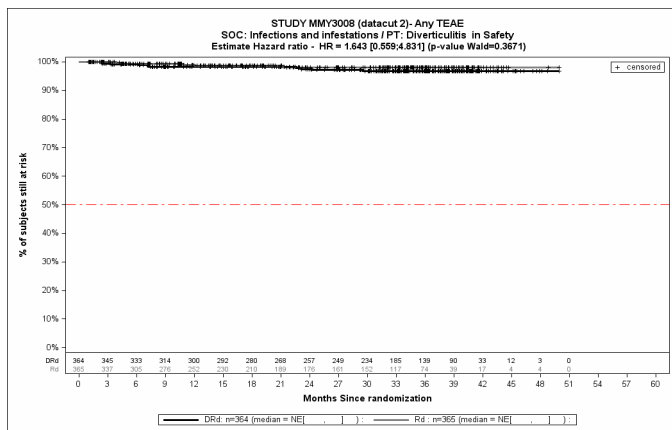
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Konjunktivitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



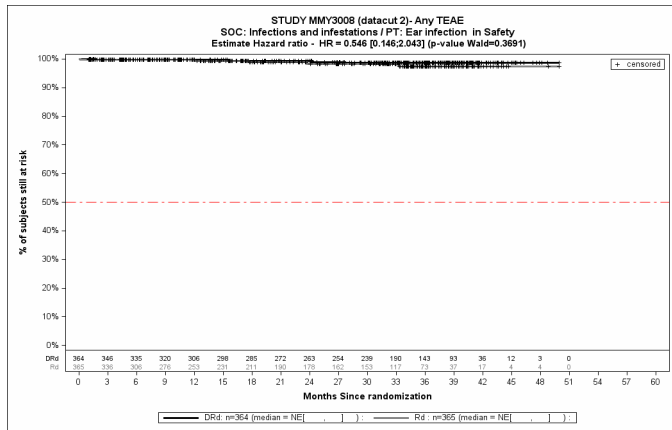
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zystitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



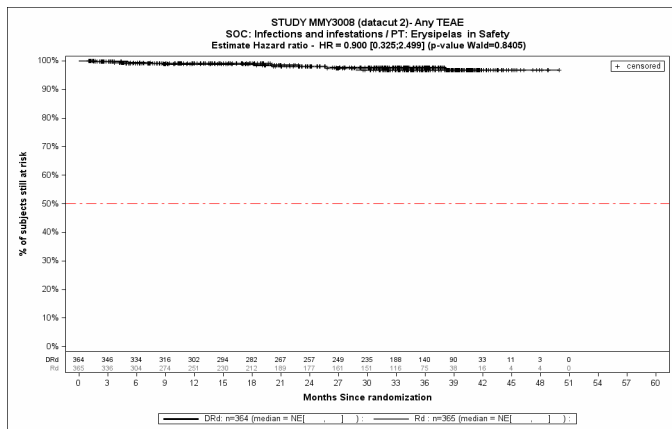
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



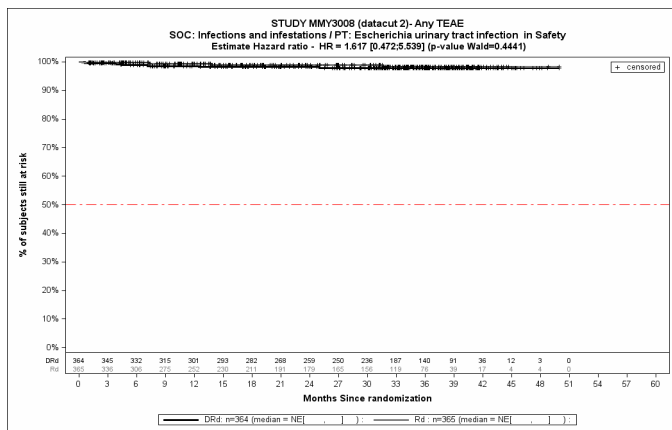
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Divertikulitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



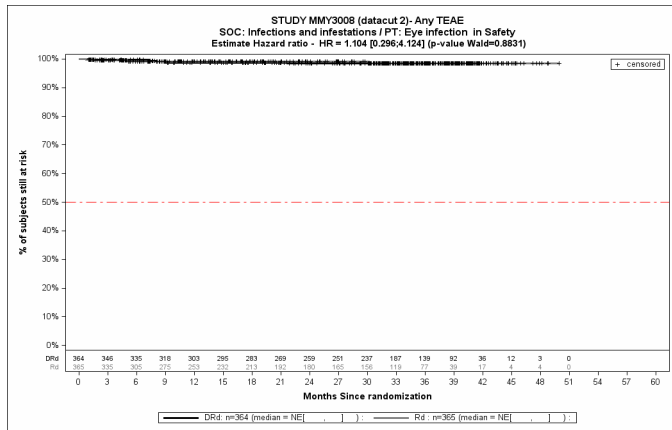
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ohreninfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



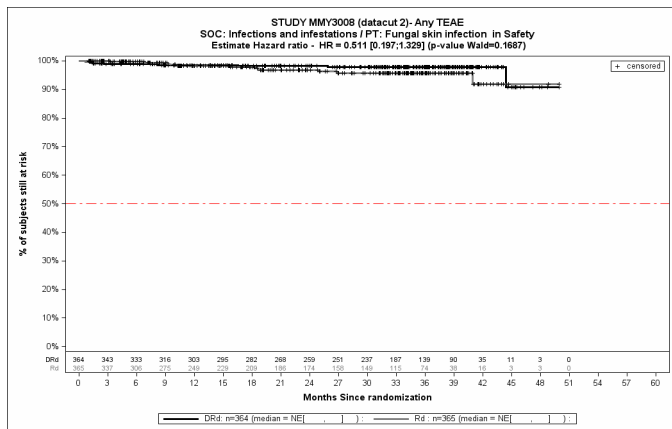
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Erysipel*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



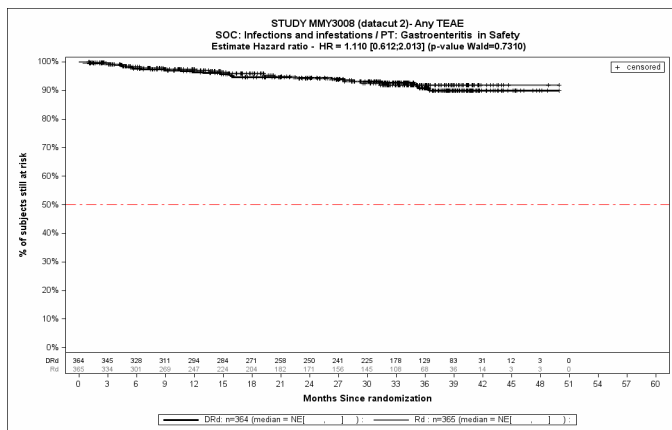
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Harnwegsinfektion durch Escherichia*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



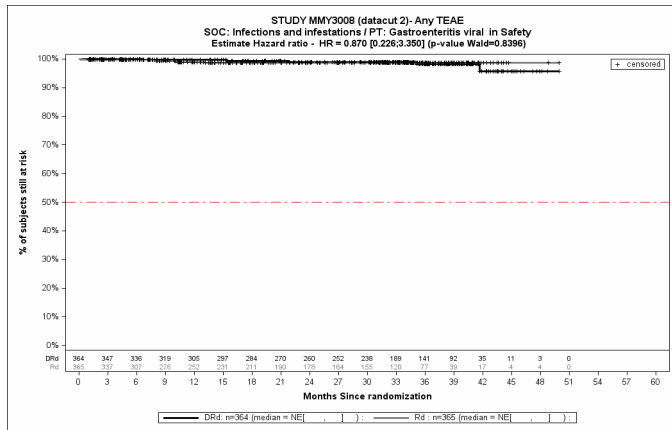
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Augeninfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



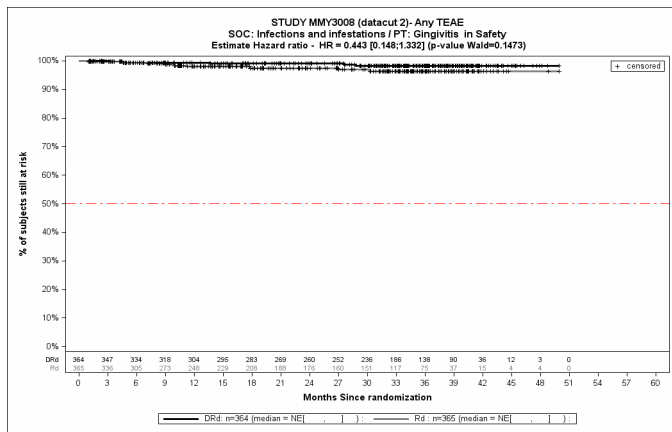
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Durch Pilze verursachte Hautinfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



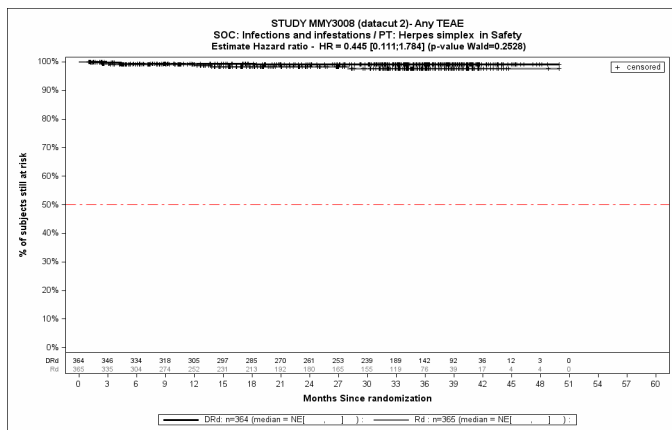
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gastroenteritis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



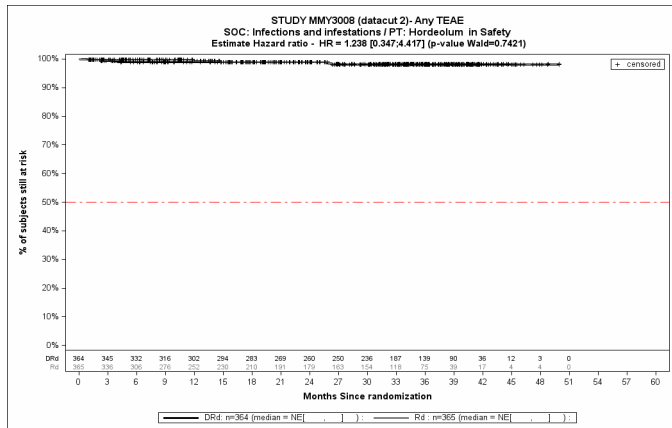
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Virale Gastroenteritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



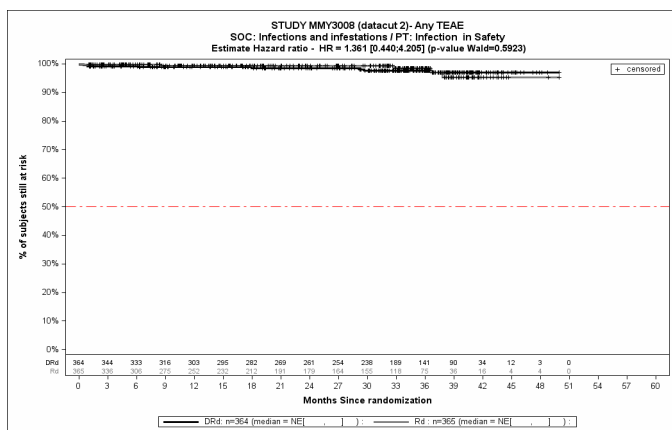
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gingivitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



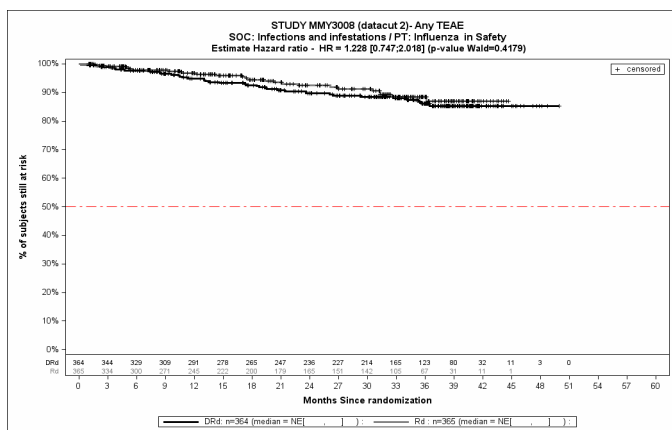
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Herpes simplex, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



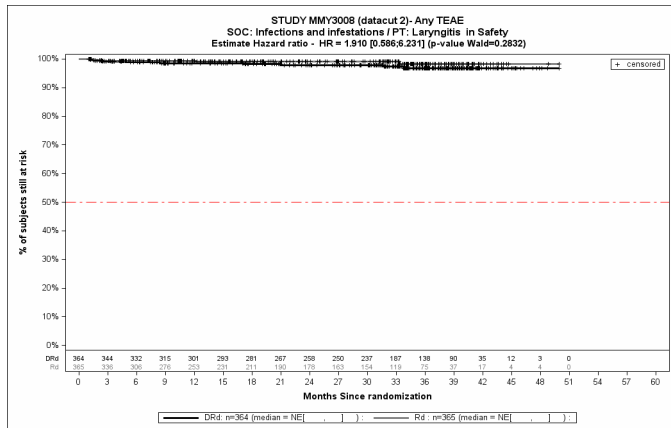
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hordeolum, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



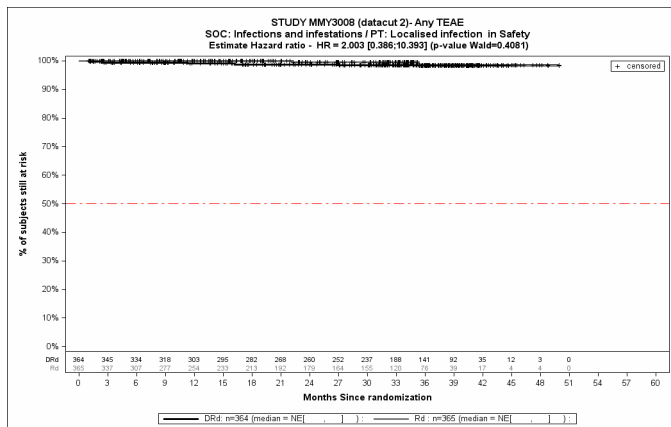
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Infektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



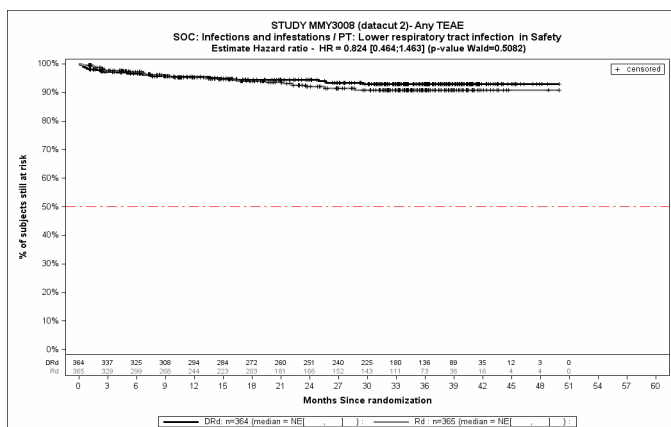
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Grippe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



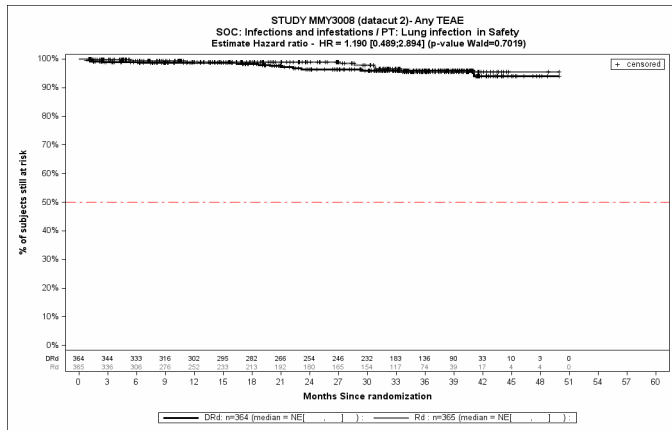
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Laryngitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



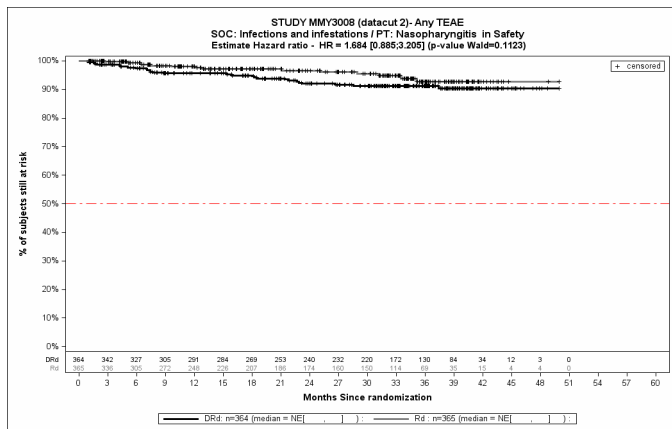
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Infektion lokalisiert, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



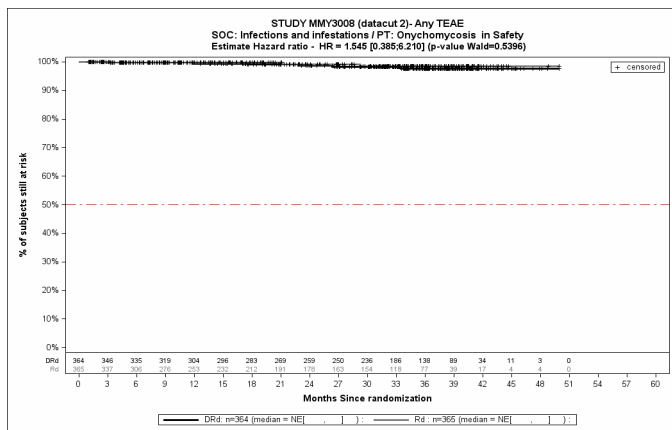
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



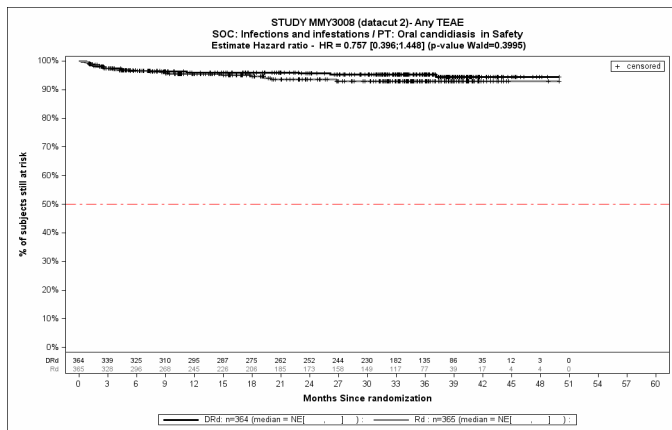
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Lungeninfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



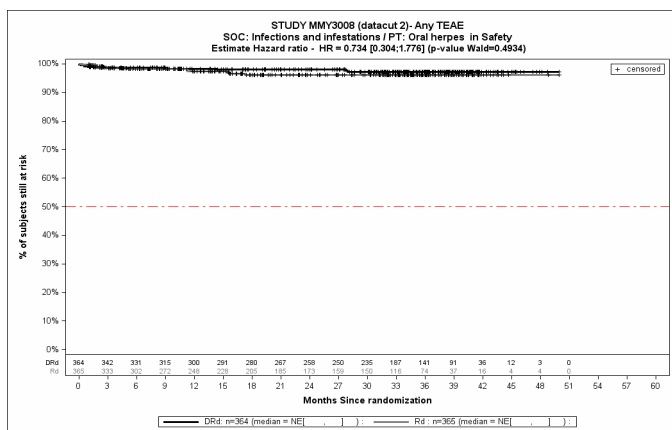
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



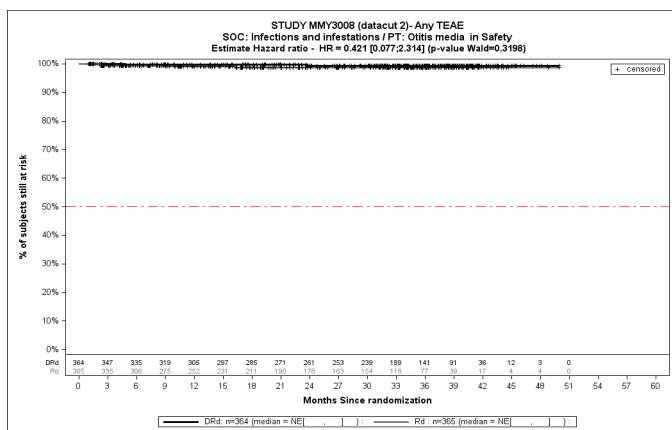
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Onychomykose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



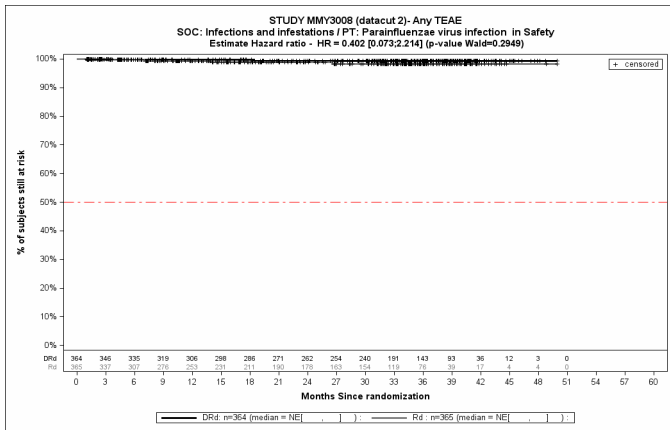
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Orale Candidose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



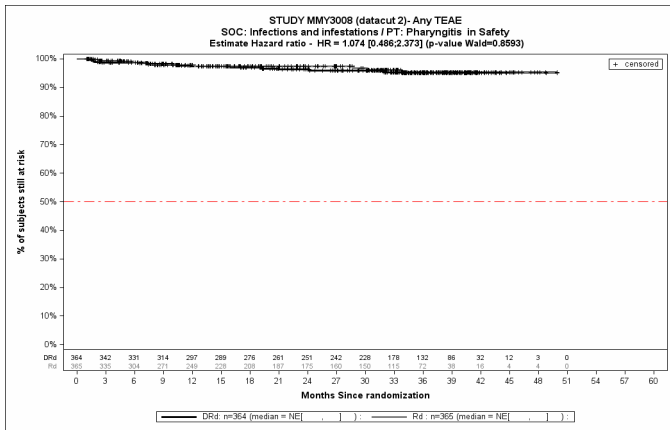
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Orale Herpes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



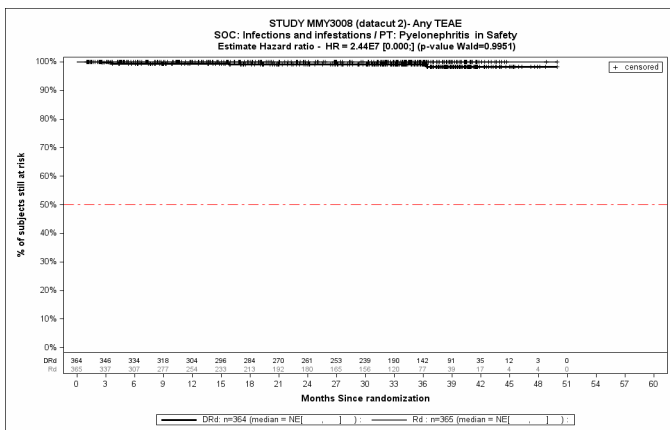
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Otitis media, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



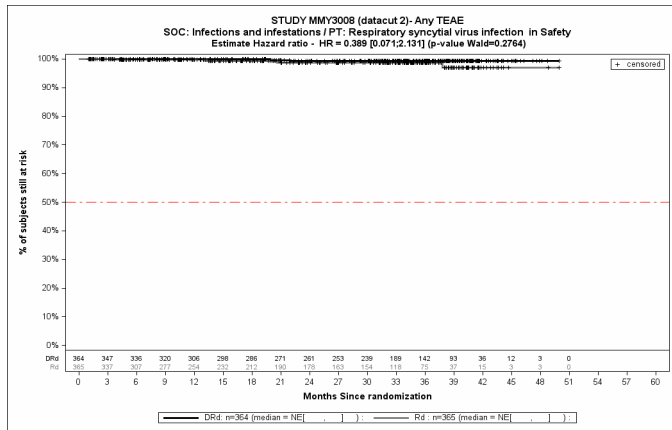
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parainfluenzavirus-Infektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



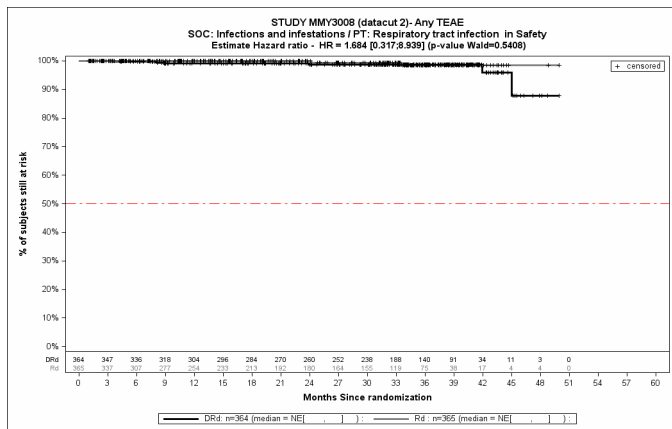
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pharyngitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



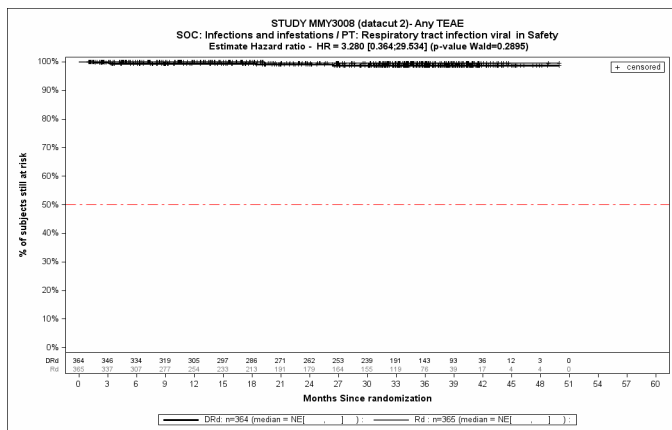
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pylonephritis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



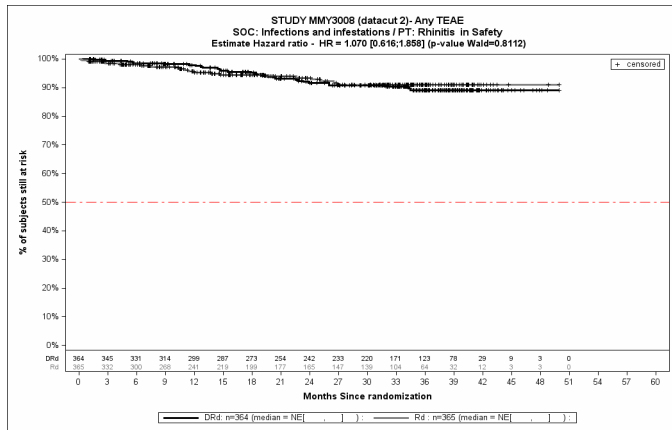
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Respiratorische Synzytial-Virus-Infektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



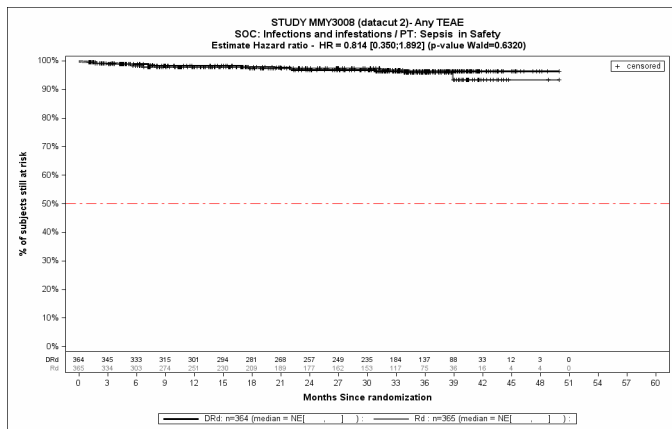
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



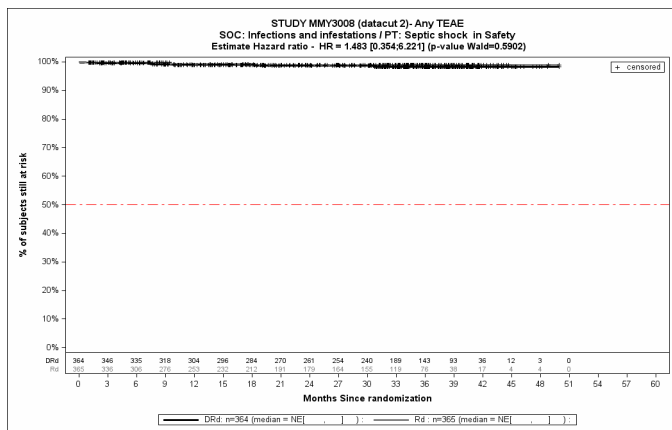
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Virusinfektion der Atemwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



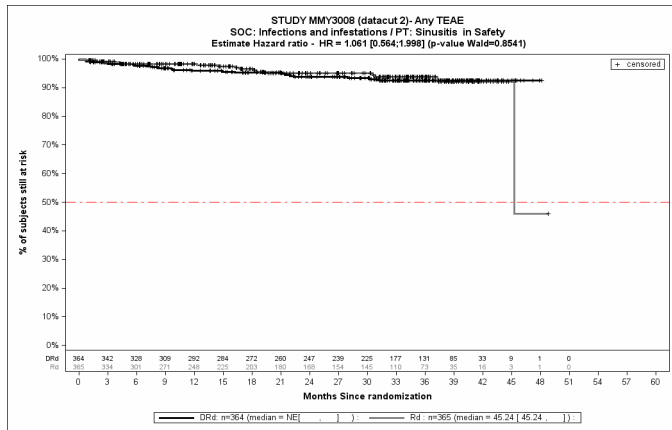
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Rhinitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



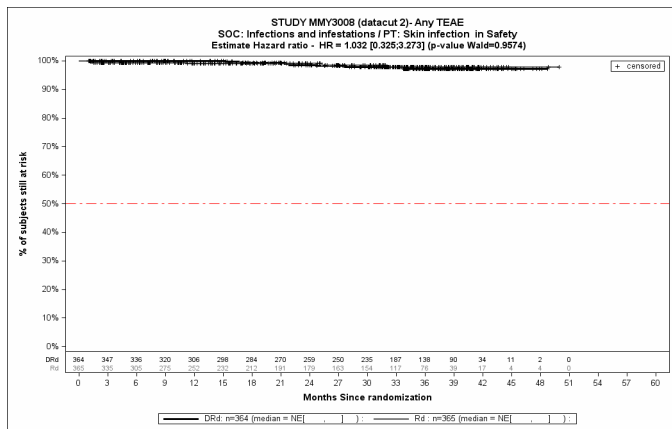
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



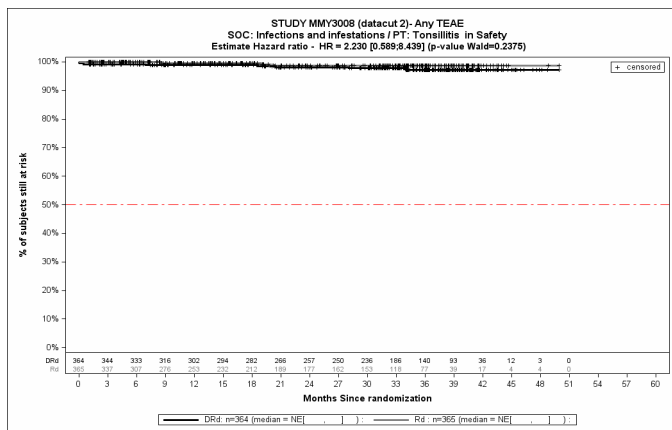
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Septischer Schock, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



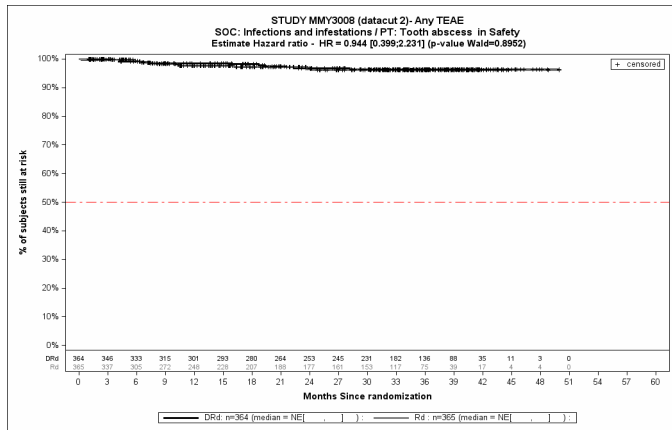
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sinusitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



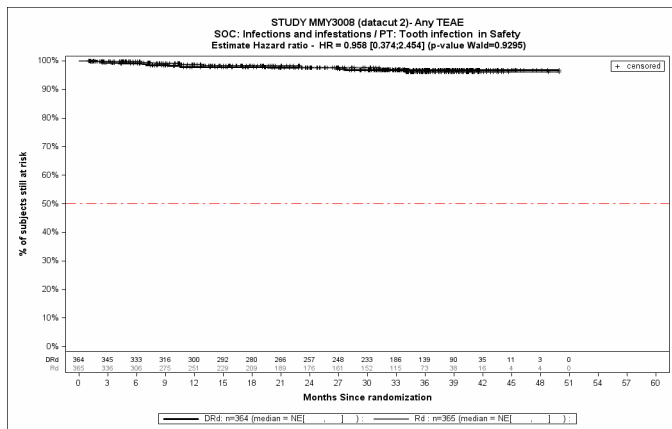
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hautinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



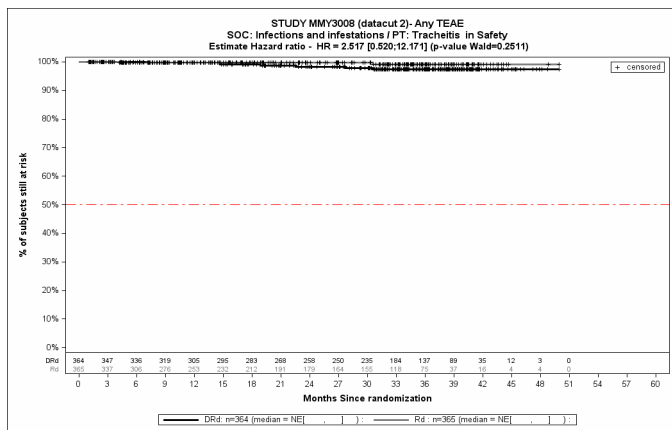
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tonsillitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



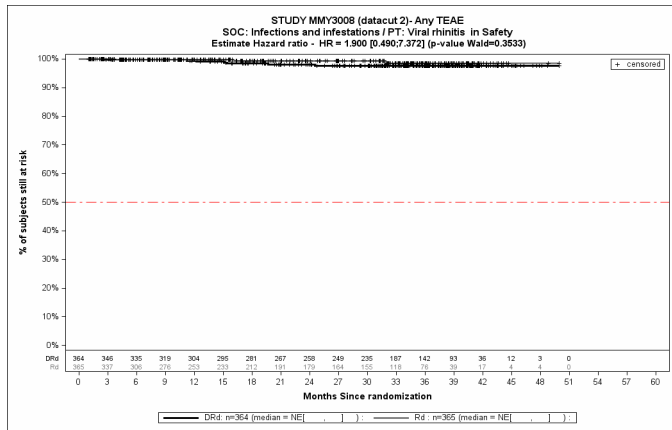
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zahnabszess*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



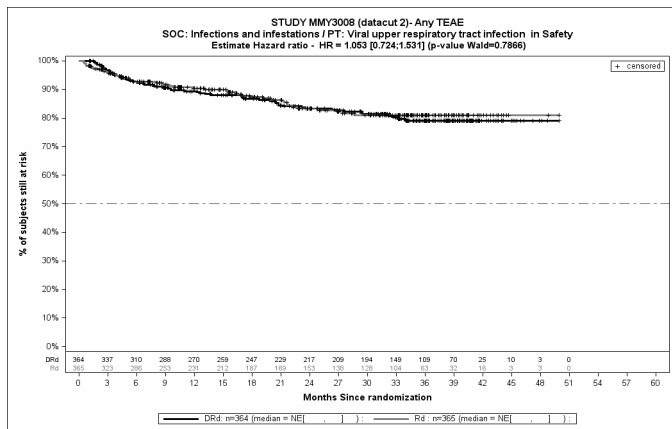
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zahninfektion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



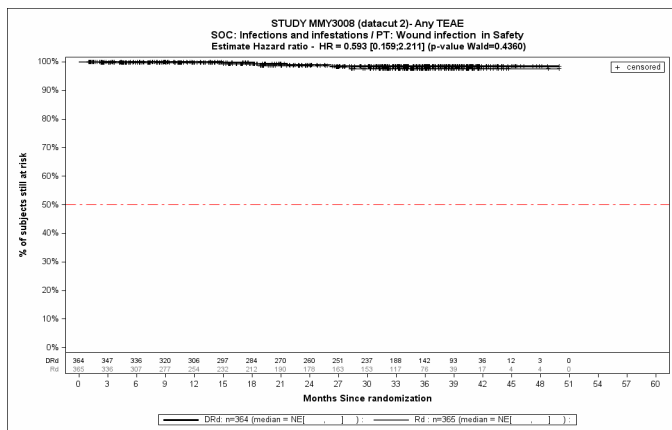
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Tracheitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



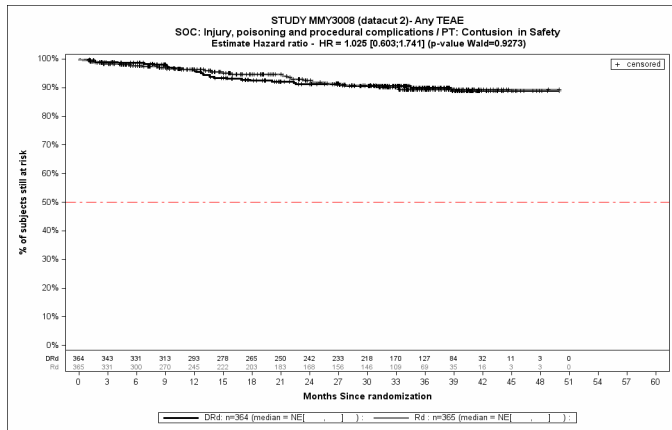
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Virusschnupfen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



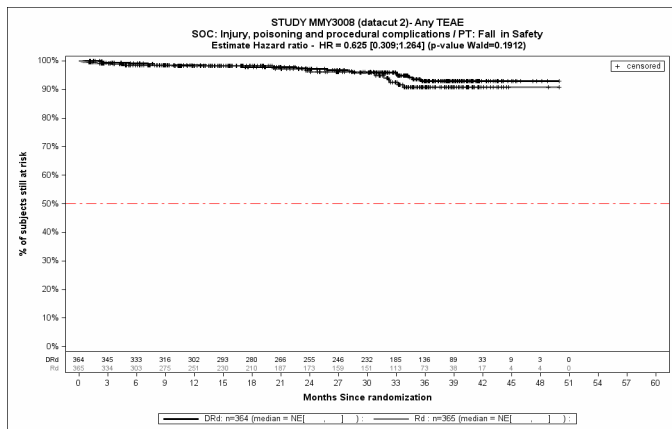
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Virale Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



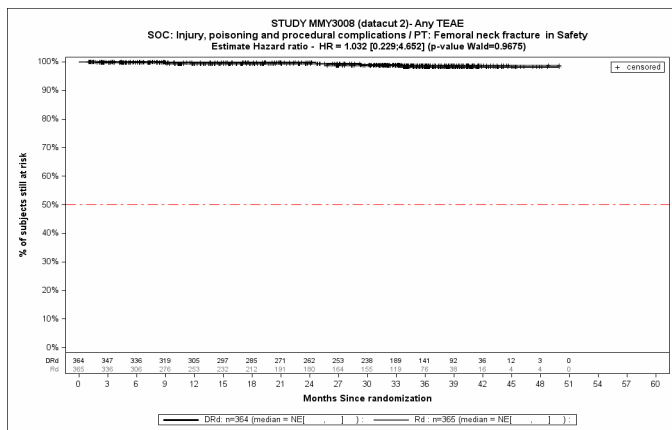
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Wundinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



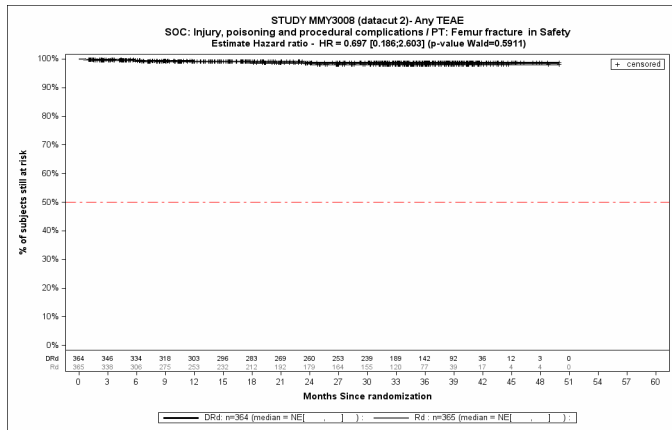
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kontusion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



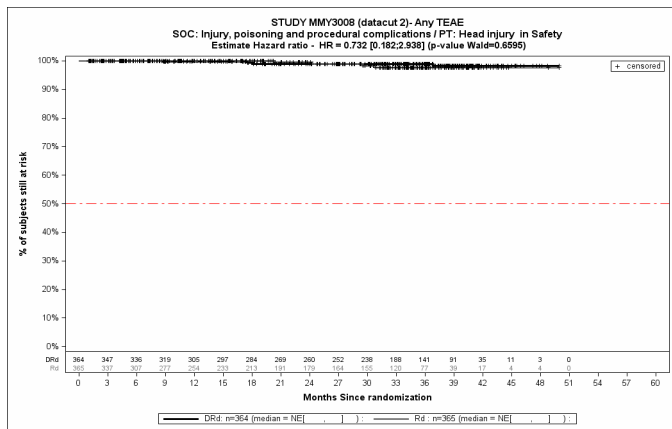
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sturz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



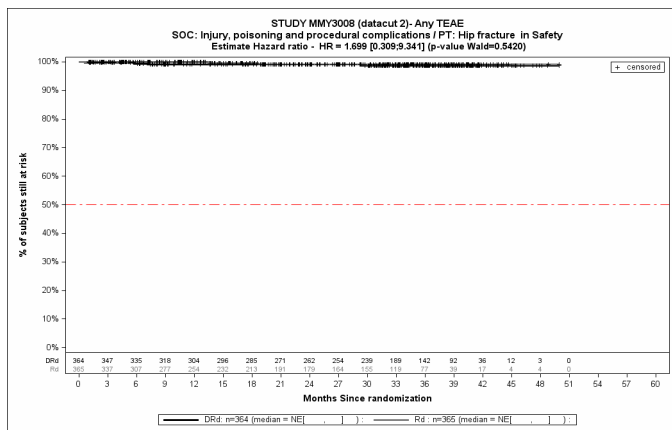
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Oberschenkelhalsfraktur*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



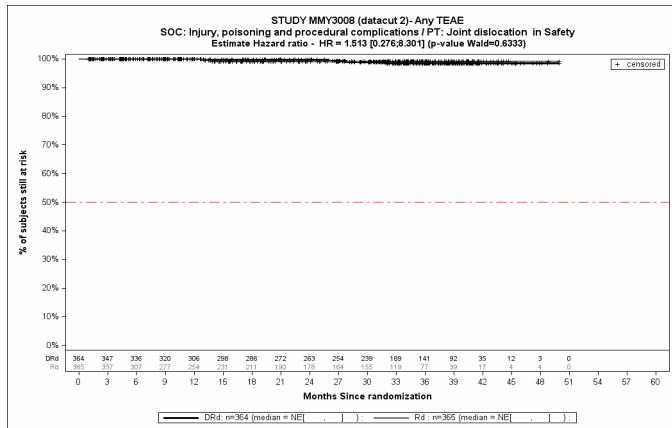
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Oberschenkelfraktur*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



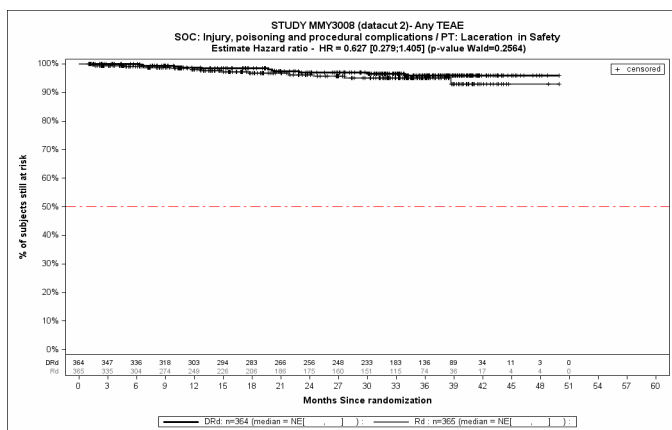
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kopfverletzung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



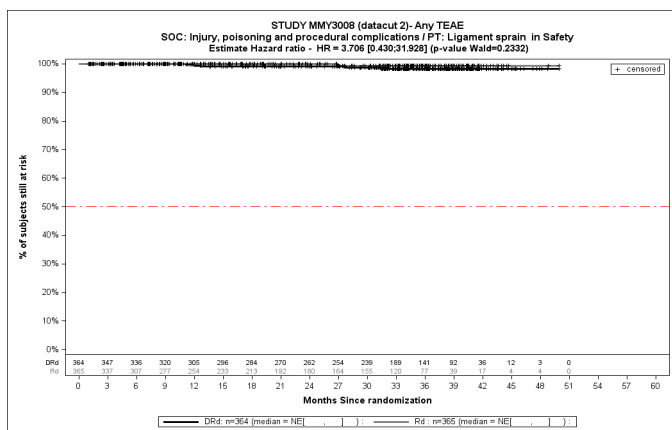
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Fraktur der Hüfte*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



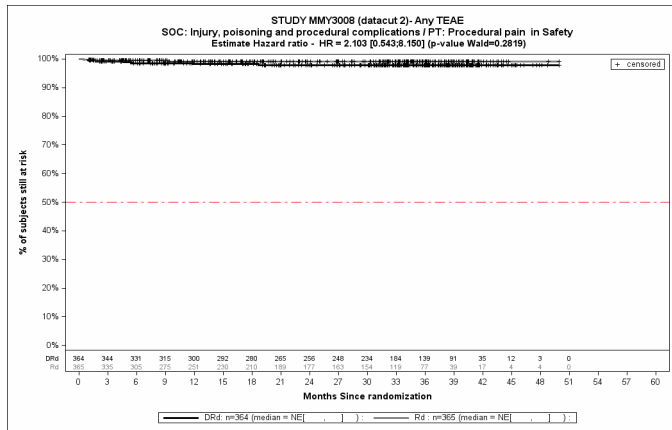
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gelenkluxation*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



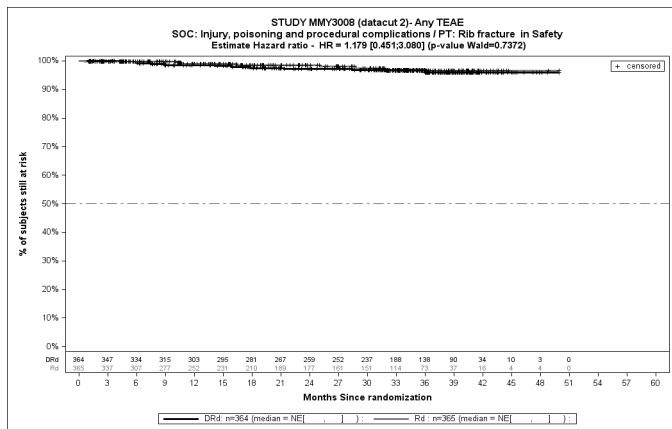
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Risswunde*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



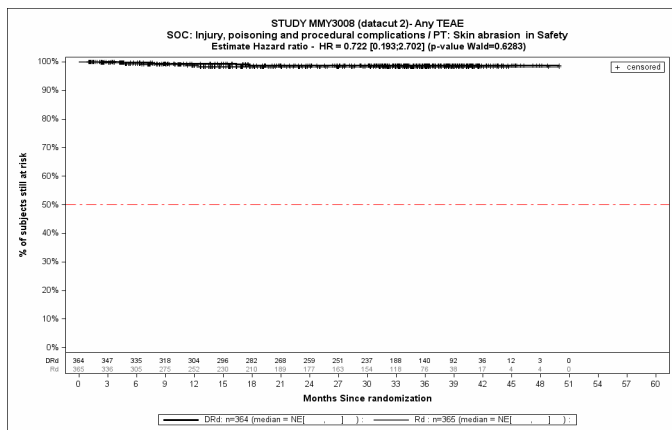
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bänderzerrung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



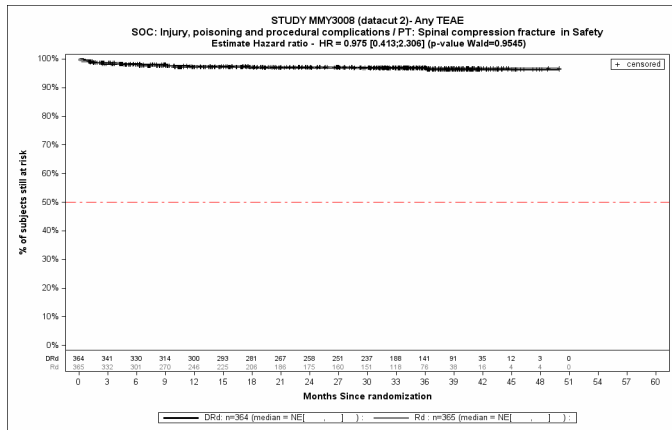
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerzen während eines Eingriffes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



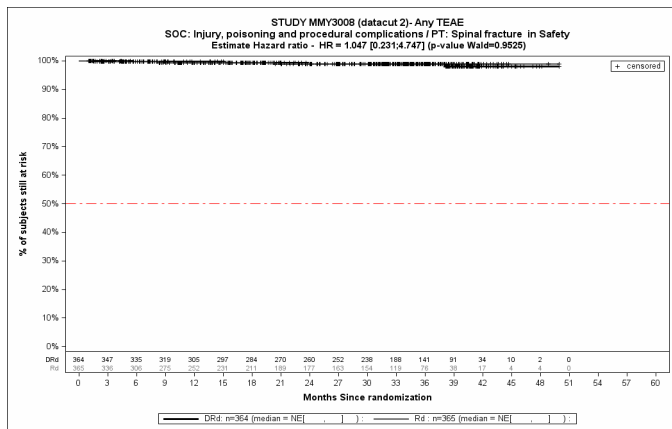
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



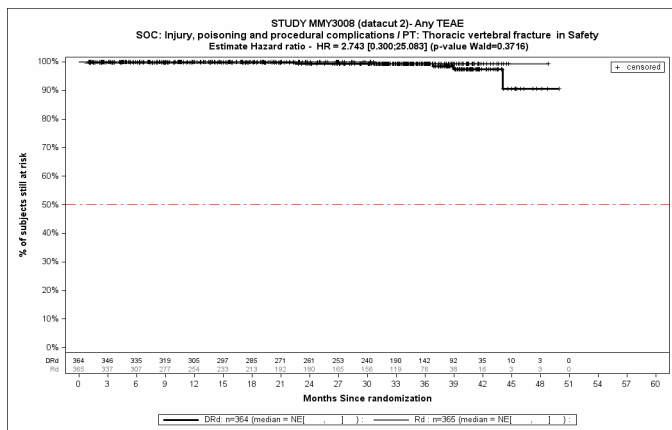
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hautabschürfung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



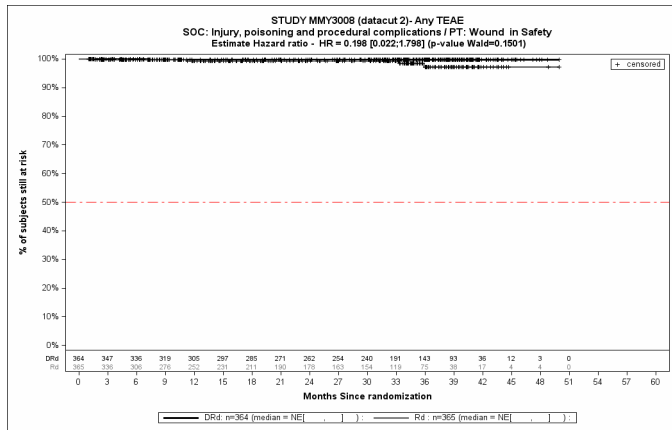
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



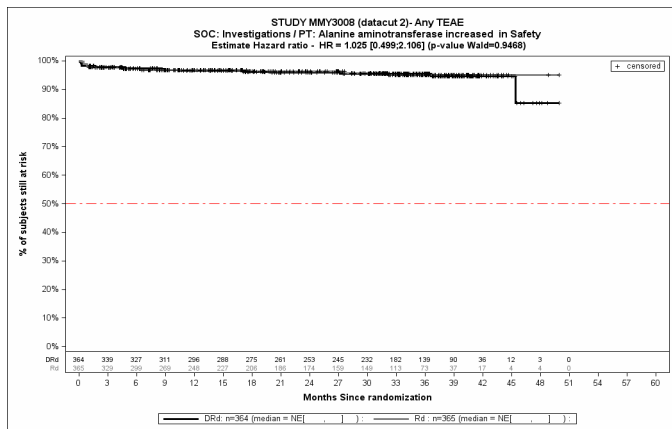
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Wirbelfraktur*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



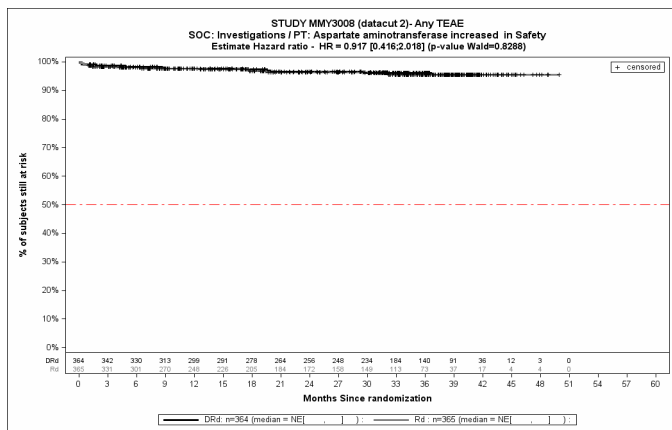
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Fraktur eines Brustwirbels*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



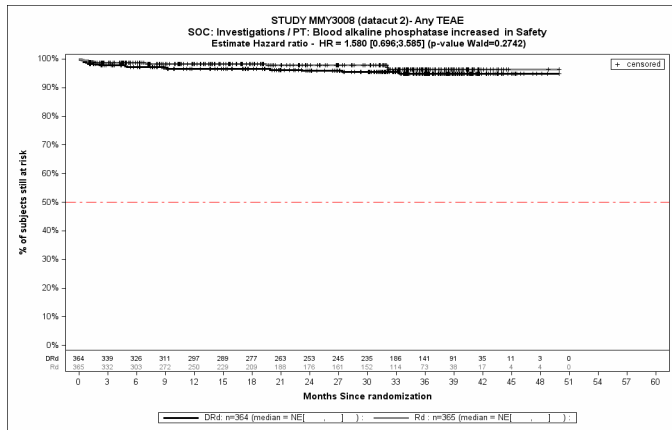
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Wunde*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



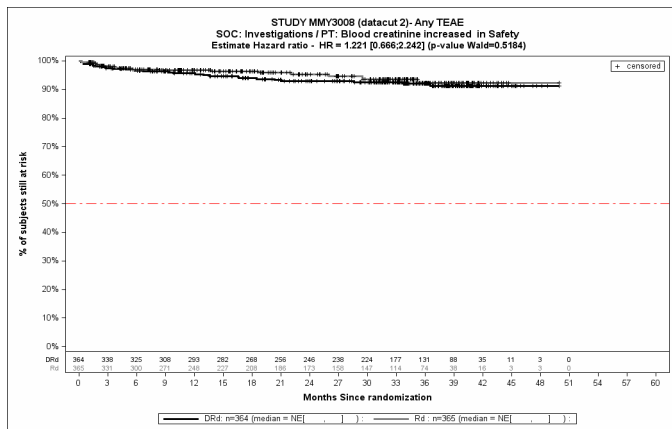
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



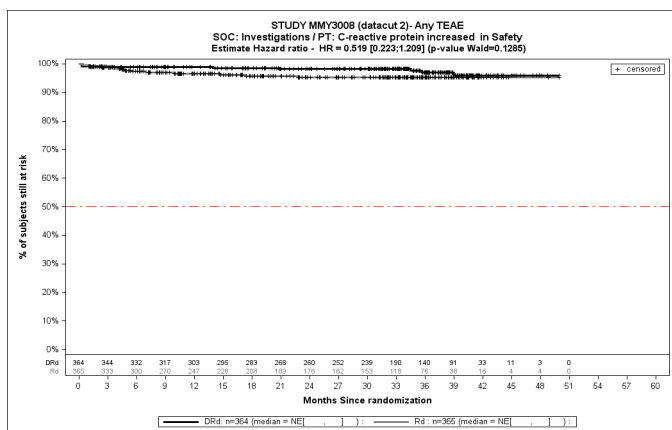
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



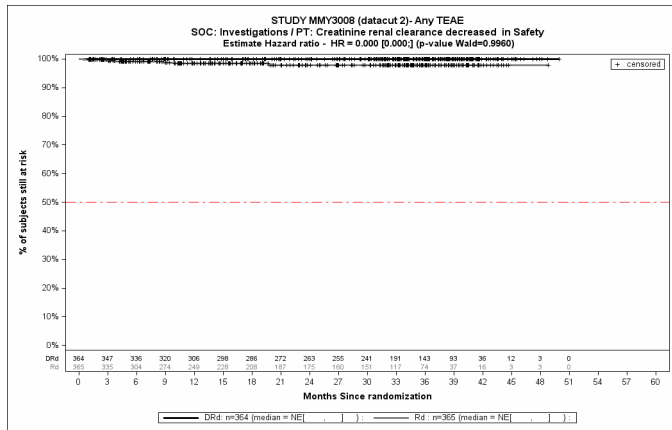
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



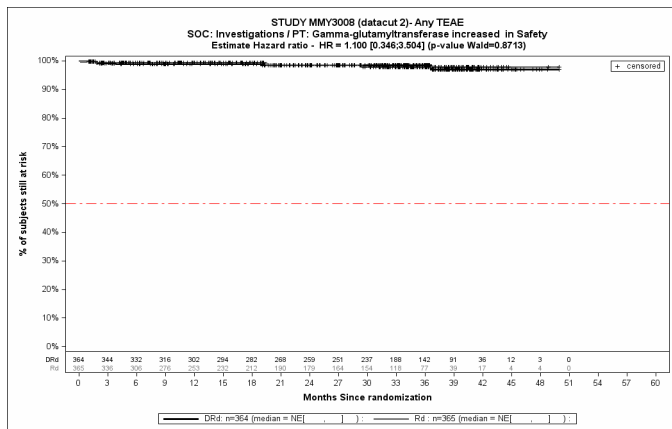
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Kreatinin im Blut erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



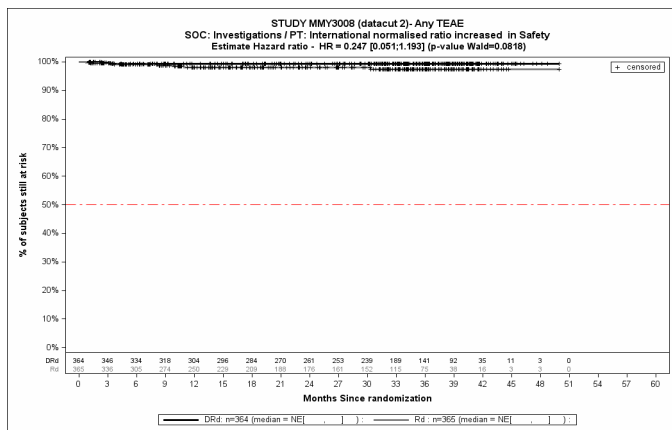
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT C-reaktives Protein erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



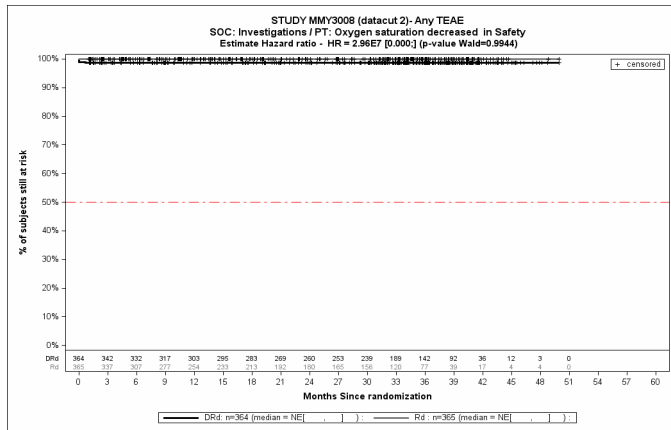
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Renale Kreatininclearance vermindert, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



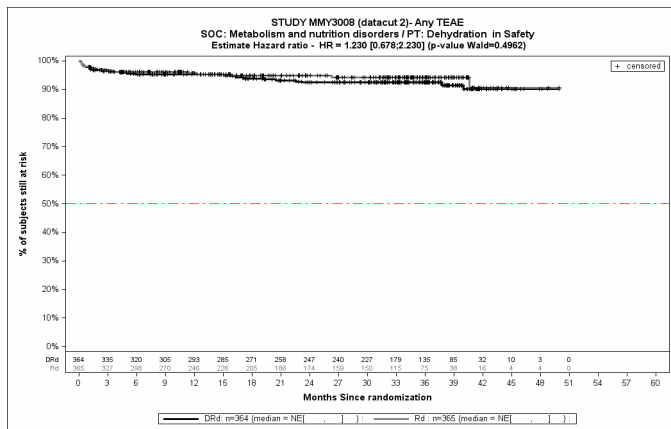
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



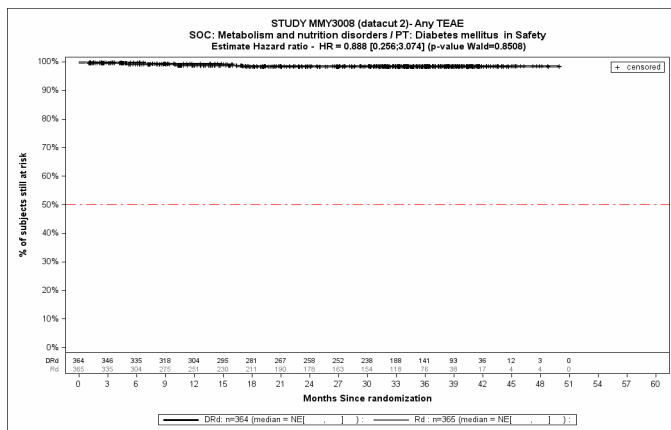
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT International normalised ratio erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



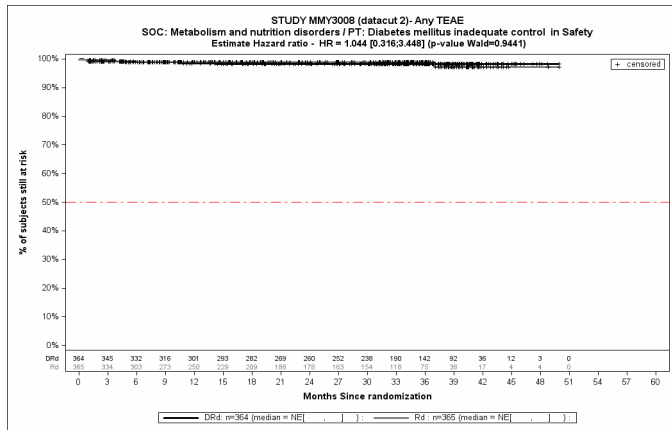
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sauerstoffsättigung erniedrigt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



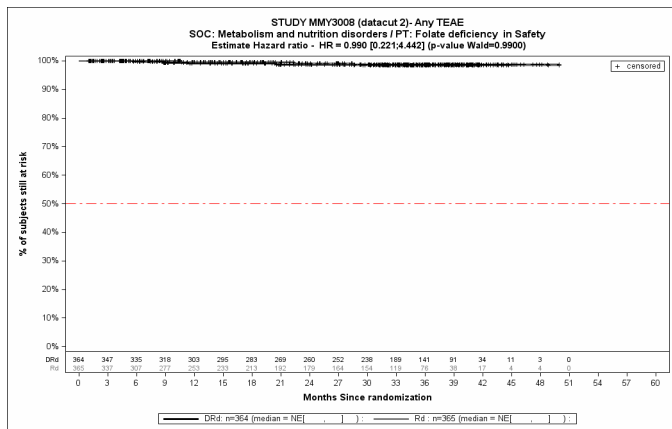
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dehydration, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



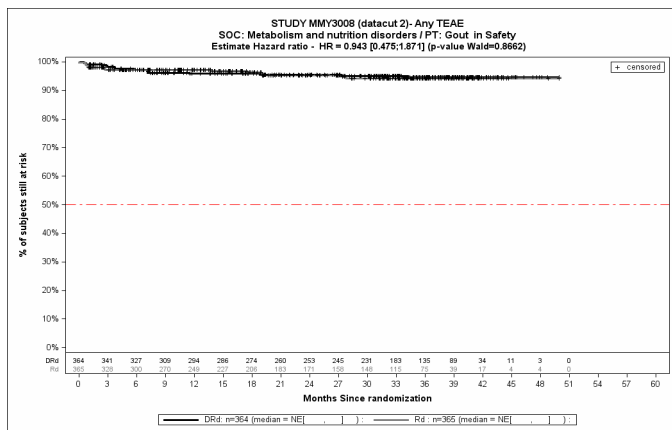
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



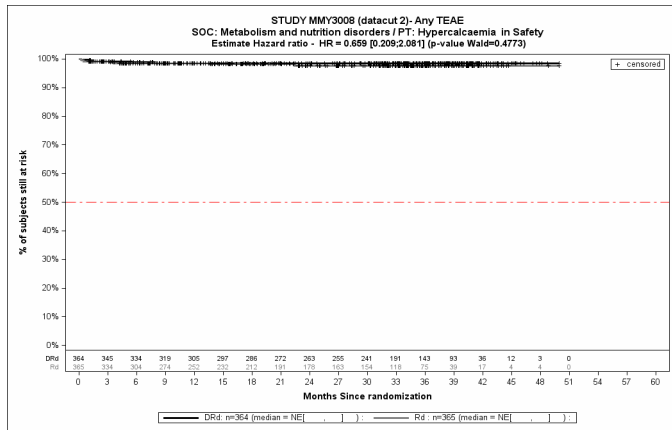
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



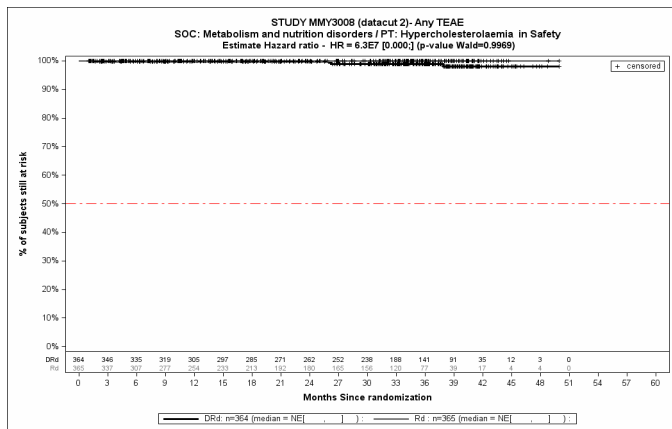
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Folatmangel, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



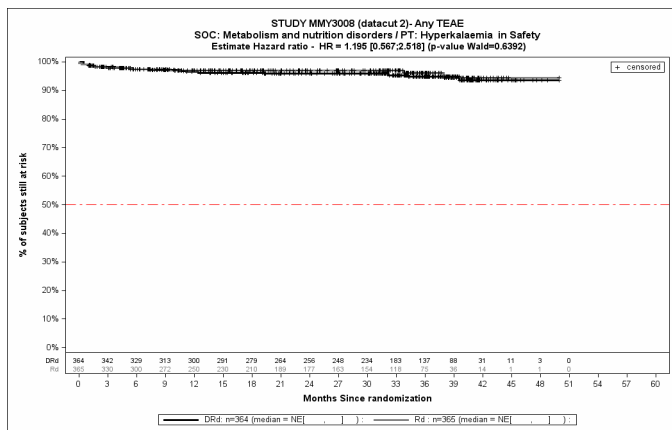
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gicht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



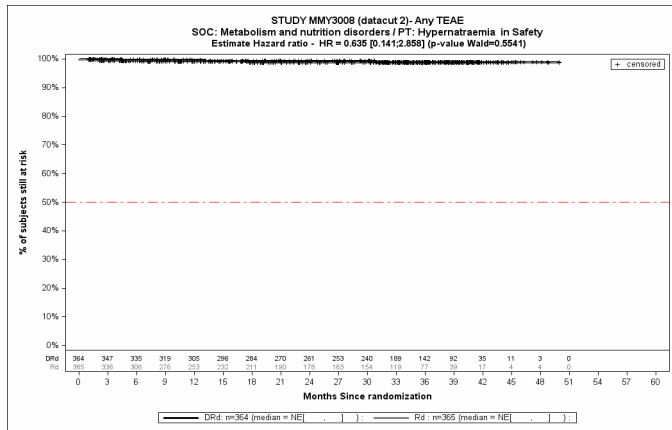
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperkalzämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



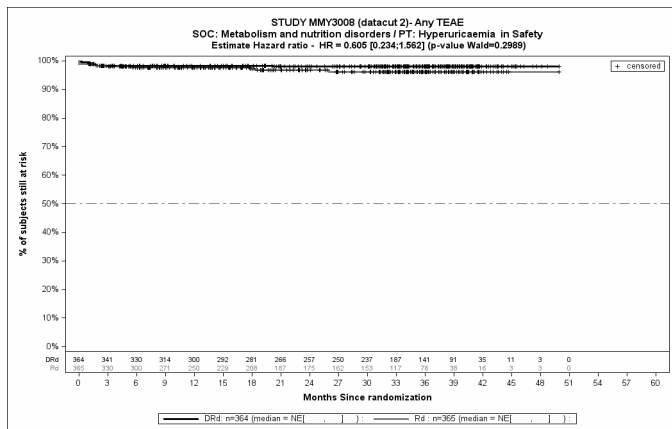
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypercholesterinämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



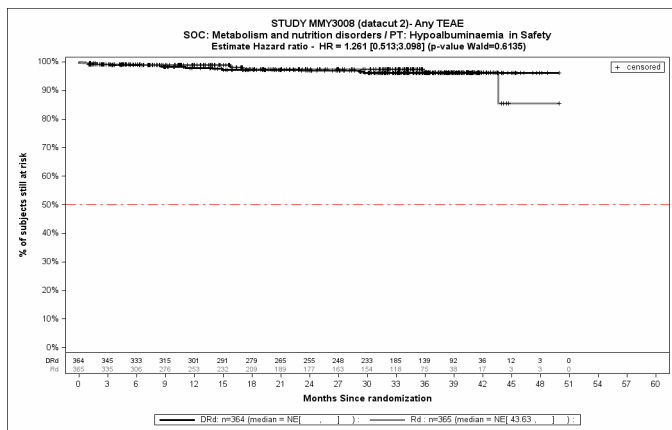
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



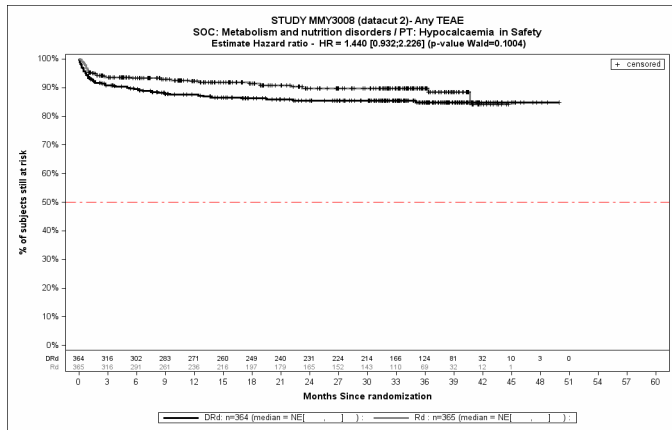
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyponatriämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



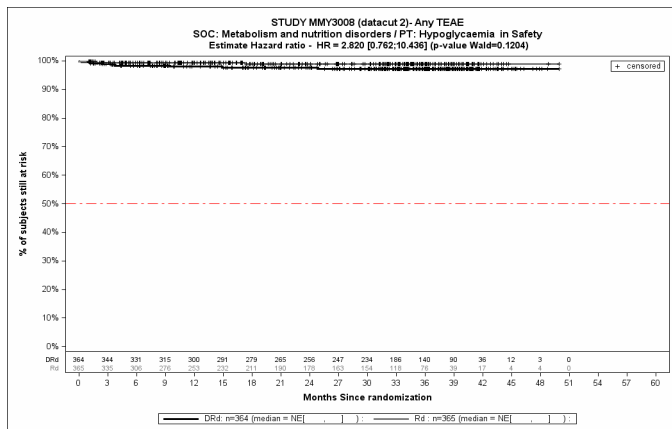
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperurikämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



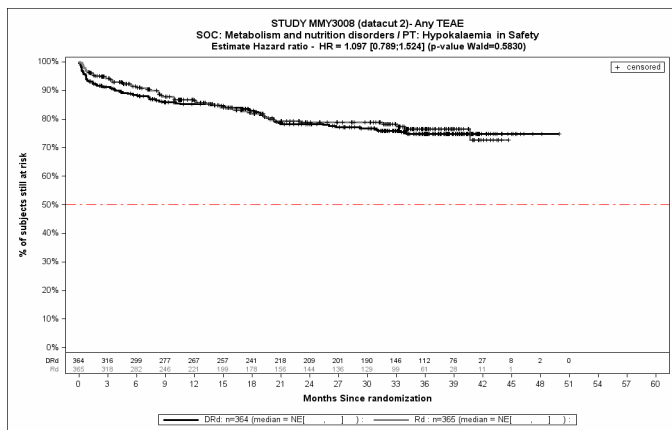
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypoalbuminämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



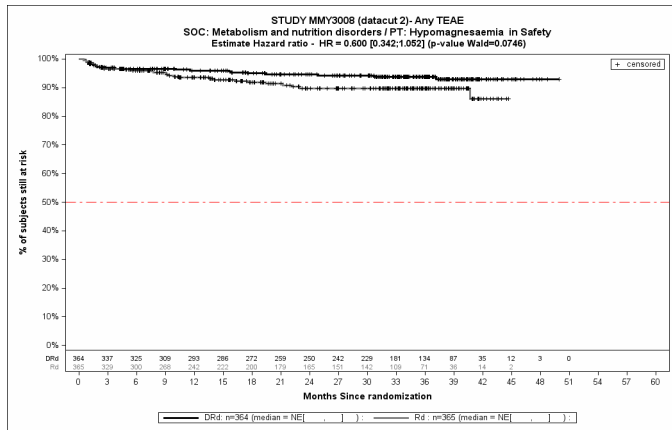
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypokalzämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



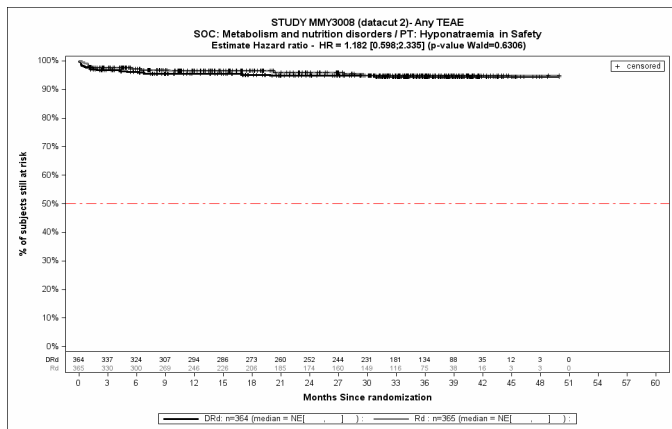
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypoglykämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



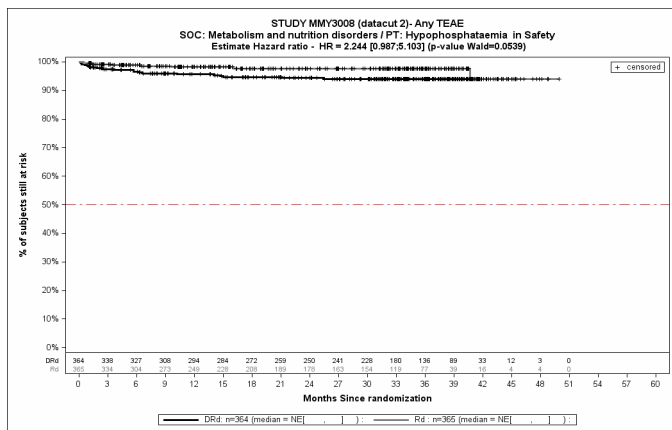
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypokaliämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



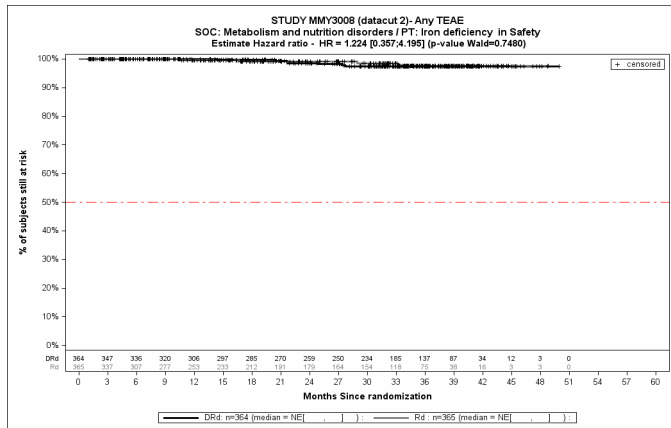
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypomagnesiämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



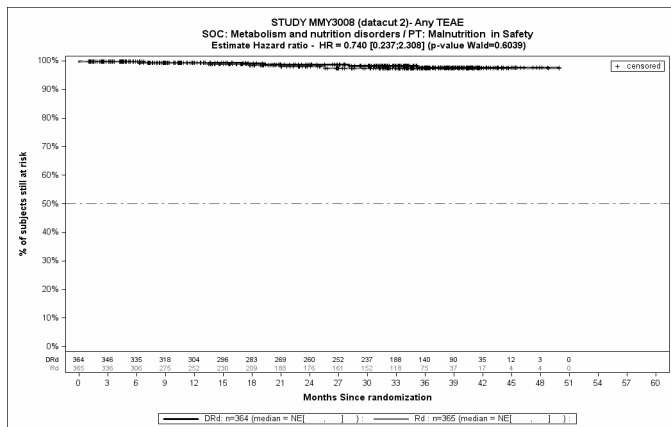
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



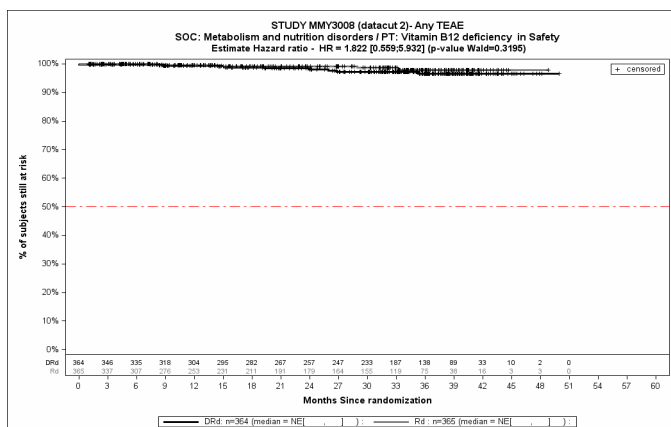
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypophosphatämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



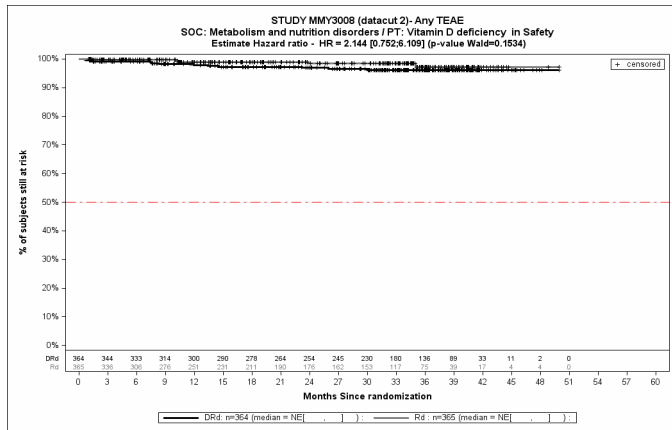
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Eisenmangel, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



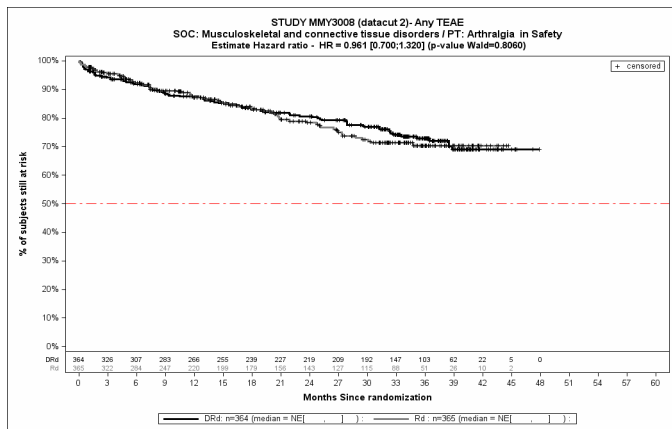
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Mangelernährung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



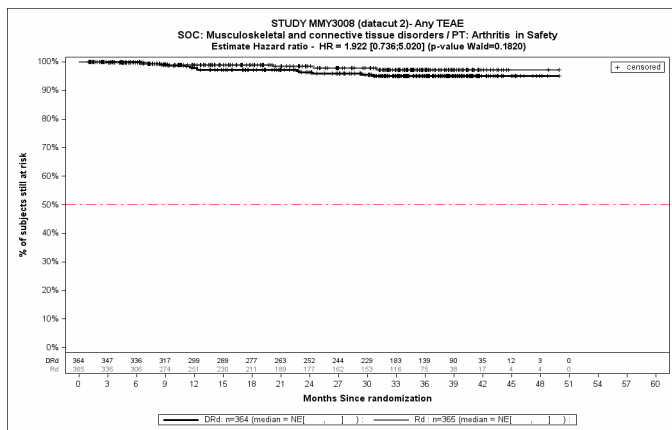
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Vitamin B12-Mangel, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



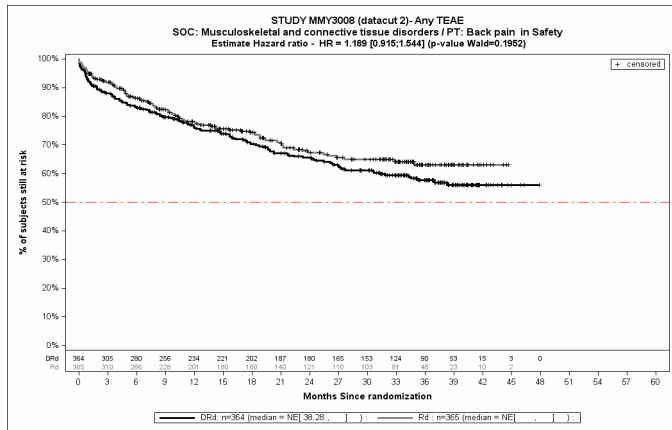
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vitamin D-Mangel*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



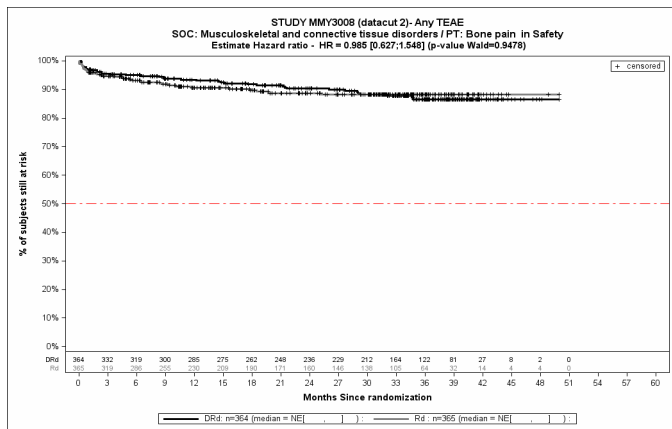
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Arthralgie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



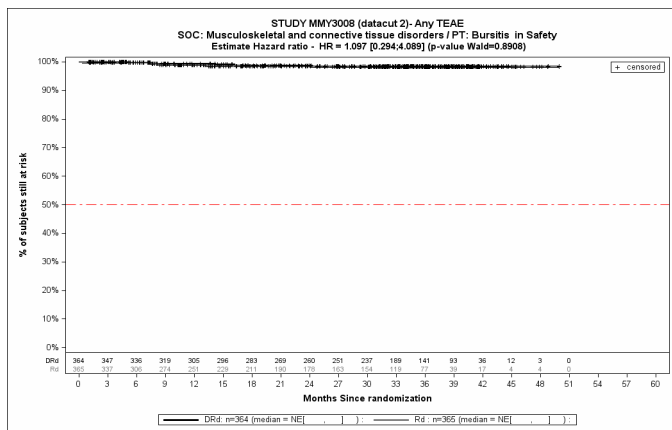
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Arthritis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



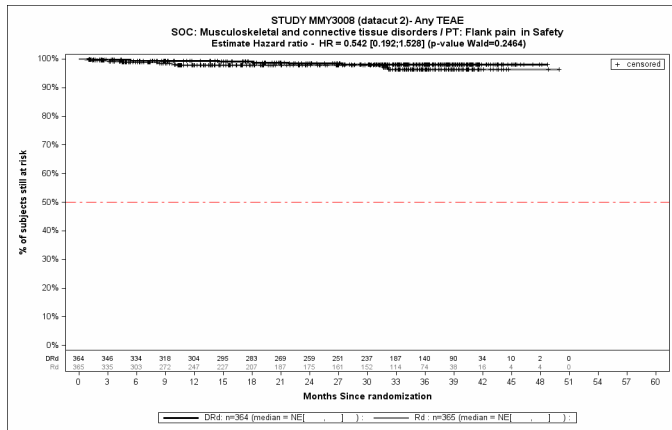
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rückenschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



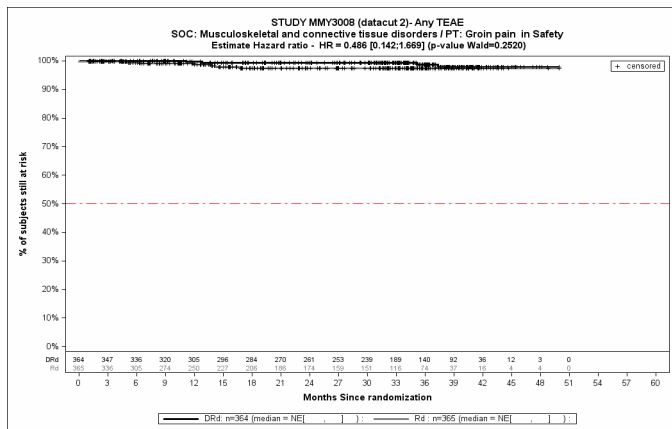
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Knochenschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



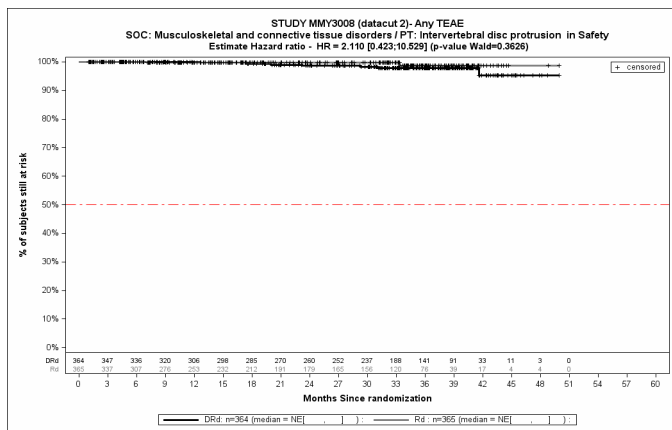
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bursitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



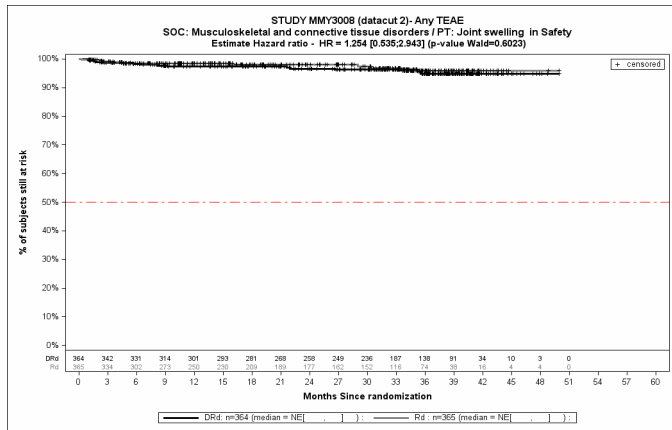
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Flankenschmerz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



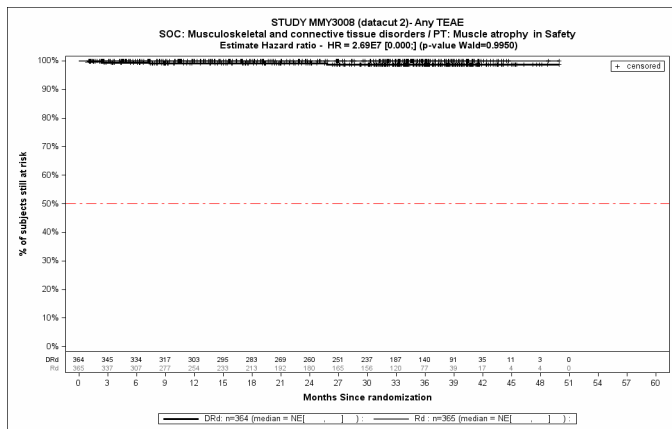
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leistenschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



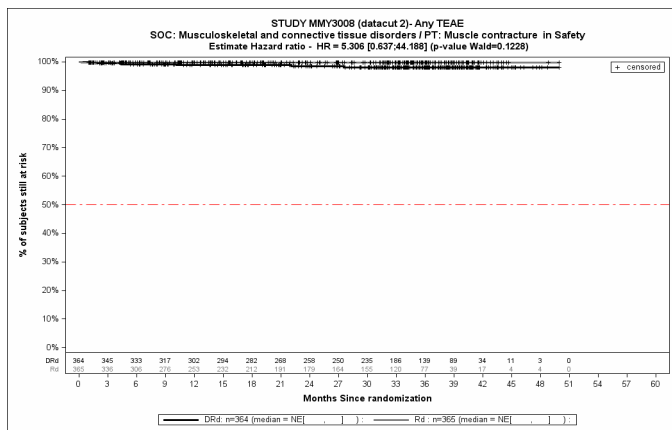
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bandscheibenprotrusion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



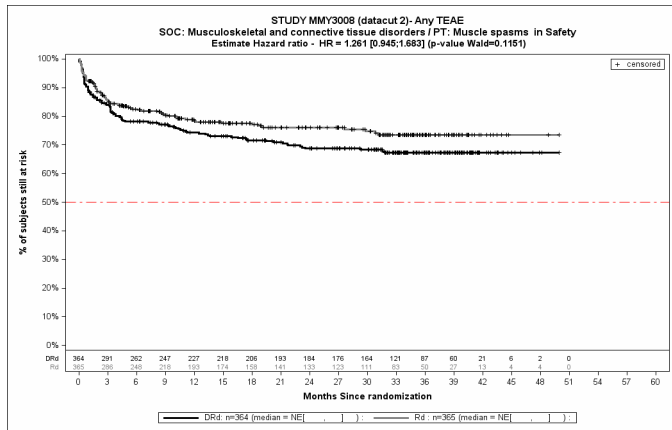
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gelenkschwellung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



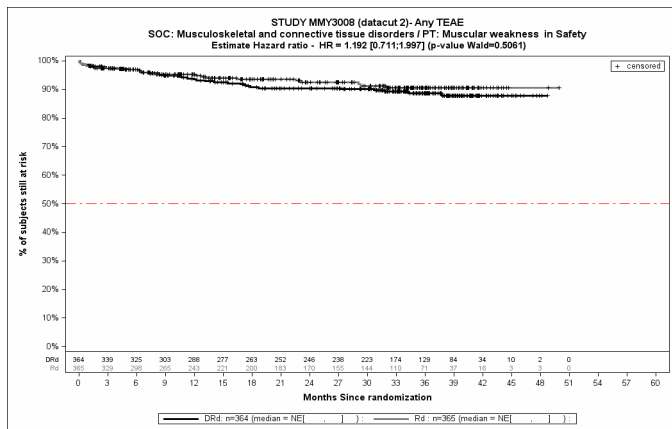
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Muskelatrophie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



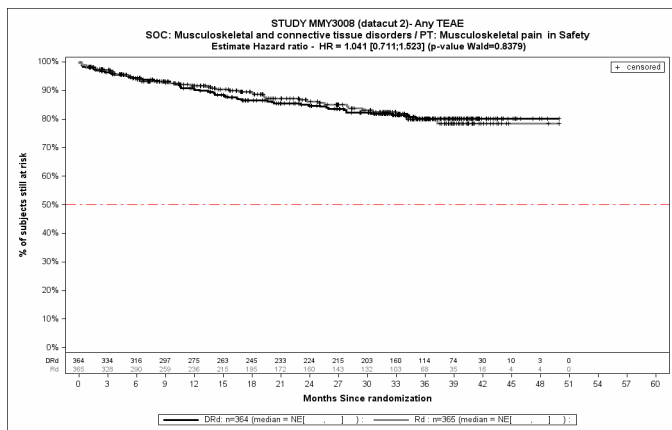
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Muskelkontraktur*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



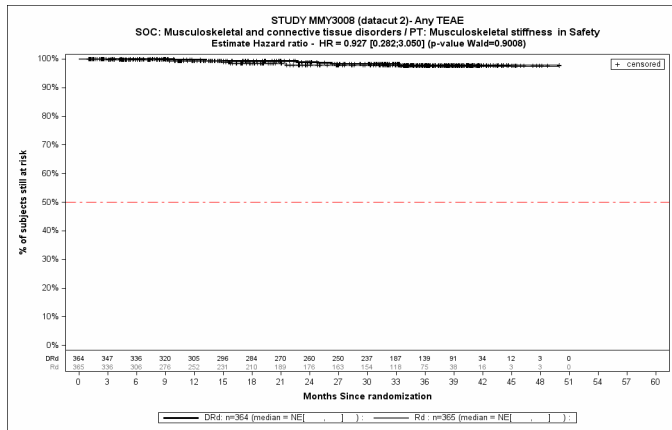
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Muskelspasmen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



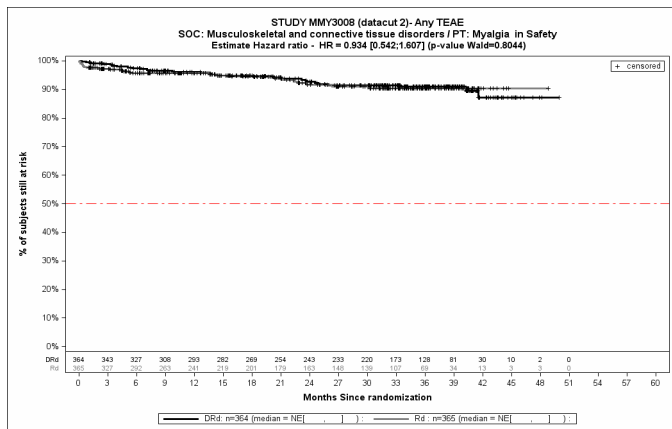
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Muskuläre Schwäche*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



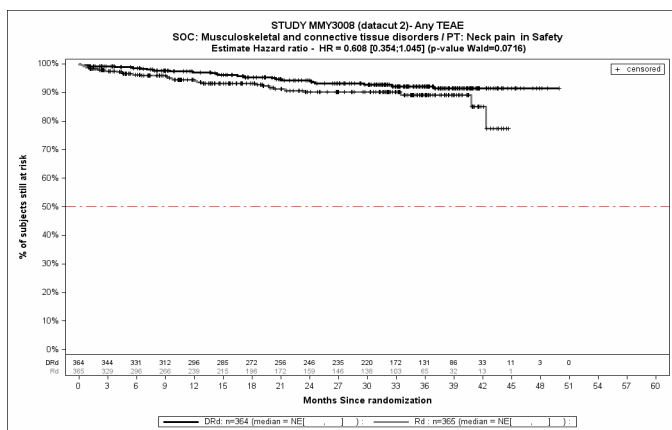
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



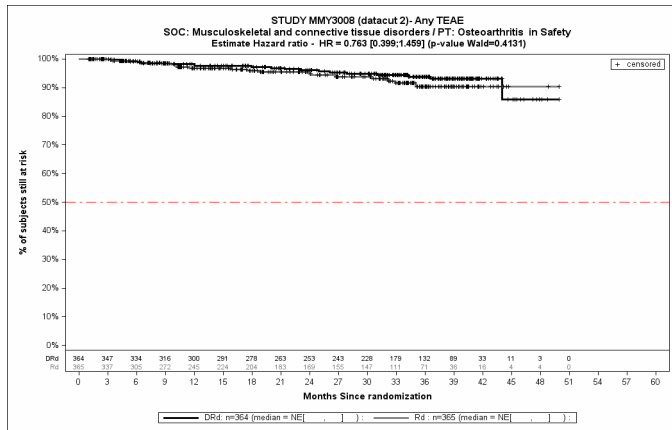
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Muskuloskelettale Steifigkeit*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



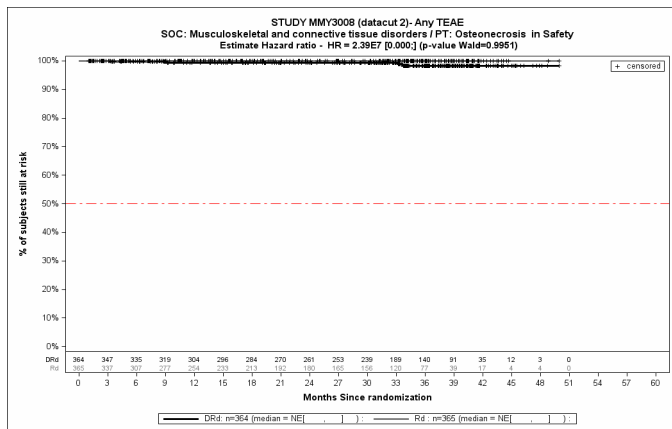
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Myalgie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



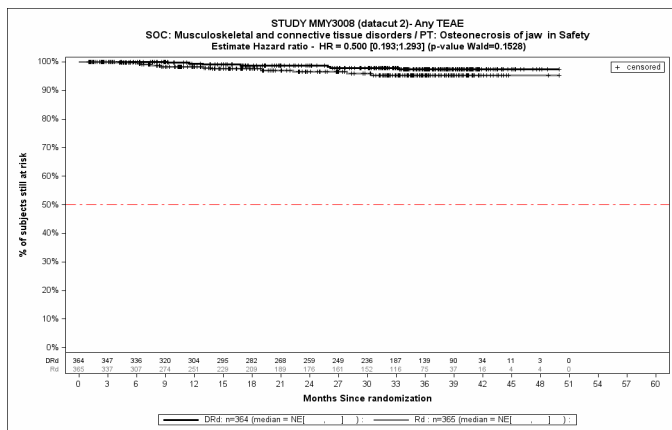
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nackenschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



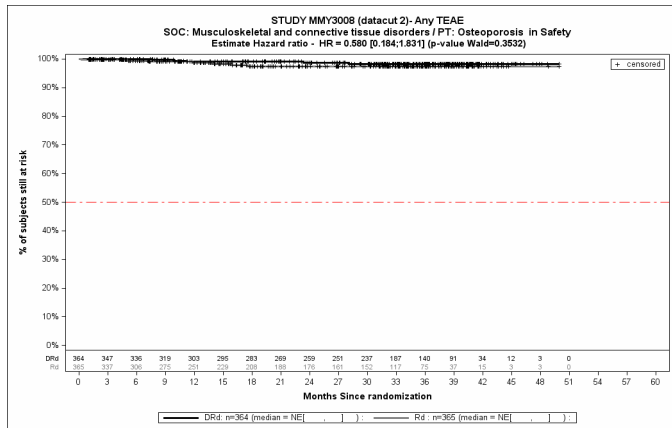
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Osteoarthritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



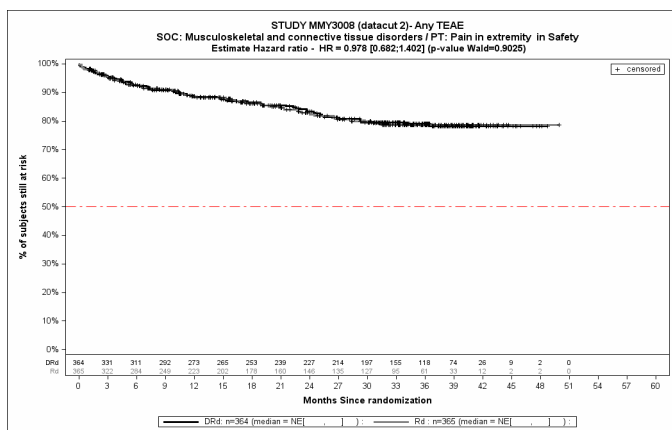
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Osteonekrose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



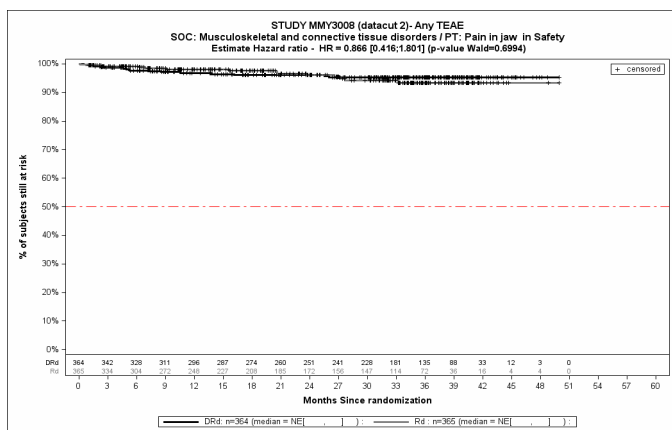
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Osteonekrose des Kiefers, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



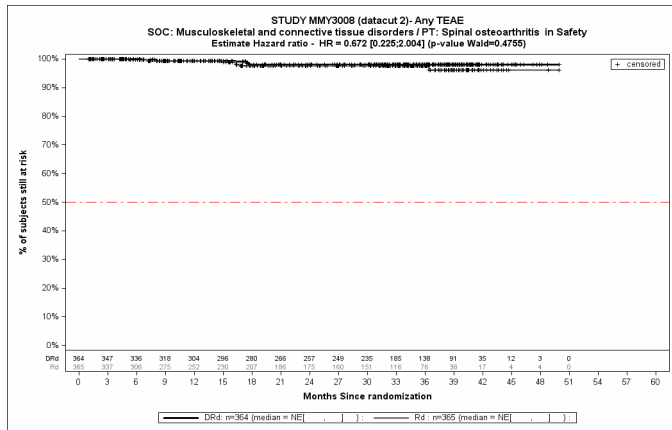
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Osteoporose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



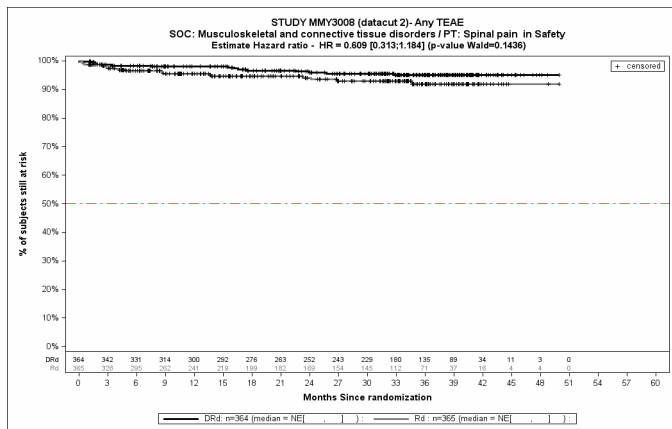
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



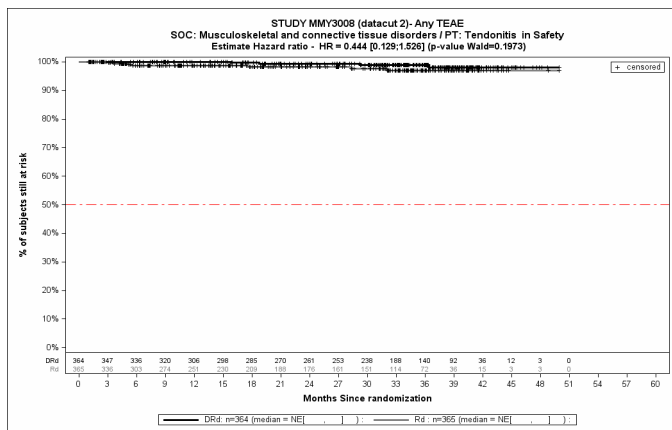
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Kieferschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



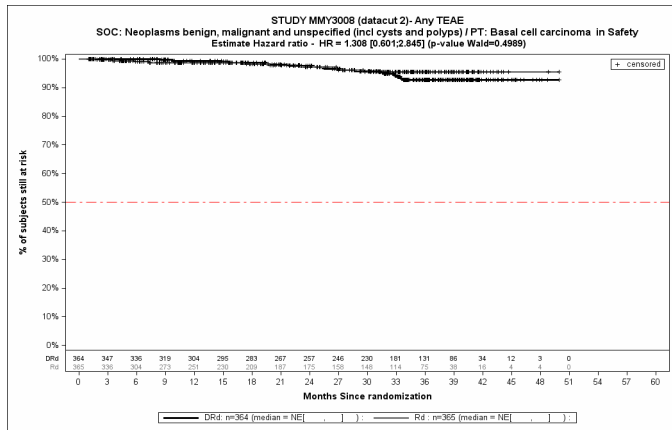
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Osteoarthritis der Wirbelsäule, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



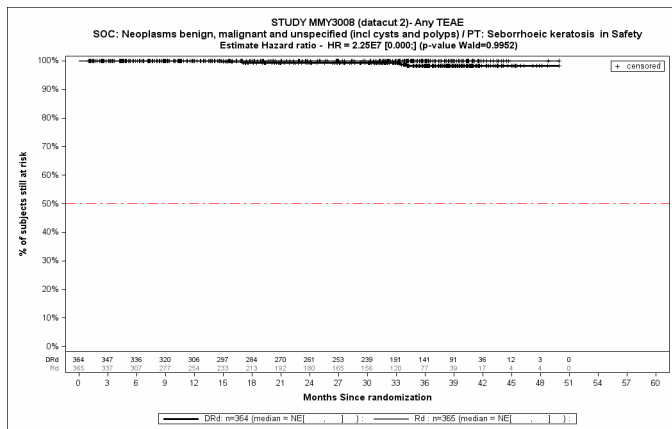
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Wirbelsäulenschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



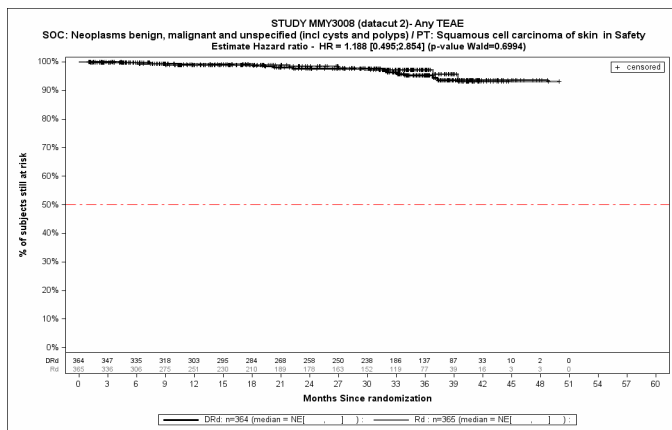
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tendonitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



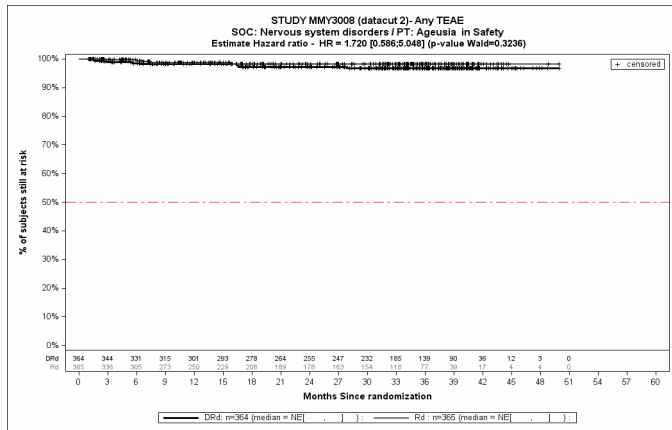
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



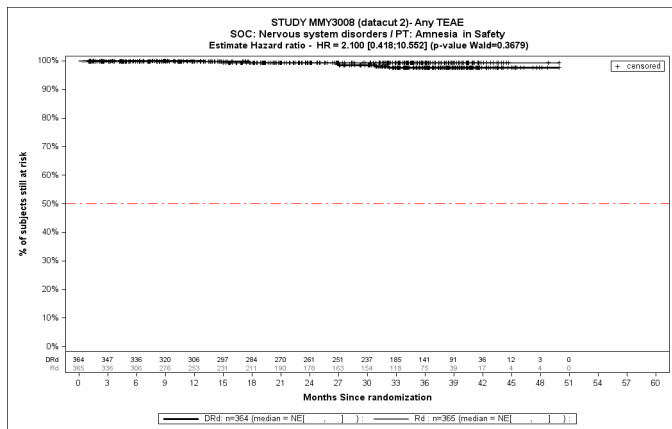
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Seborrhoische Keratose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



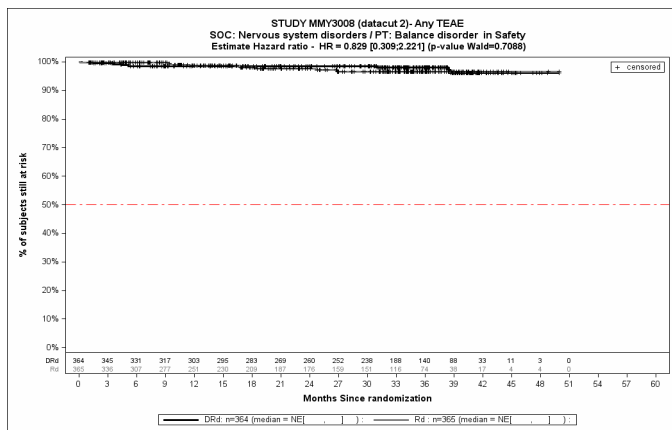
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



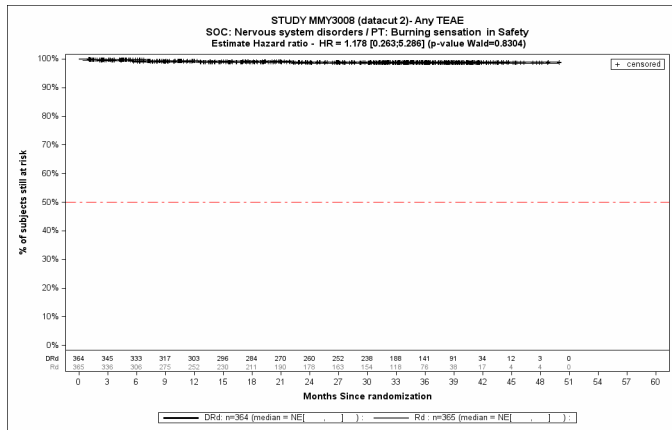
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ageusie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



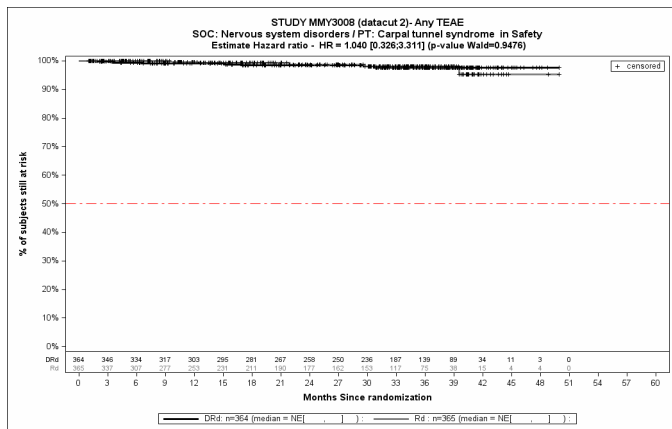
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Amnesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



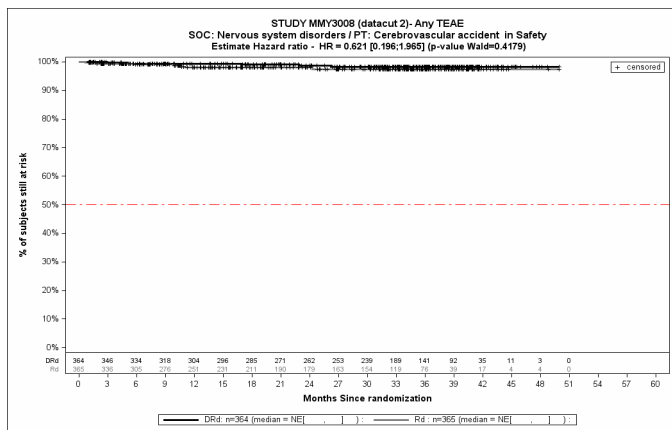
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gleichgewichtsstörung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



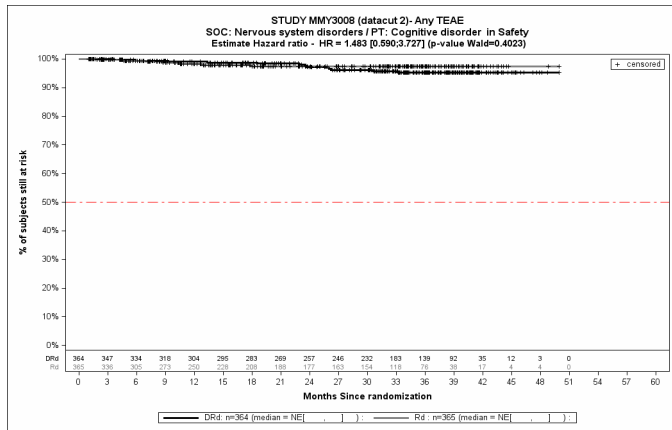
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Brennen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



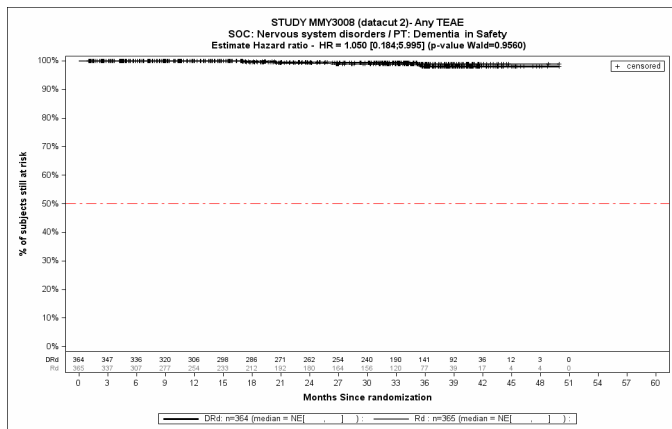
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Karpaltunnelsyndrom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



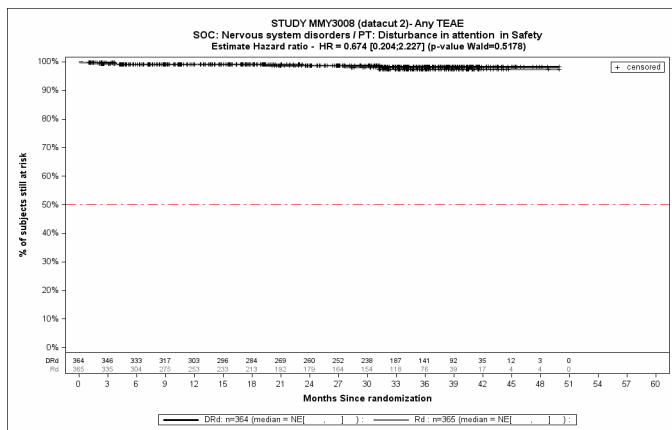
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Apoplektischer Insult, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



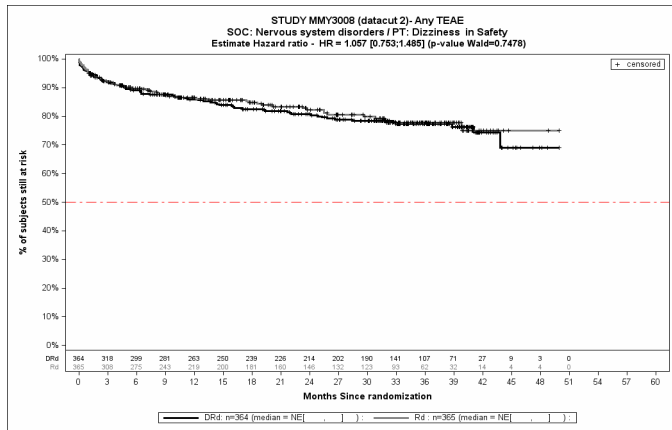
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kognitive Störung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



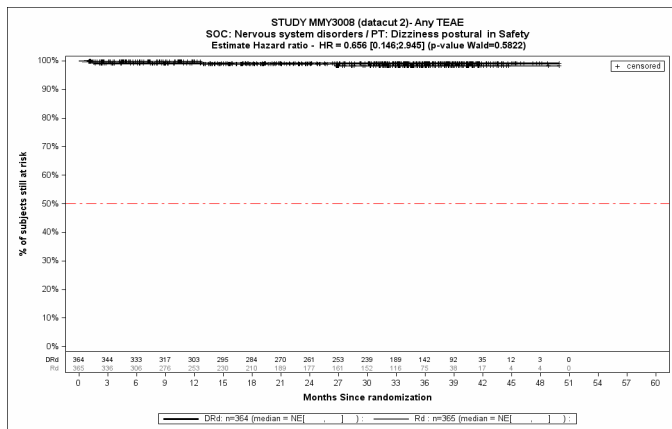
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Demenz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



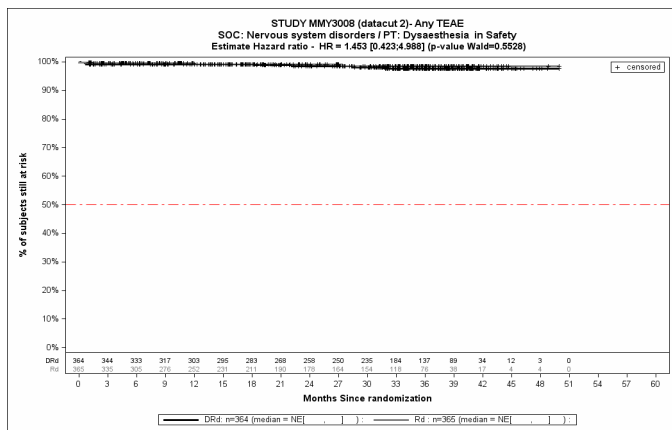
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Aufmerksamkeitsstörungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



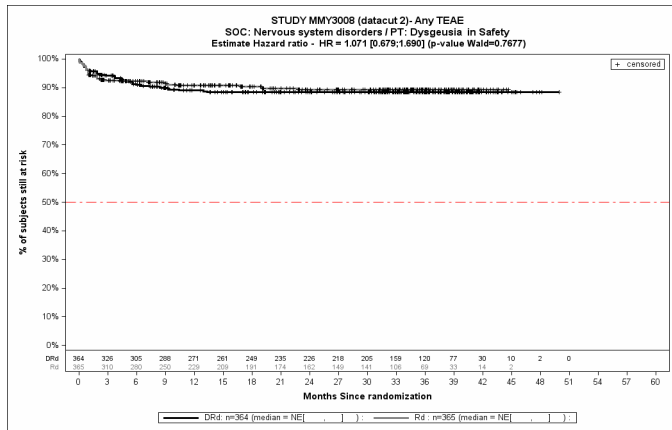
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



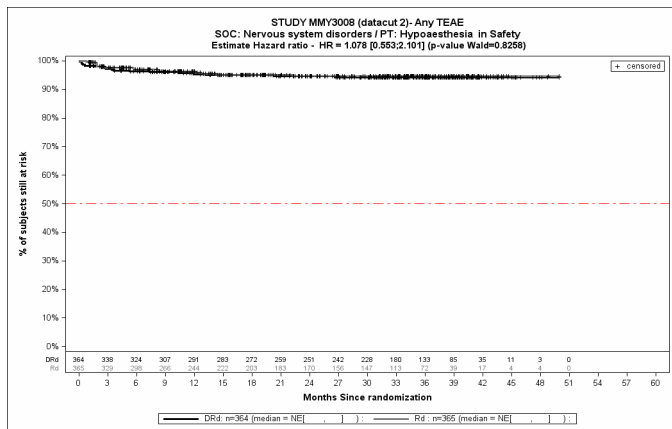
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schwindel orthostatisch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



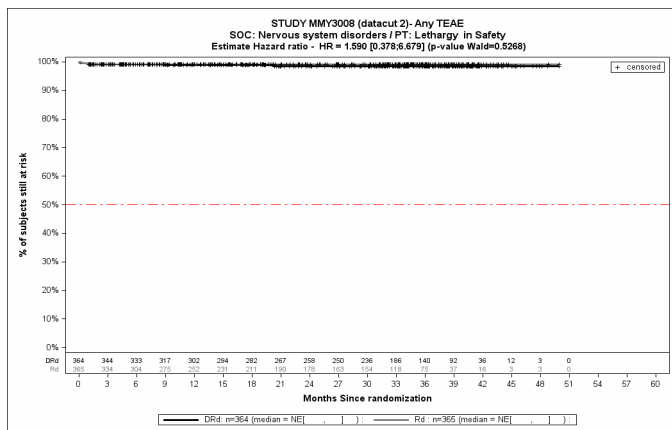
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dysästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



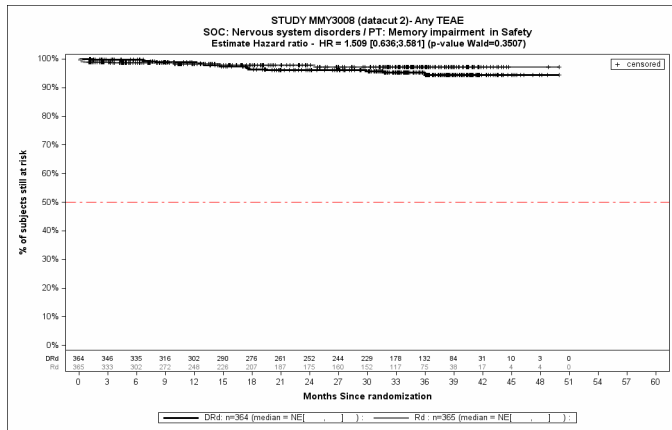
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Geschmacksstörung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



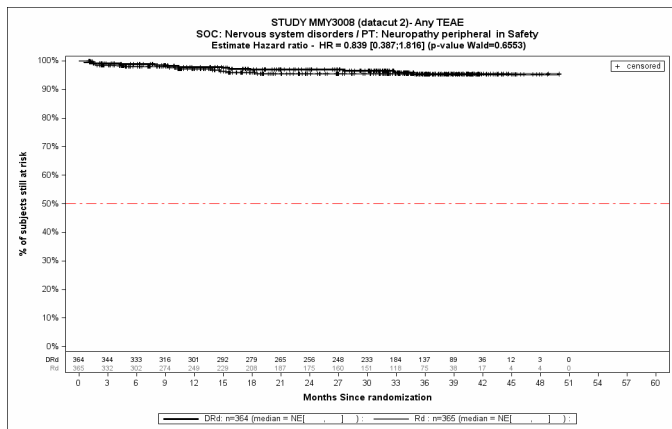
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



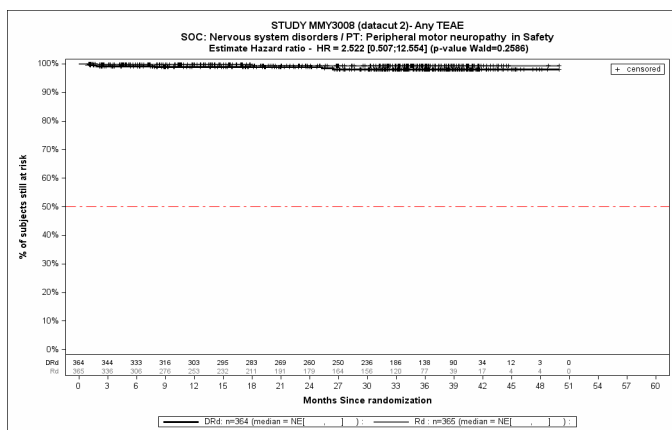
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Lethargie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



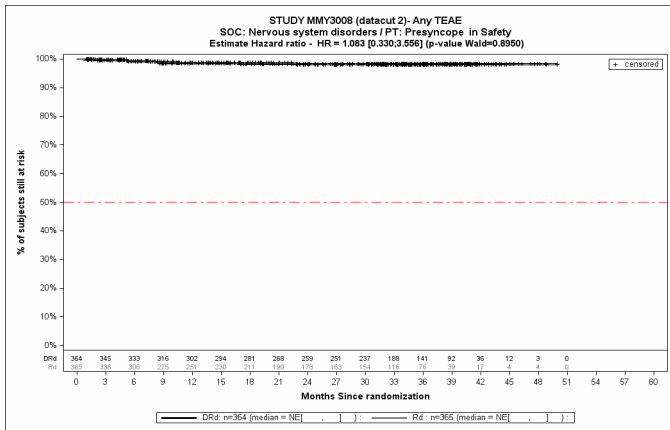
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



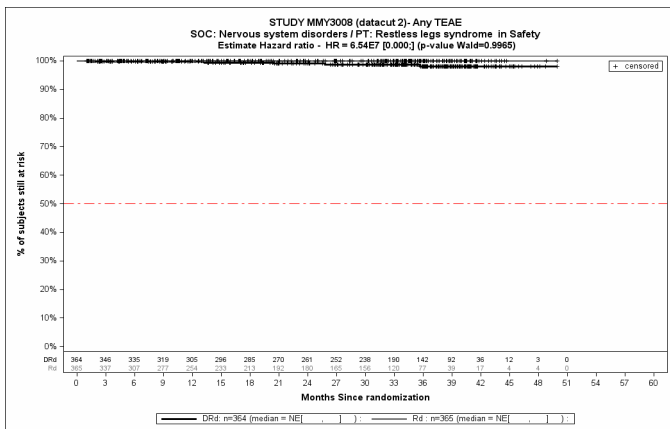
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere Neuropathie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



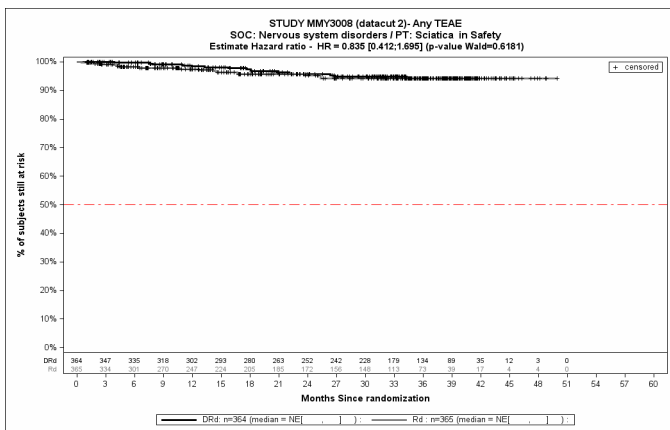
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere motorische Neuropathie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



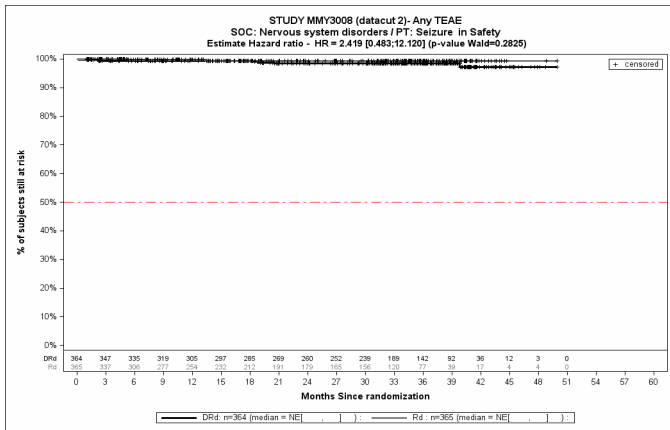
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Präsynkope*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



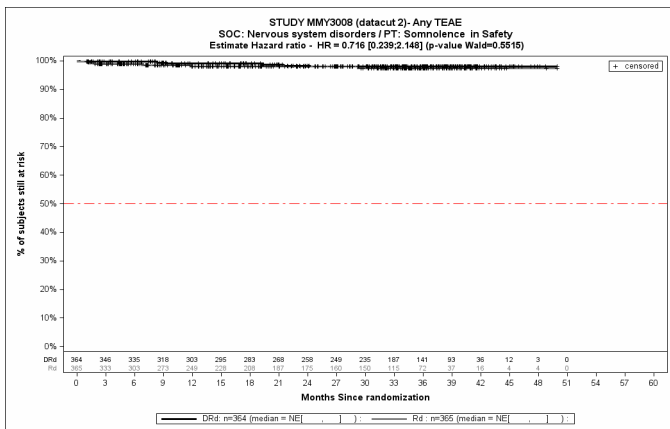
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Syndrom der ruhelosen Beine*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



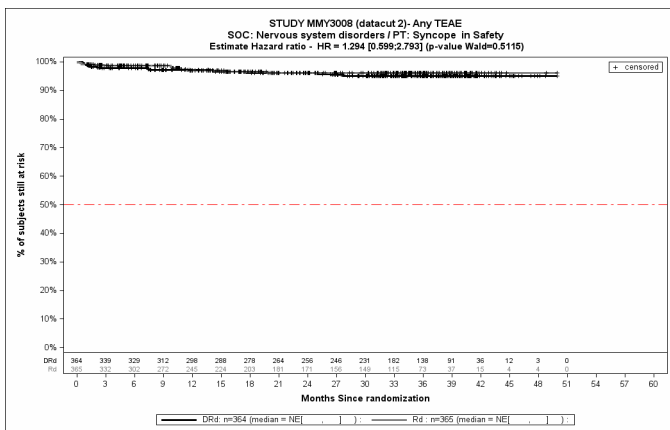
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ischialgie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



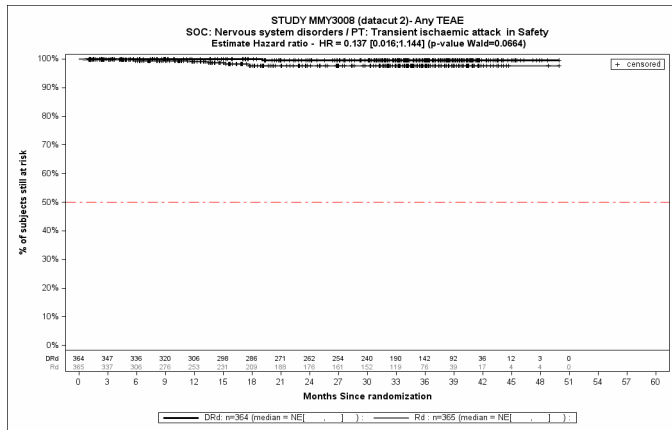
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Krampfanfall*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



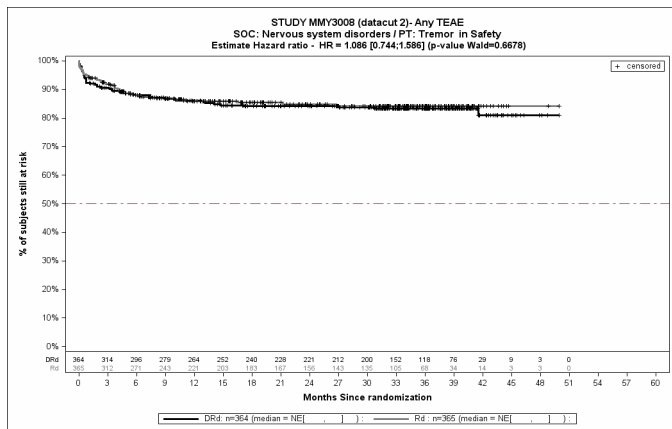
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Somnolenz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



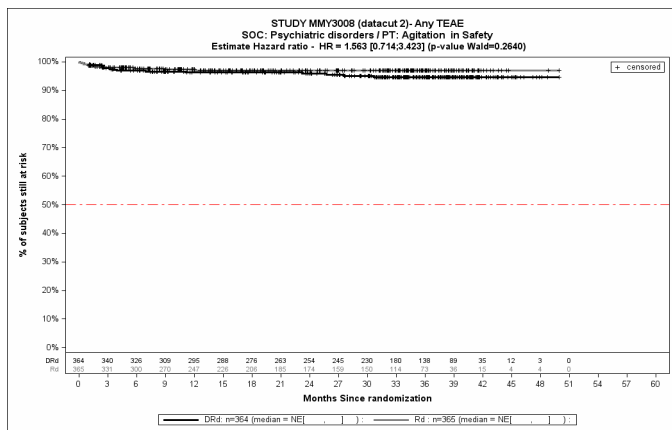
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Synkope*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



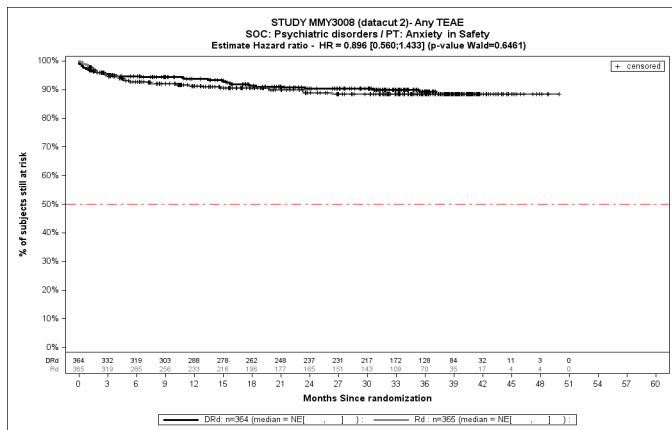
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Transitorische ischämische Attacke, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



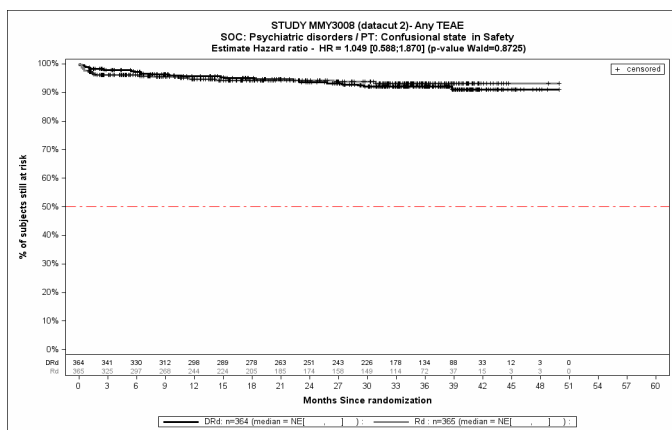
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tremor, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



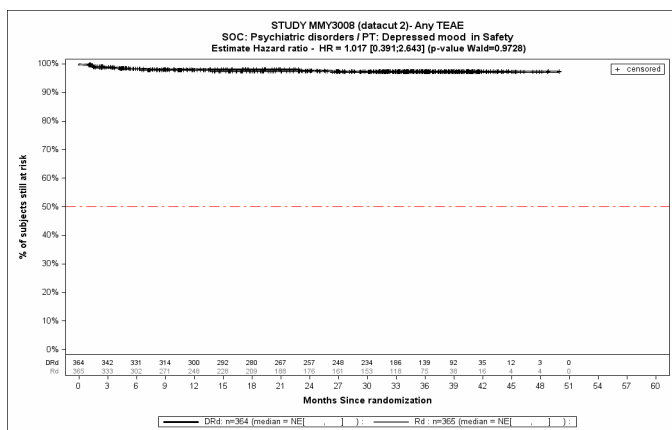
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Agitiertheit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



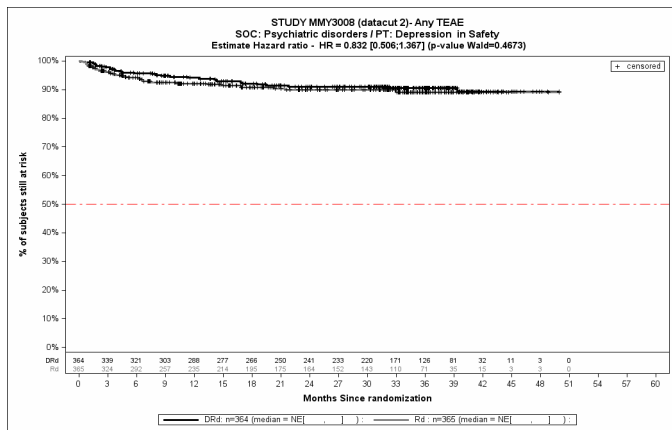
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Angst, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



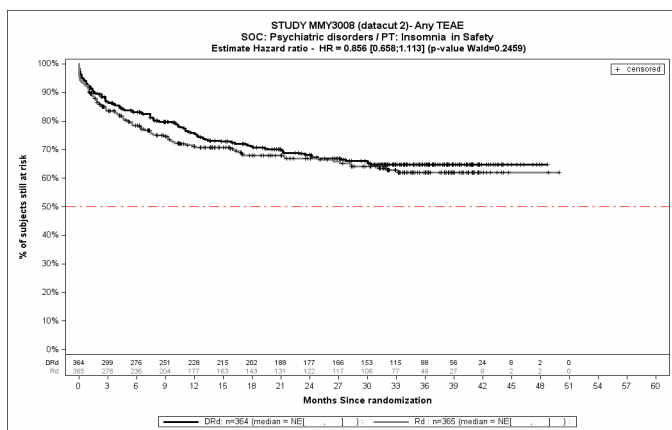
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Verwirrheitszustand, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



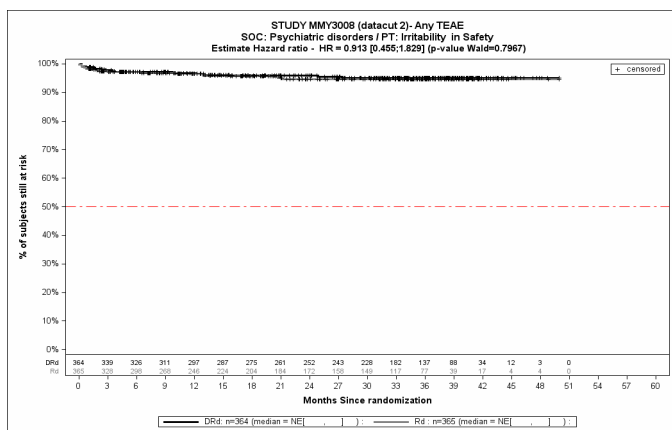
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Depressive Verstimmung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



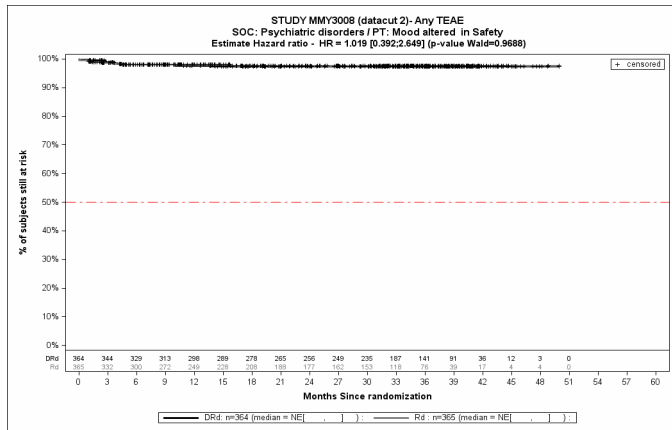
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Depression*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



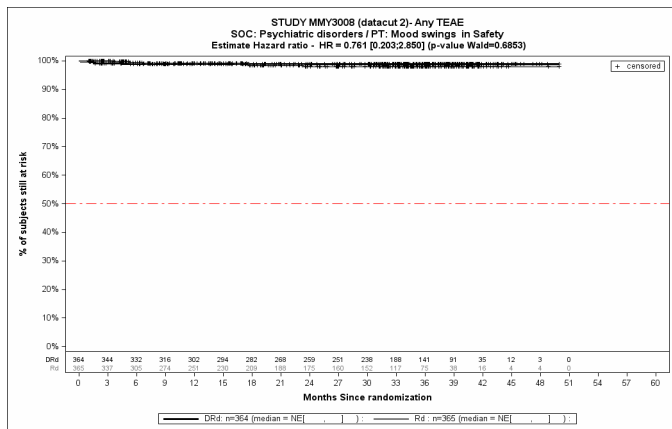
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



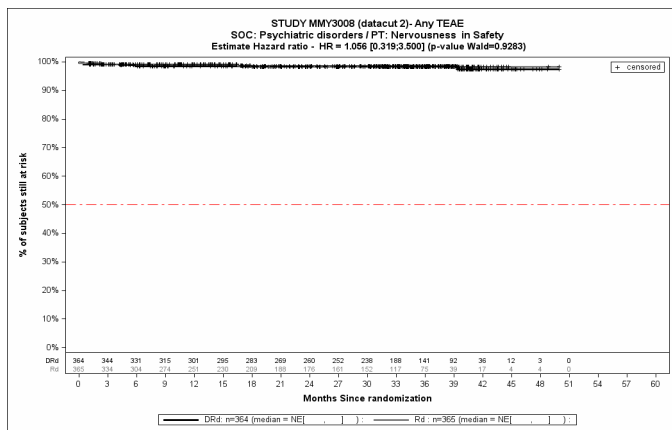
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Reizbarkeit*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



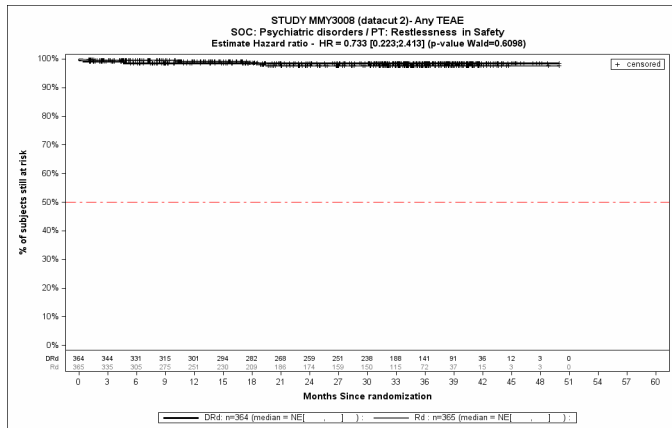
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Stimmungsänderung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



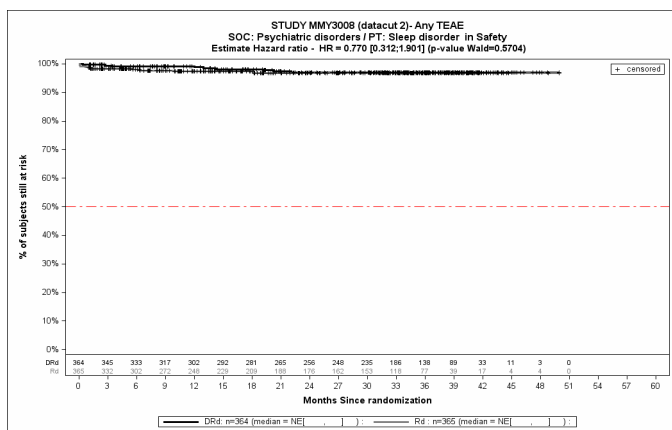
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Stimmungsschwankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



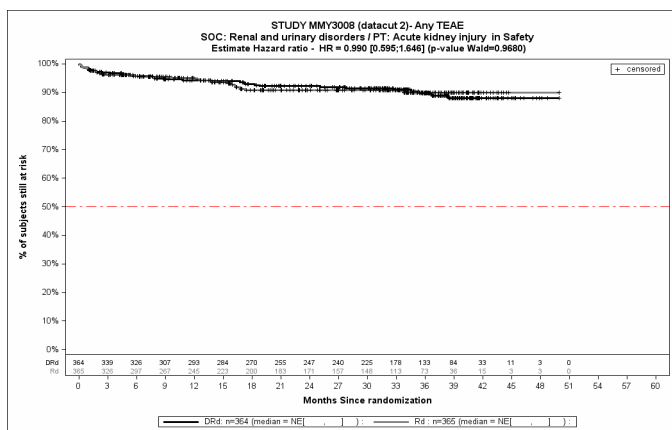
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nervosität, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



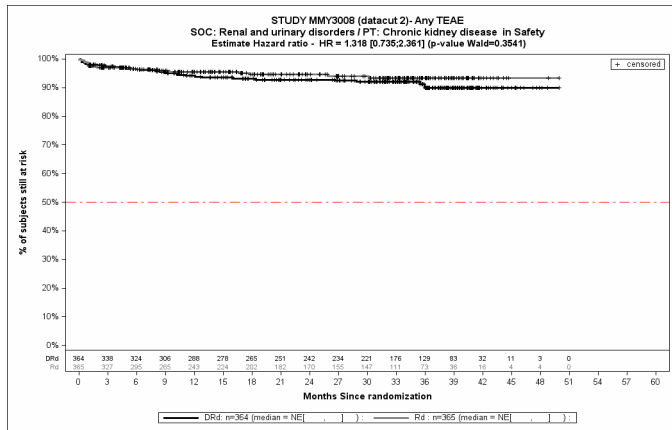
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Unruhe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



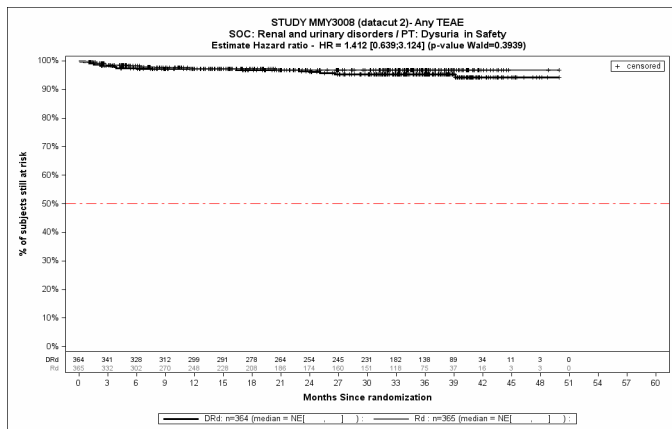
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schlafstörung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



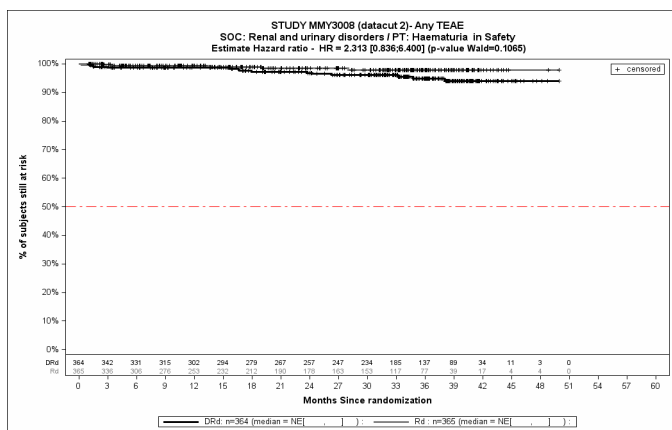
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



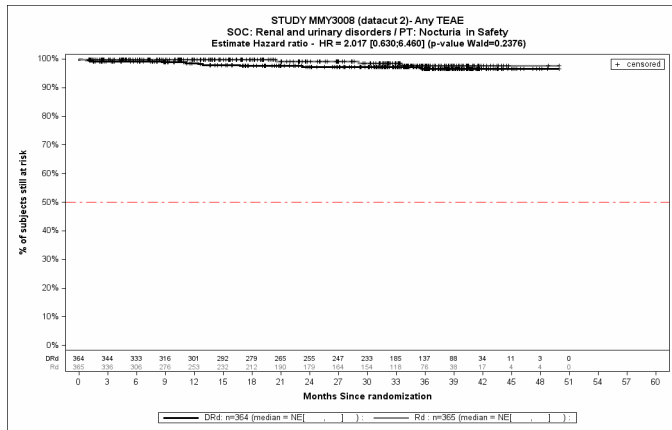
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



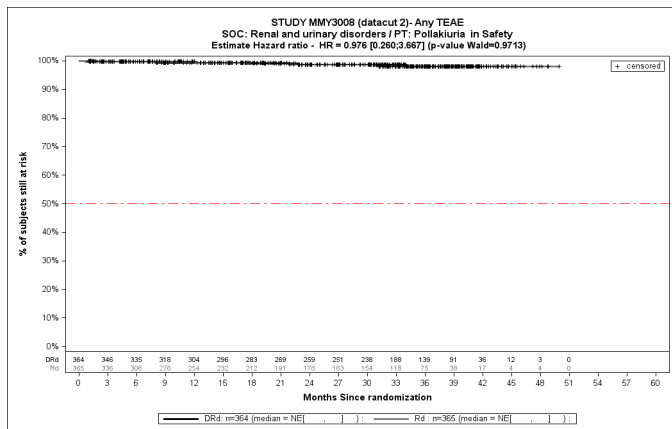
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dysurie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



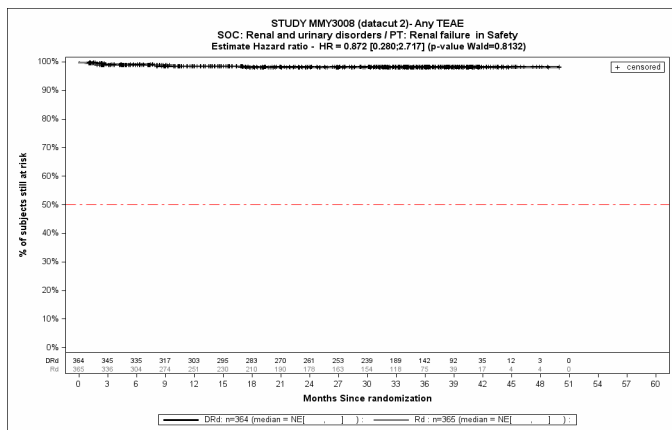
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hämaturie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



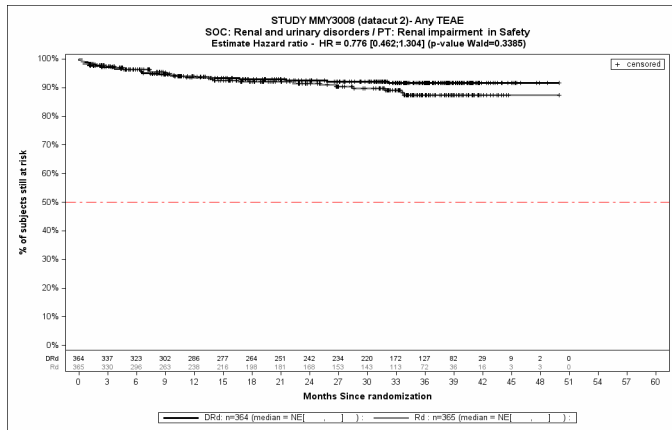
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nykturie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



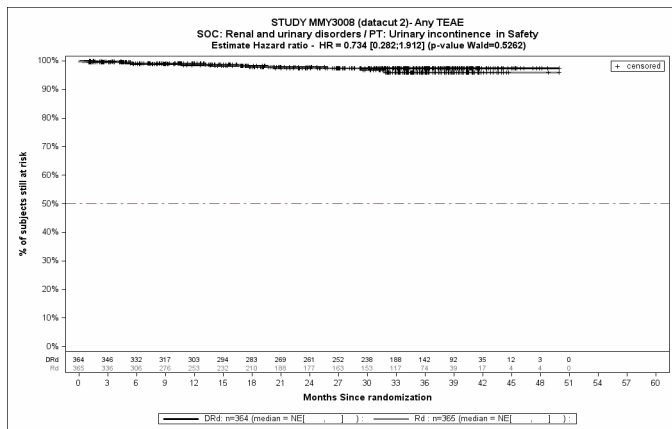
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pollakisurie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



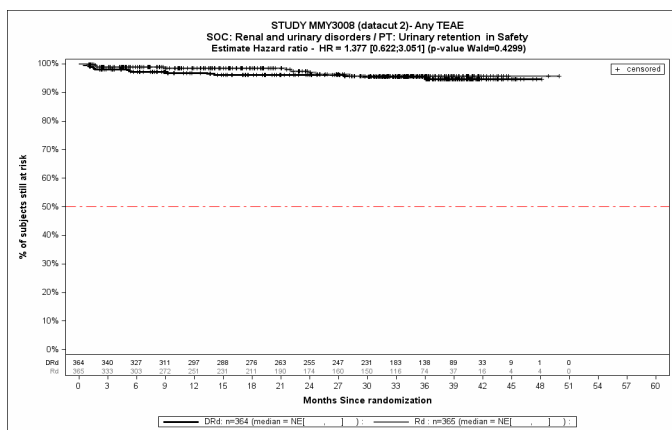
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



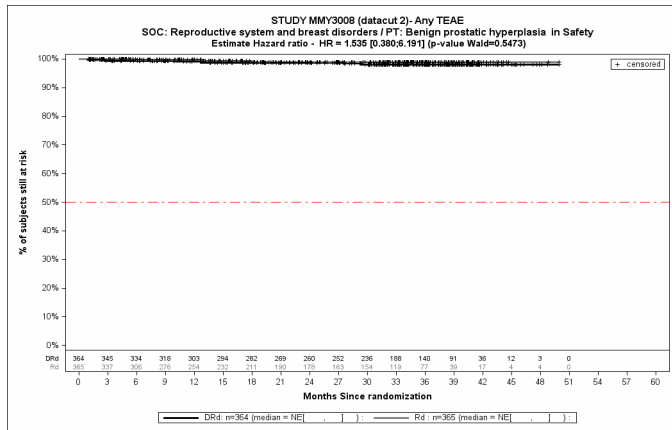
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



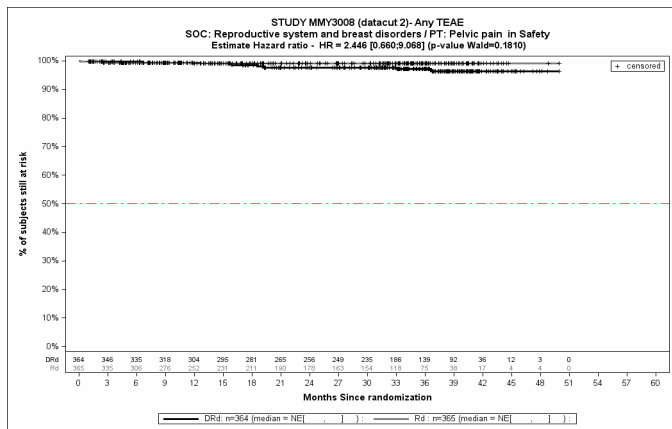
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



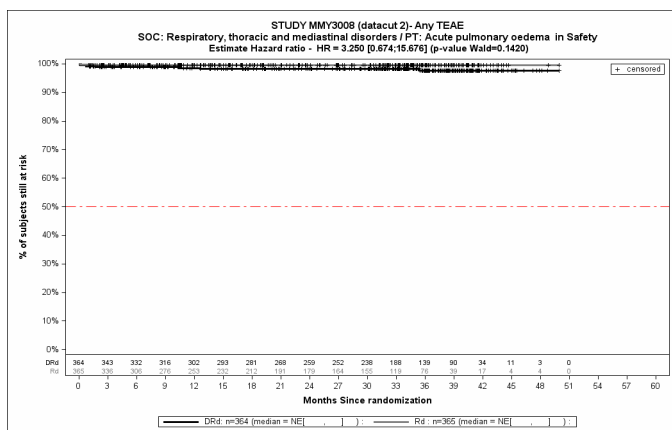
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Harnretention, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



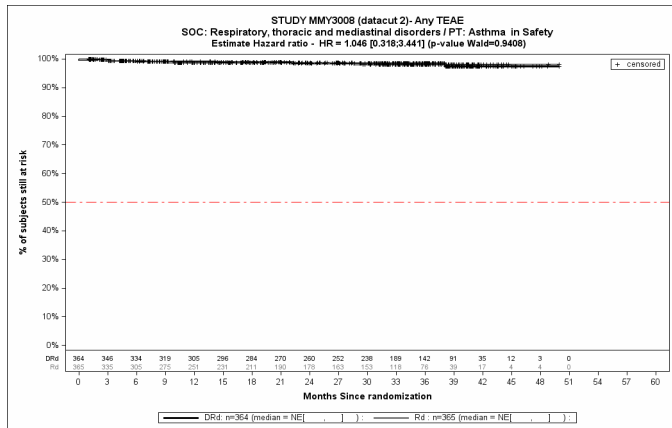
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gutartige Prostatahyperplasie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



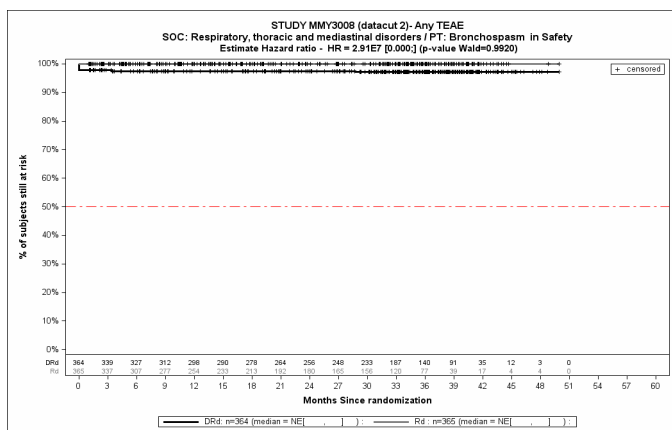
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Beckenschmerz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



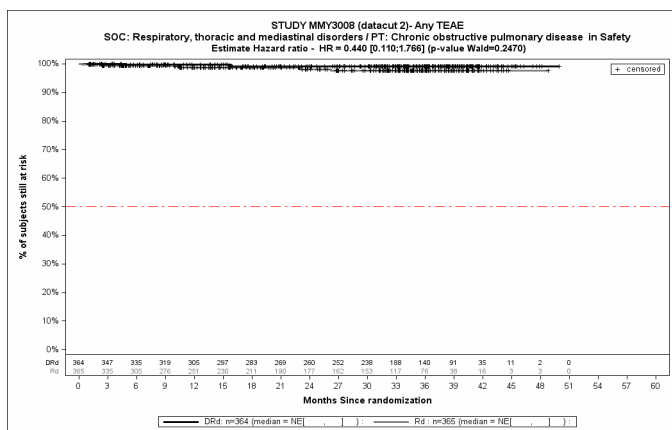
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Akutes Lungenödem*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



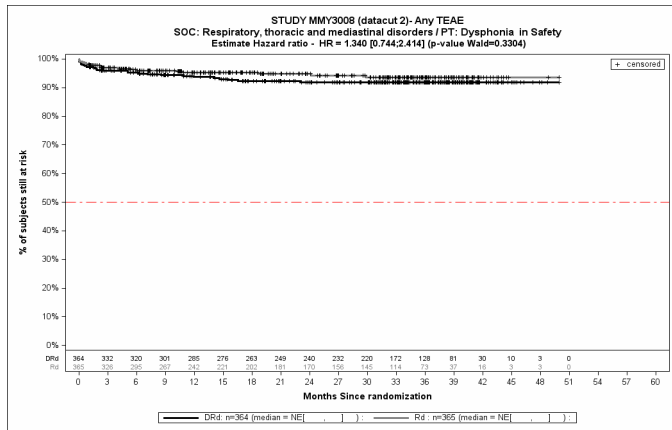
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Asthma, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



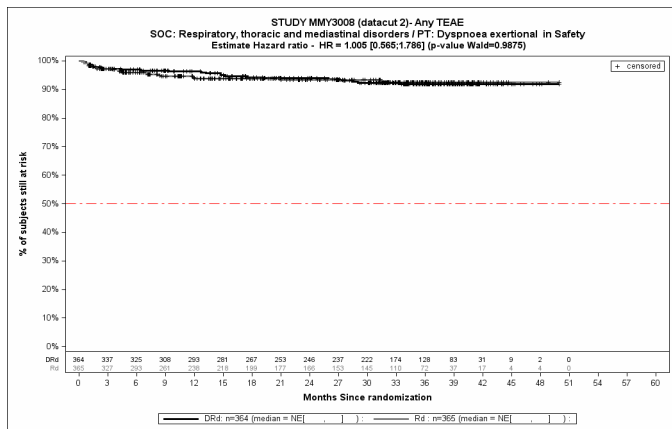
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bronchospasmus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



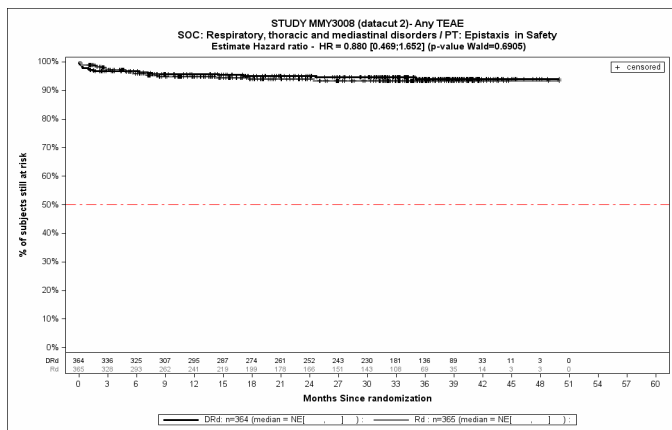
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



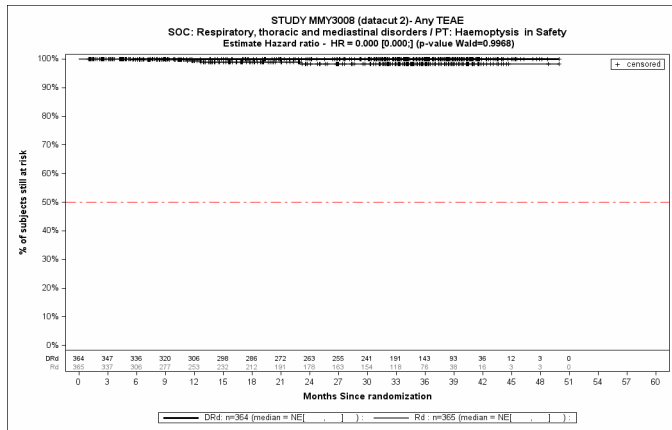
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dysphonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



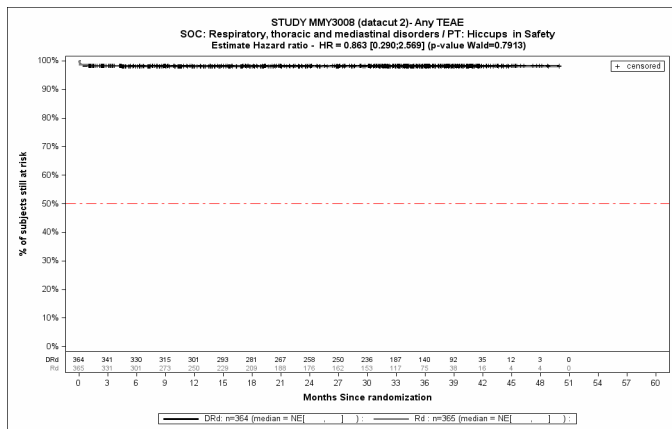
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Belastungsdyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



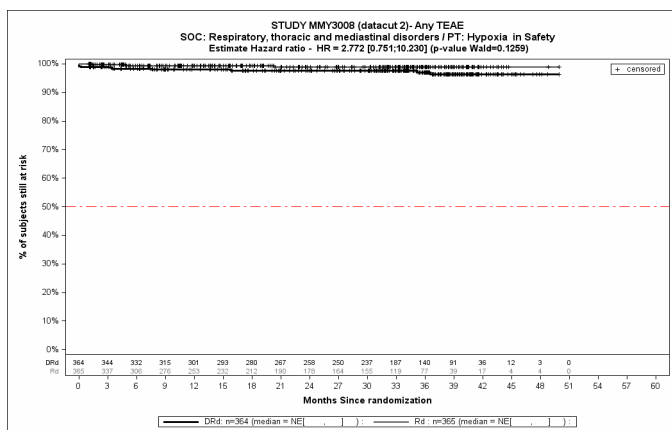
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Epistaxis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



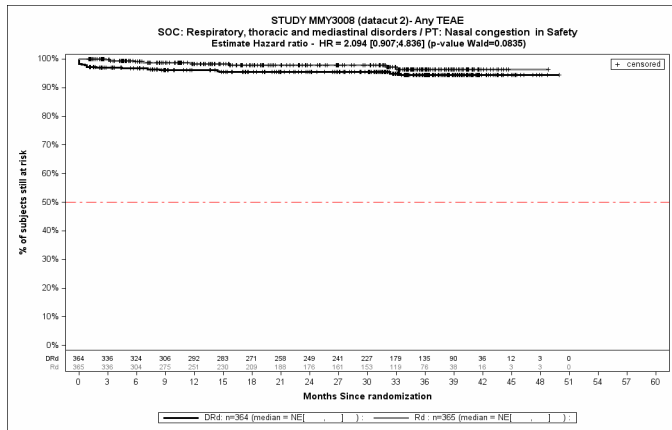
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hämoptoe*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



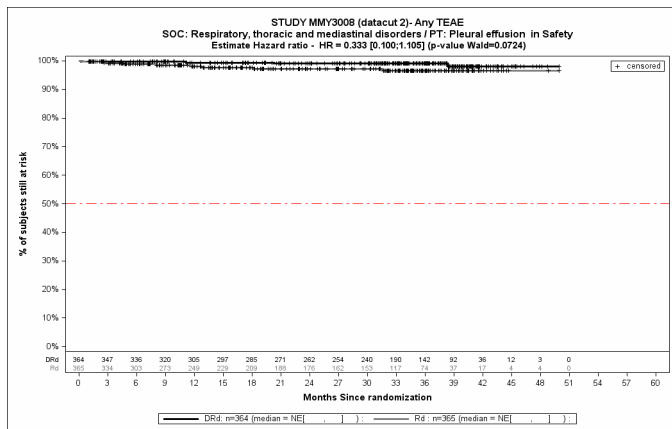
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schluckauf*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



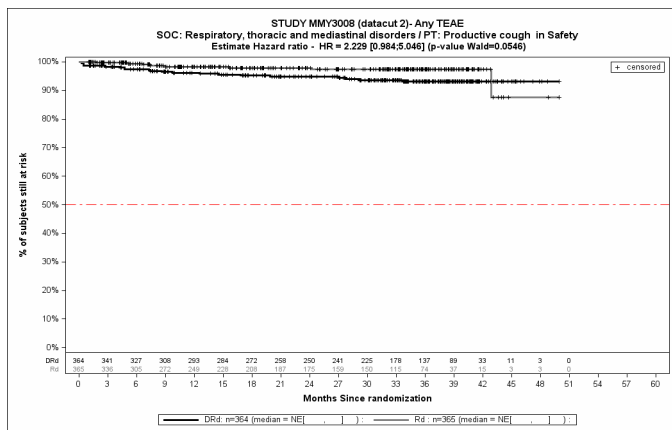
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypoxie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



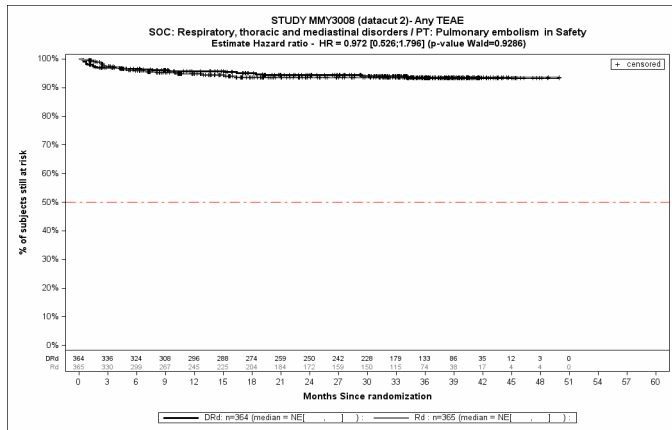
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



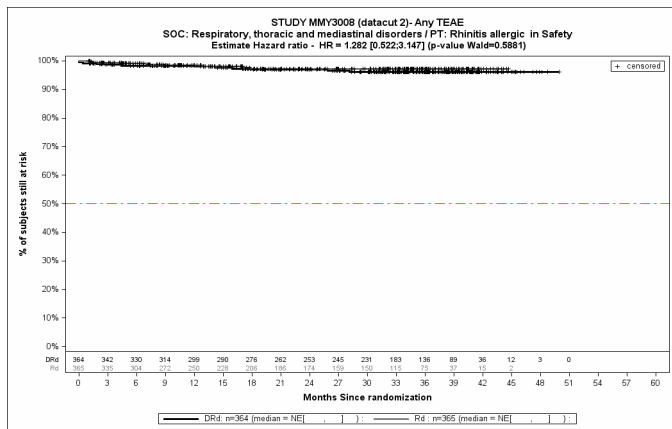
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pleuraerguss, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



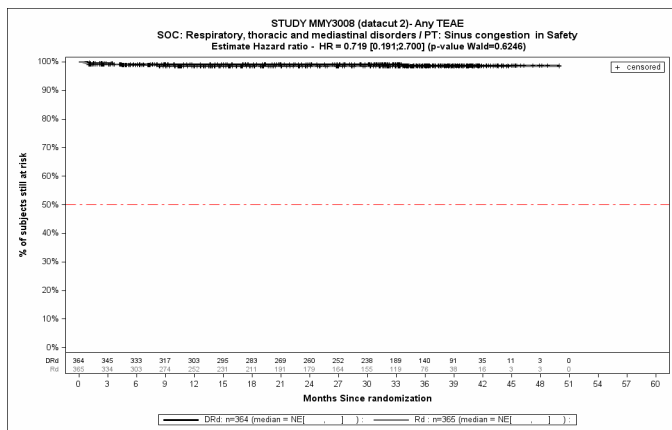
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Husten mit Auswurf, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



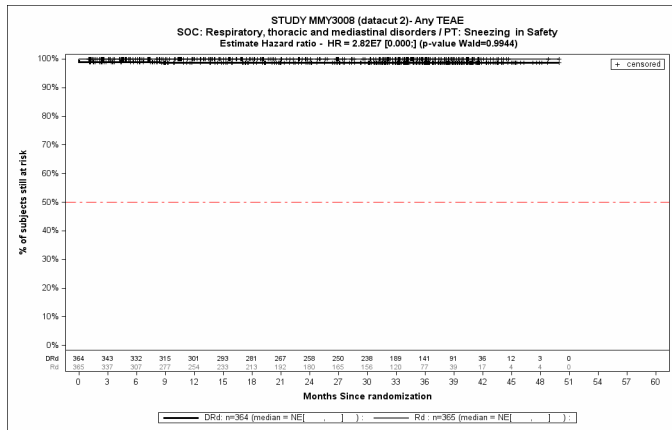
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



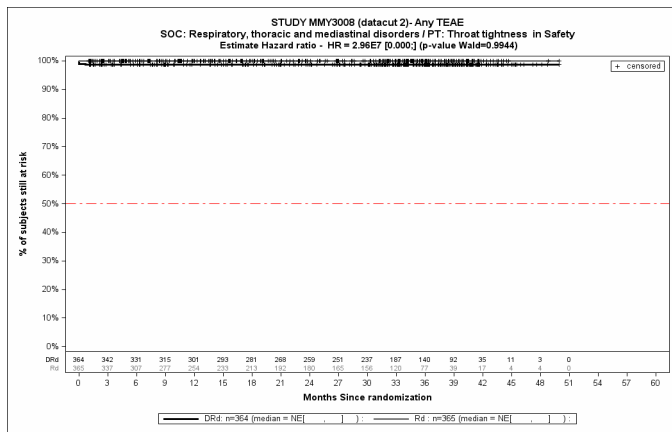
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Allergische Rhinitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



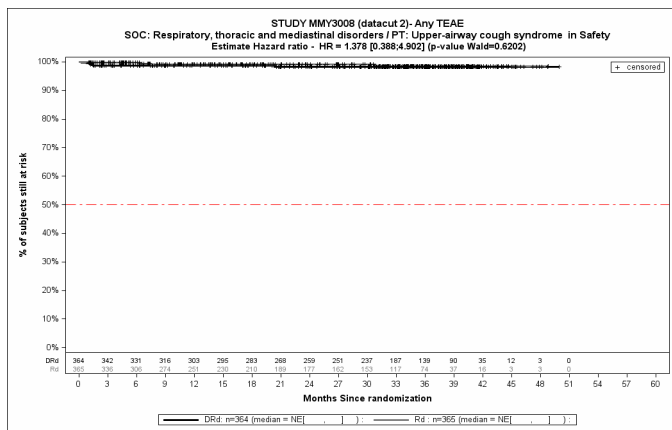
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sinus Sekretstauung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



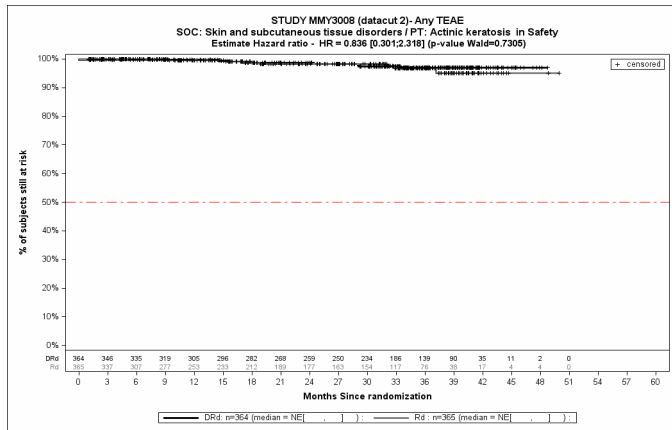
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Niesen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



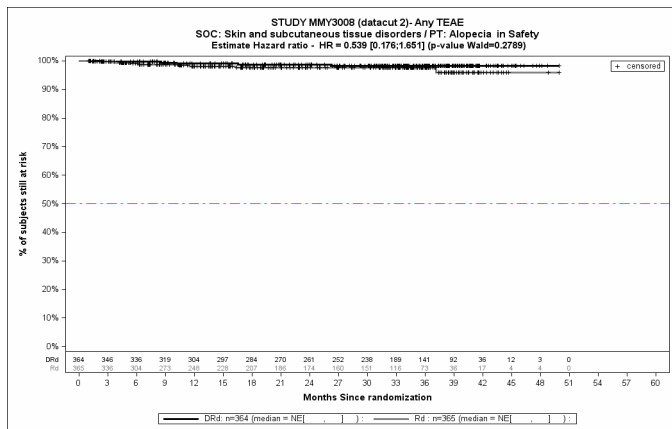
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Engegefühl des Halses, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



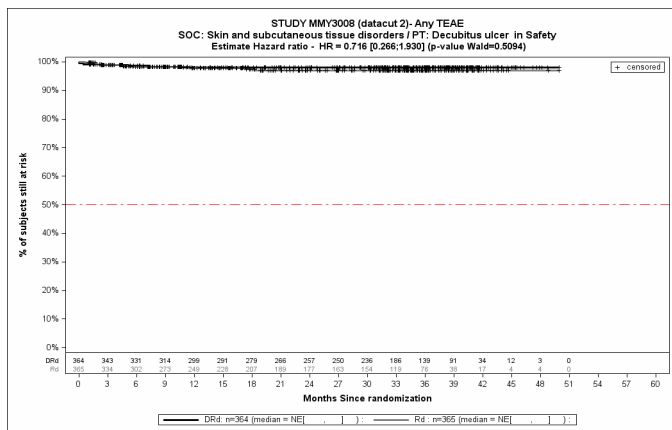
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



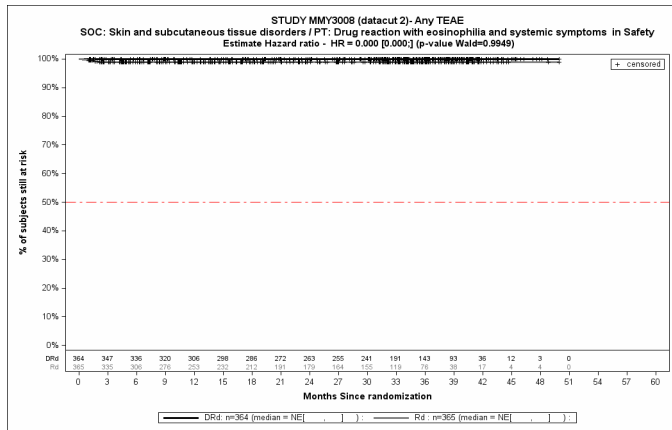
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Keratosis actinica, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



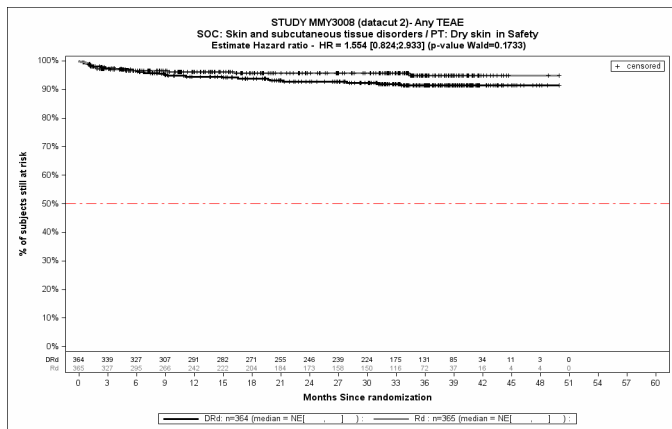
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Alopezie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



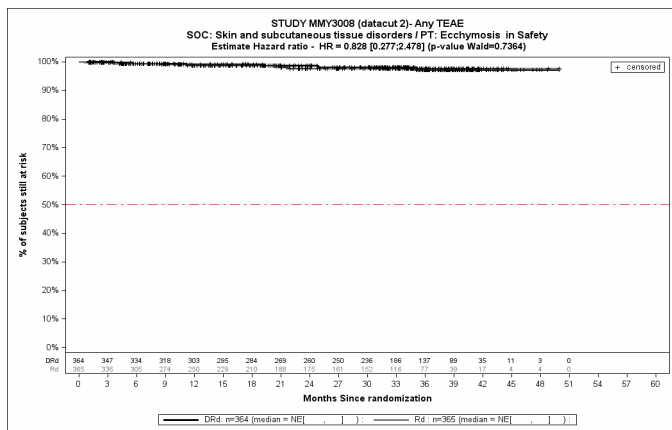
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dekubitalgeschwür, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



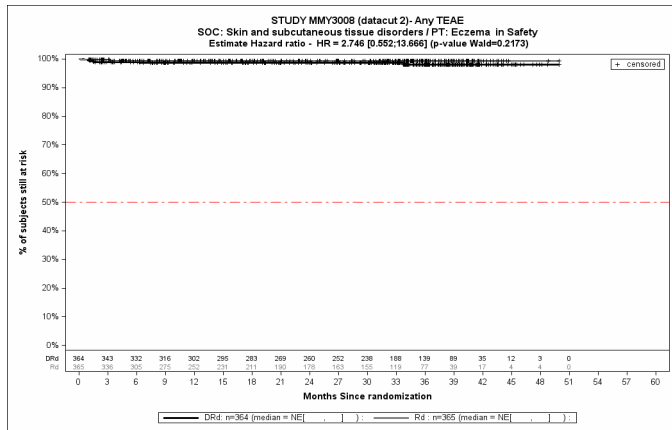
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



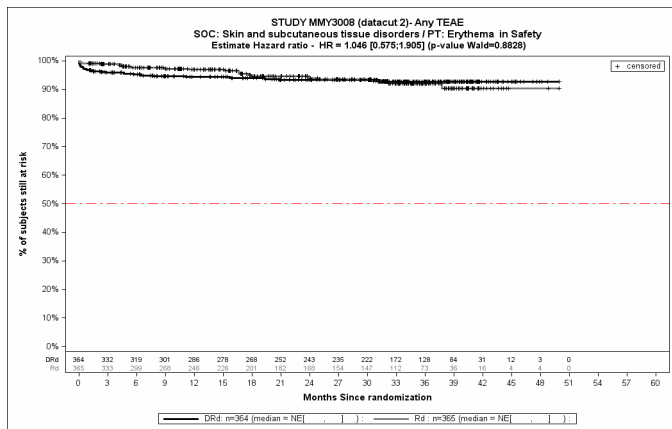
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Trockene Haut, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



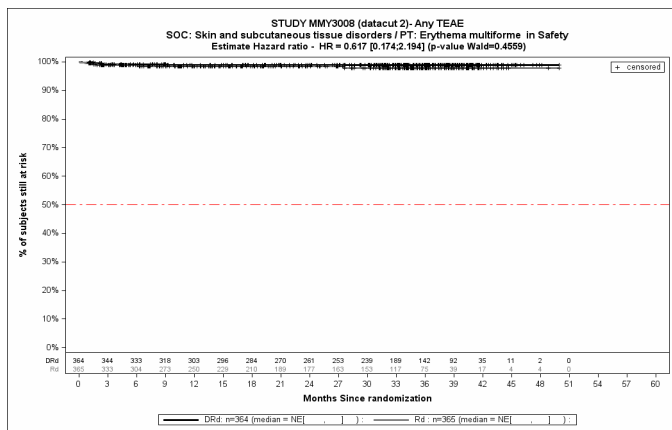
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ekchymose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



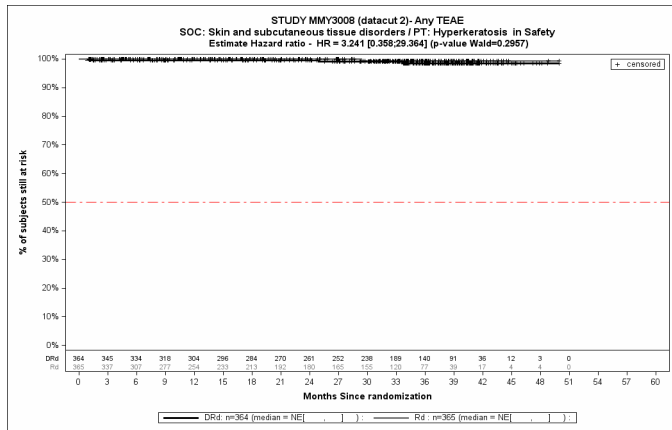
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Ekzem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



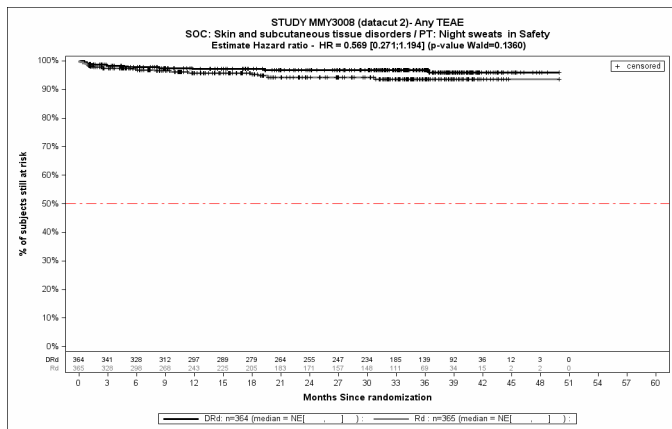
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erythem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



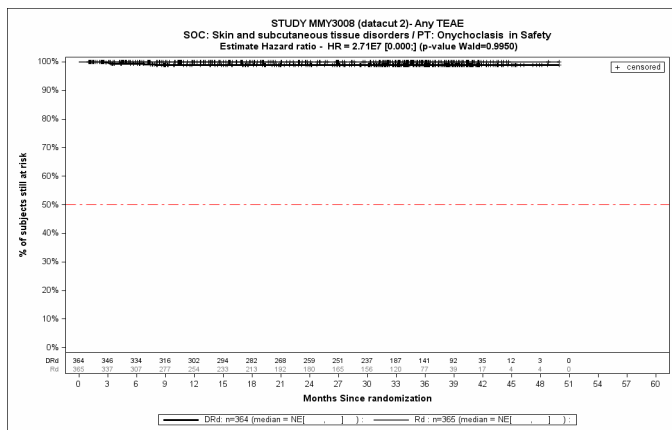
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erythema multiforme, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



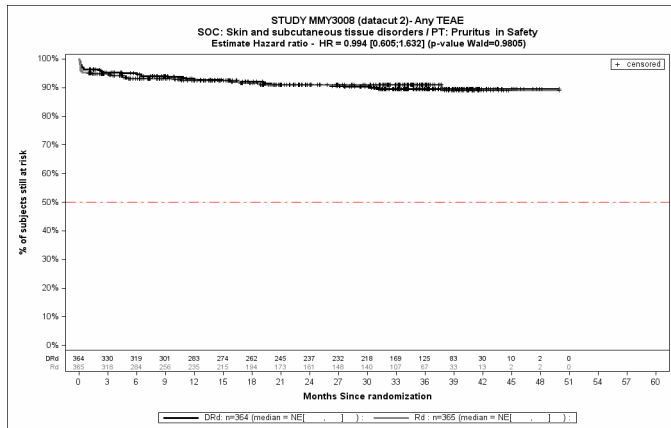
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperkeratose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



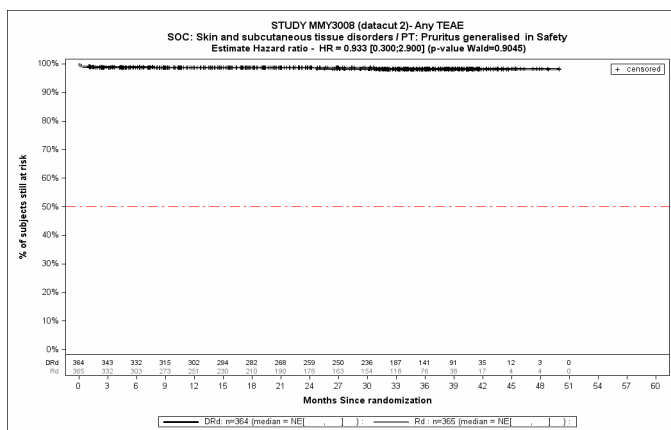
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nächtliche Schweißausbrüche, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



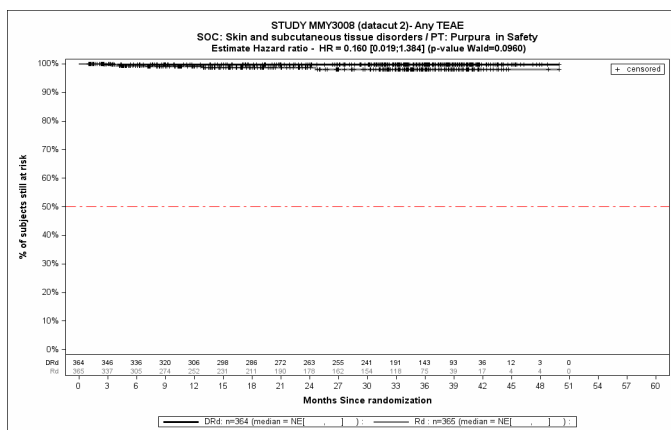
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Onychoklasie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



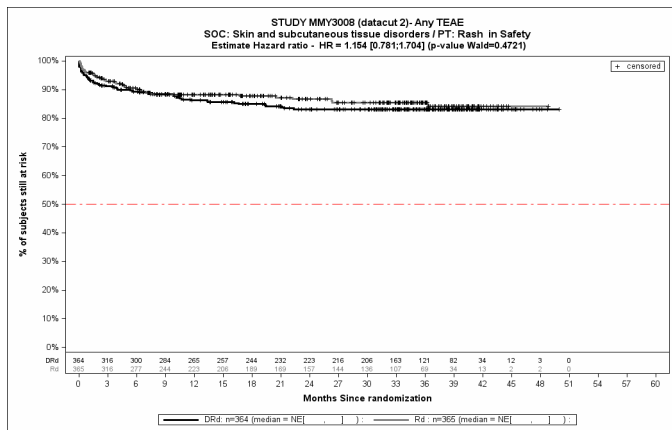
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pruritus*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



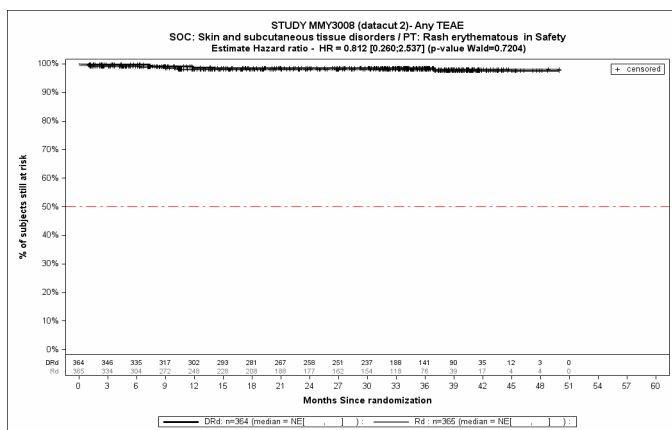
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pruritus generalisiert*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



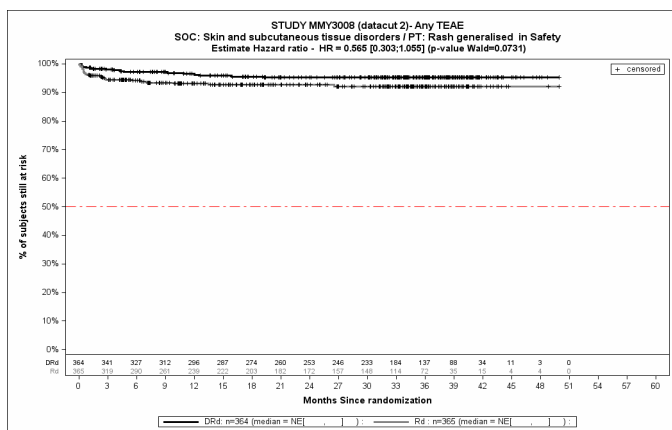
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Purpura*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



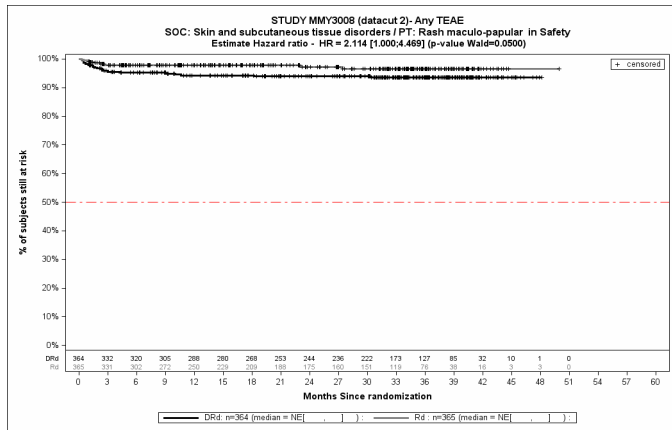
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ausschlag*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



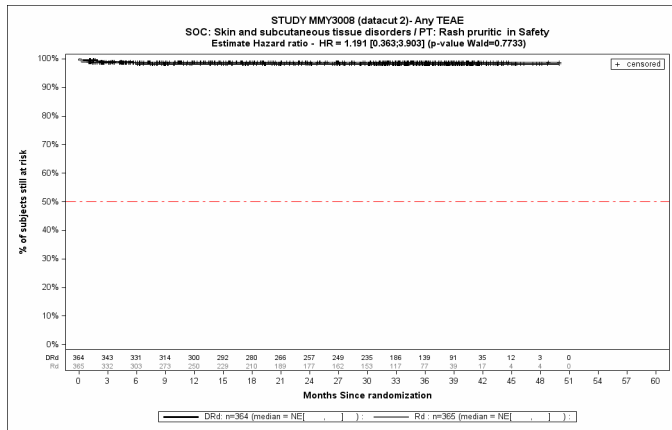
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Erythematöser Hautausschlag*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



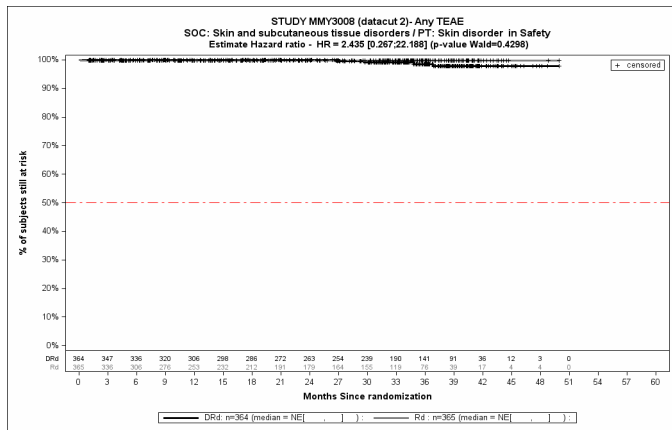
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ausschlag generalisiert*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



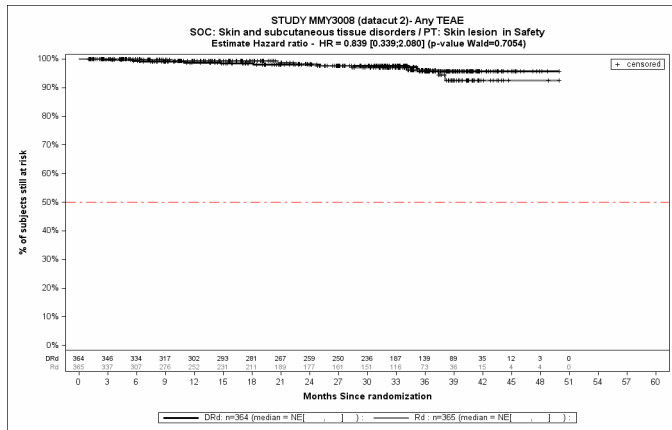
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



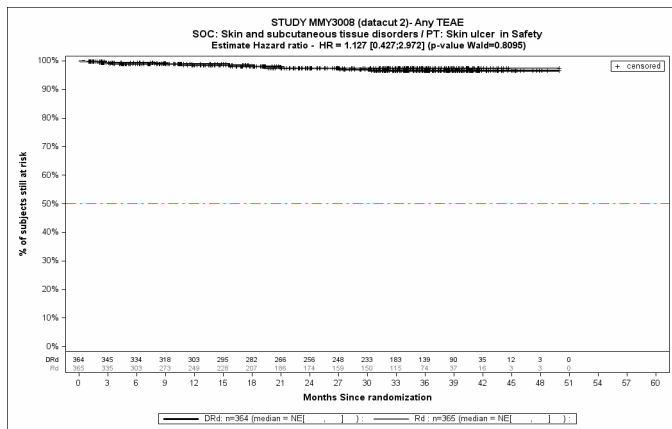
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Ausschlag mit Juckreiz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



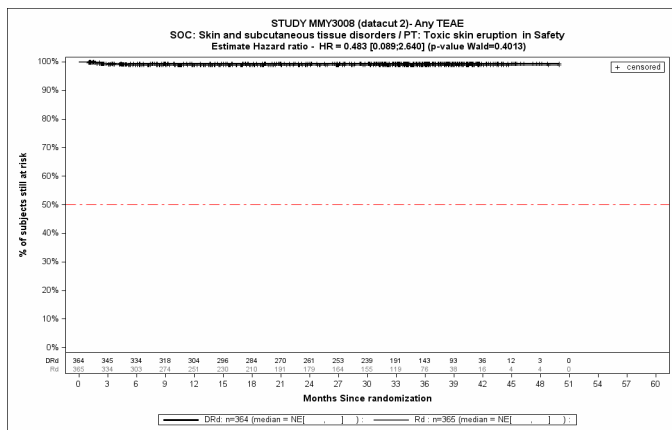
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Hauterkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



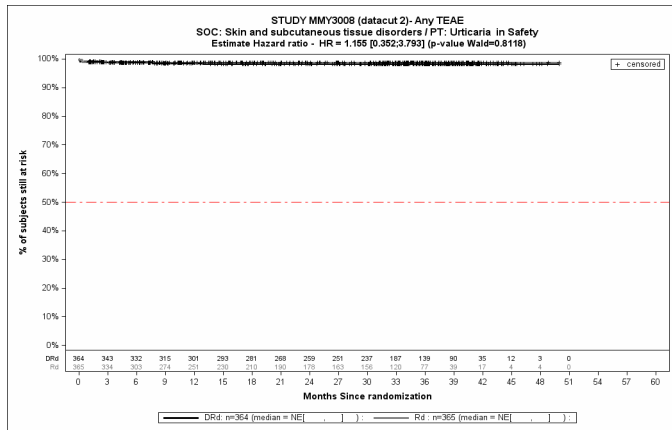
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hautläsion*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



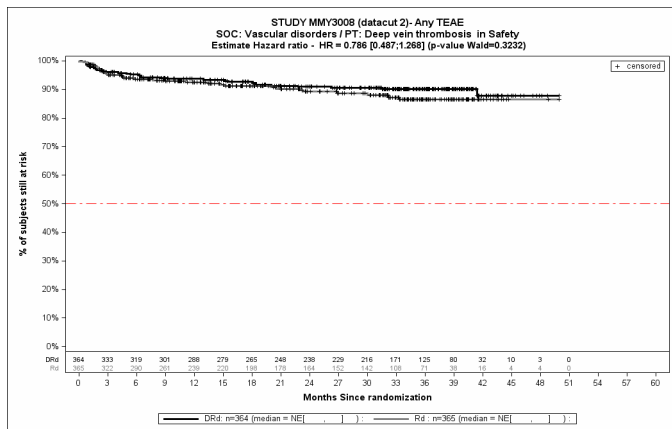
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hautulkus*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



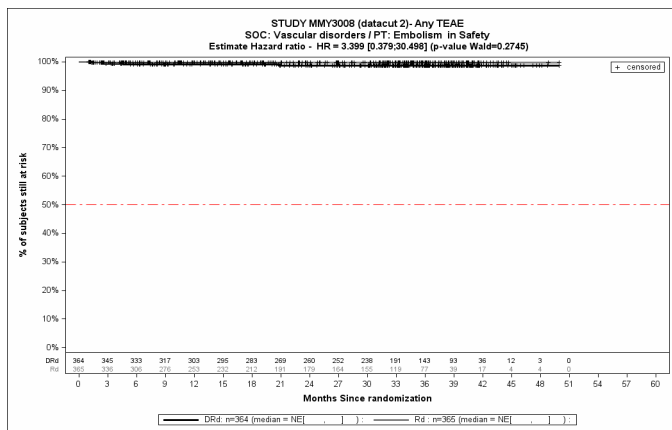
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Toxischer Hautausschlag*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



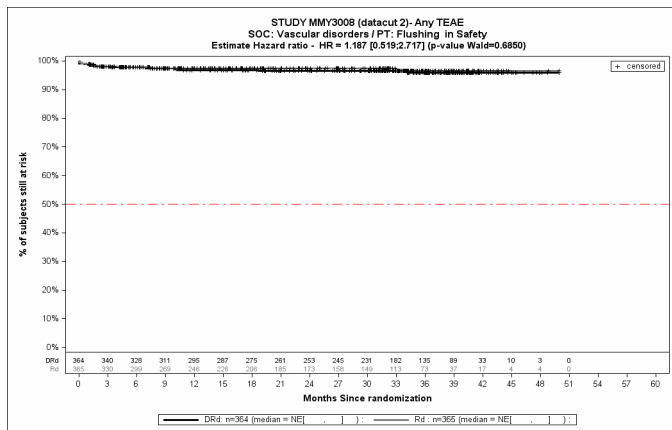
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Urtikaria, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



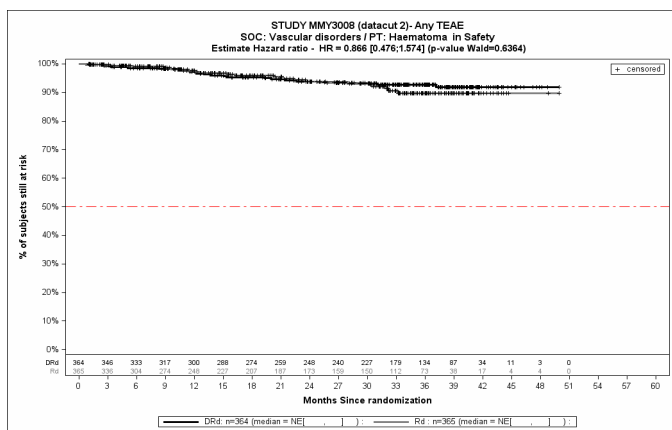
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tiefe Beinvenenthrombose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



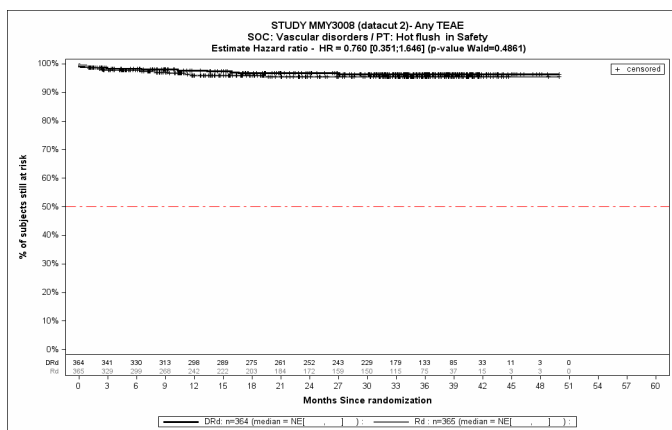
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Embolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



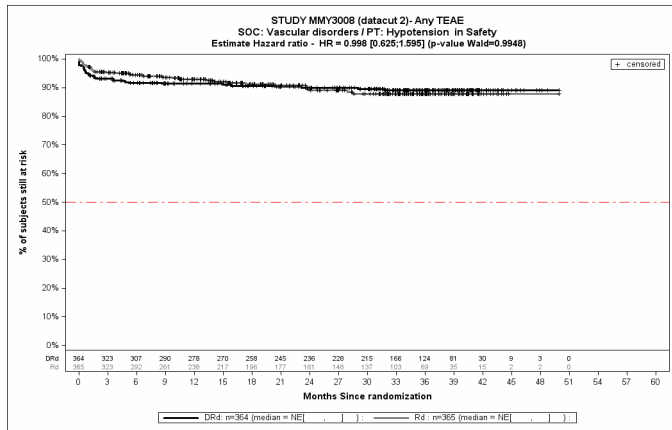
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hitzegefühl*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



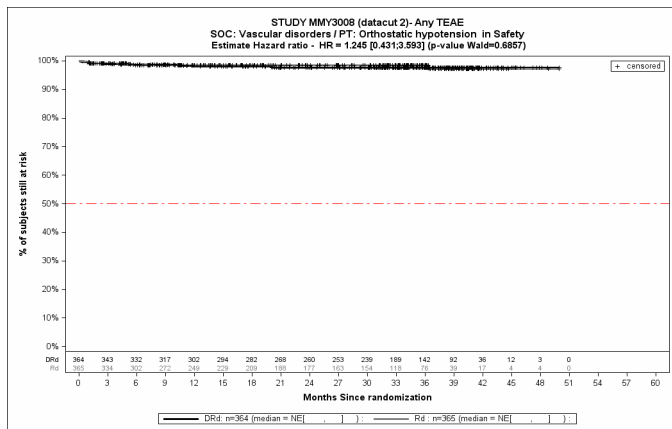
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hämatom*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



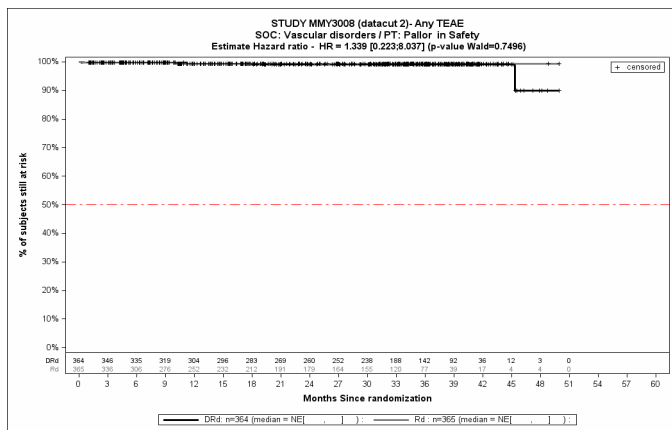
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hitzewallung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



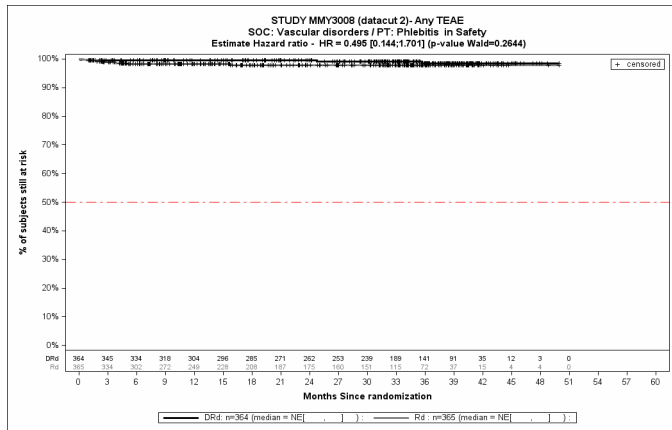
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypotonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



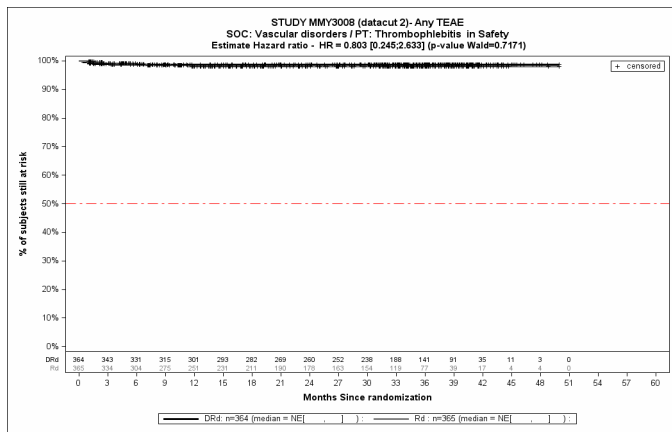
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Orthostasesyndrom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



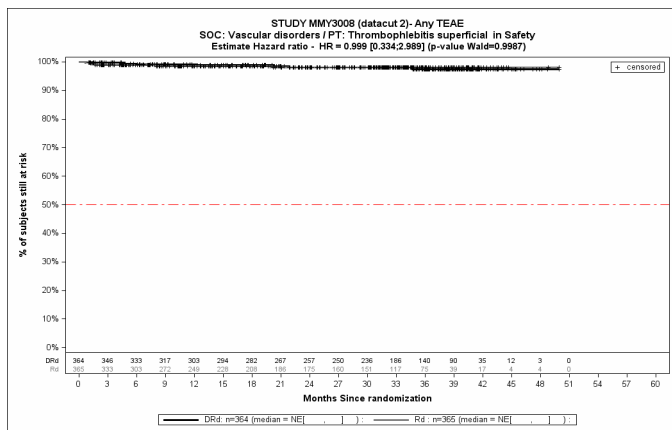
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Blässe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



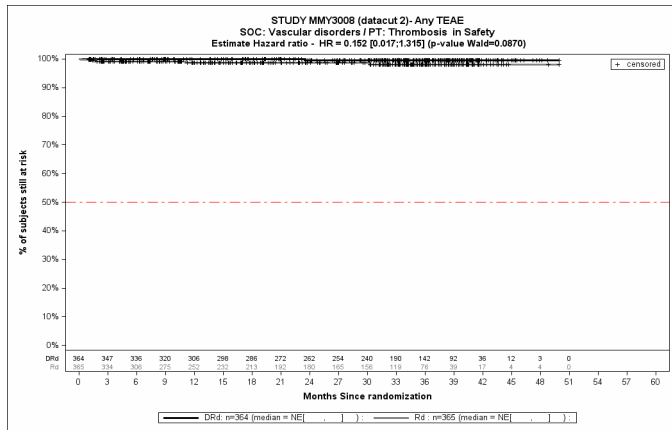
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Phlebitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



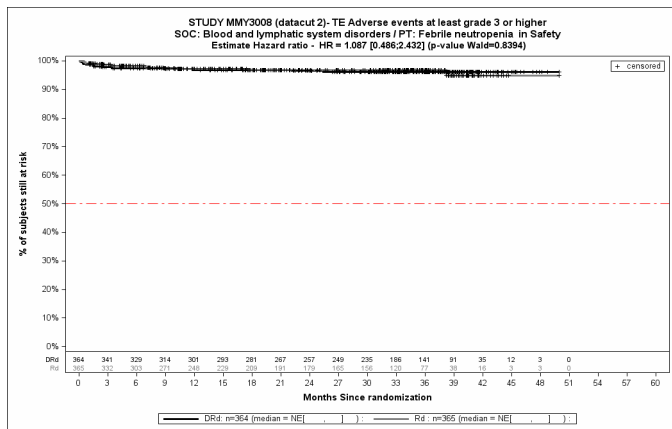
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Thrombophlebitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



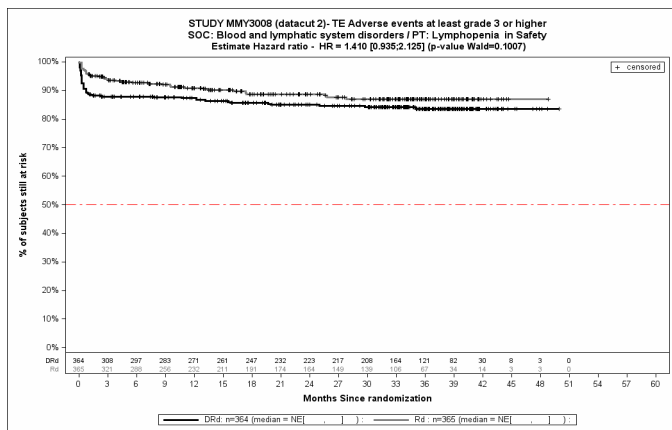
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Thrombophlebitis oberflächlich, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



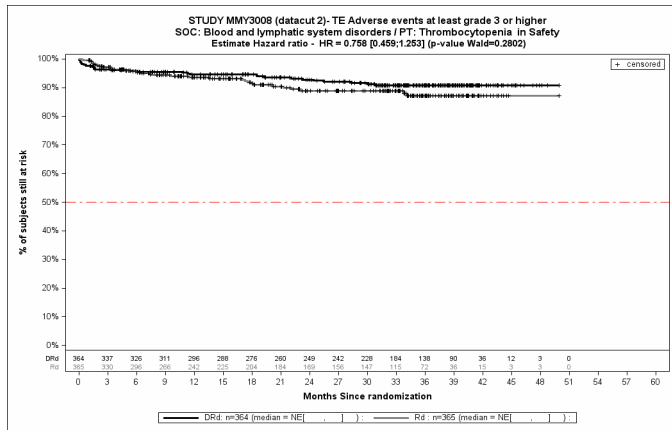
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Thrombose*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



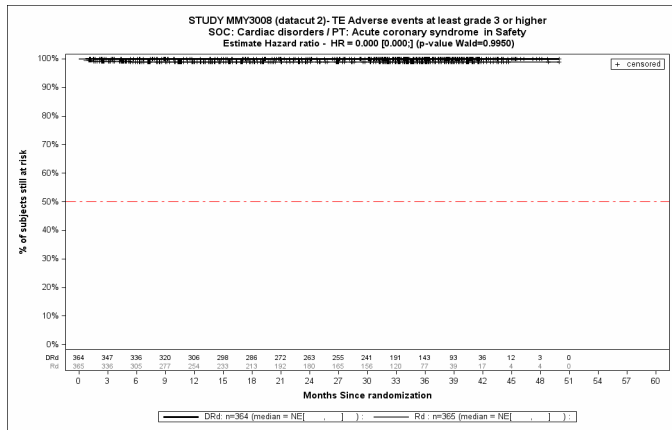
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Febrile Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



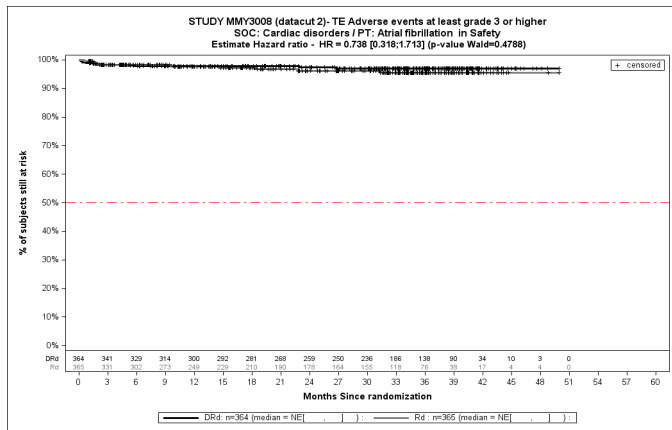
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



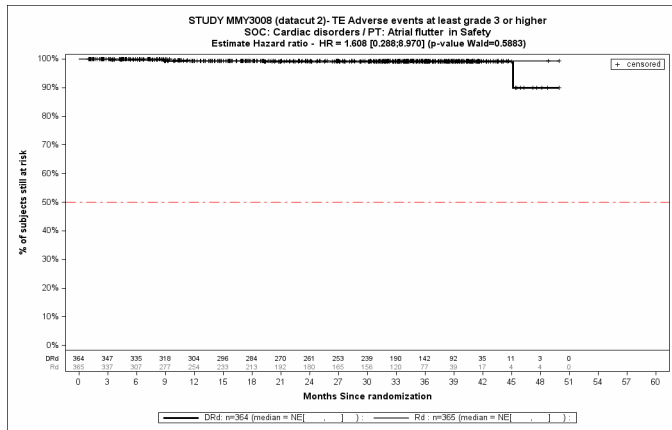
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



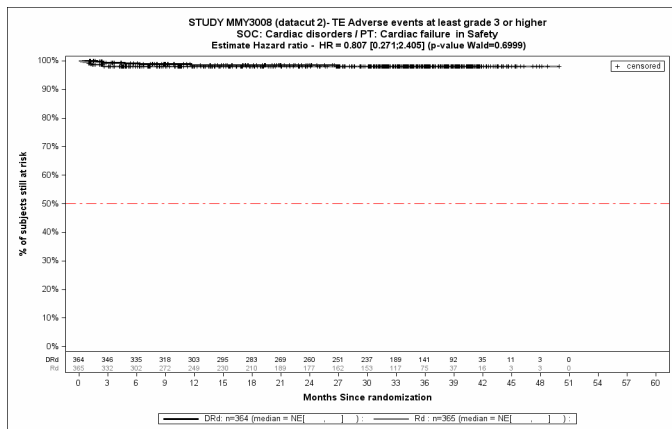
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Akutes Koronarsyndrom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



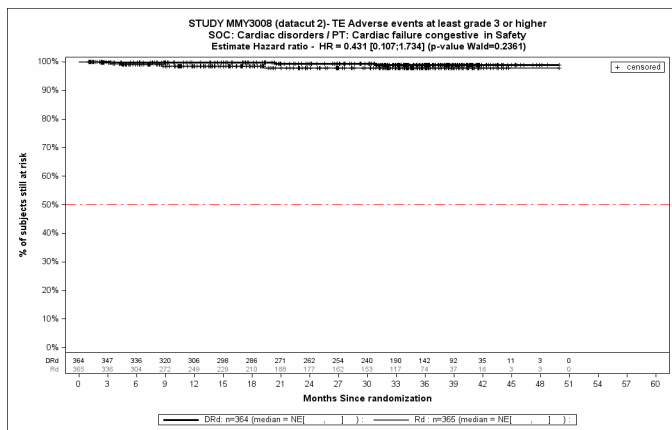
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



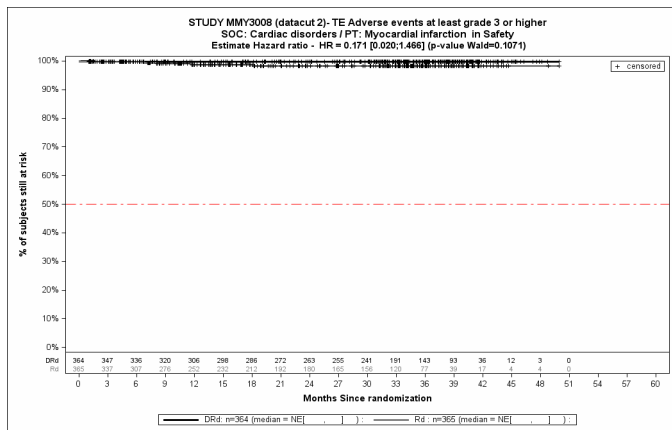
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Vorhofflattern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



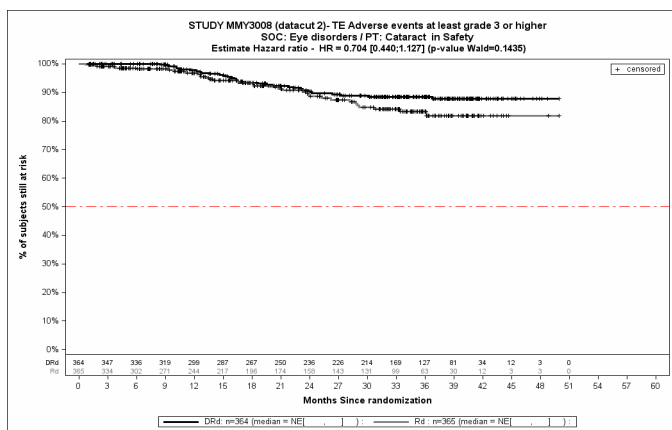
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



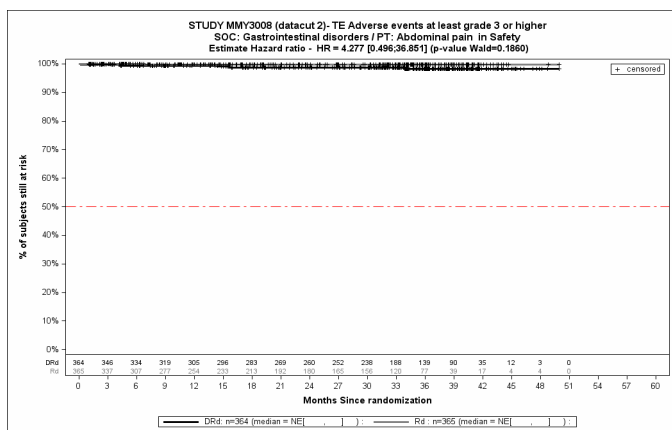
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



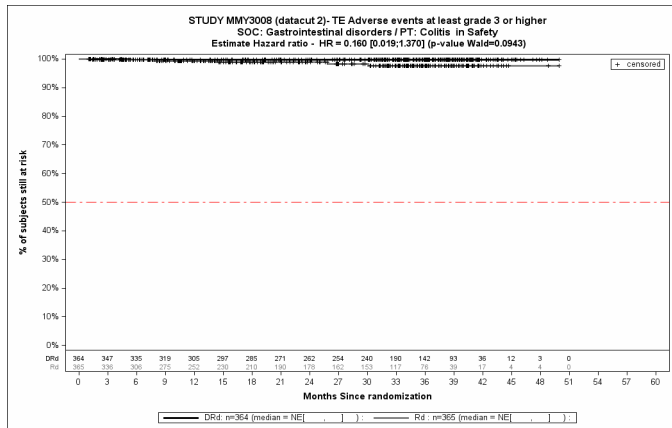
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Myokardinfarkt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



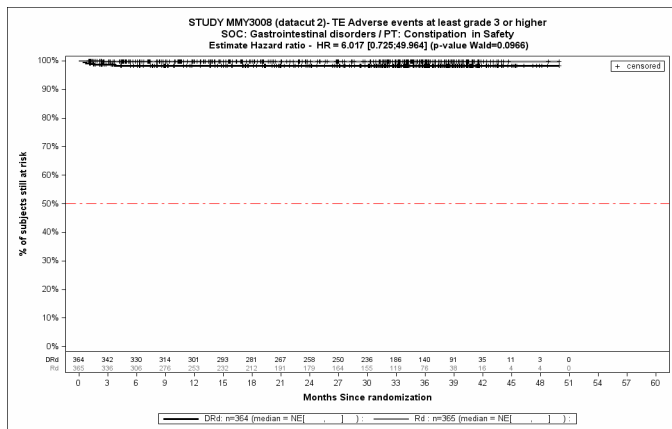
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



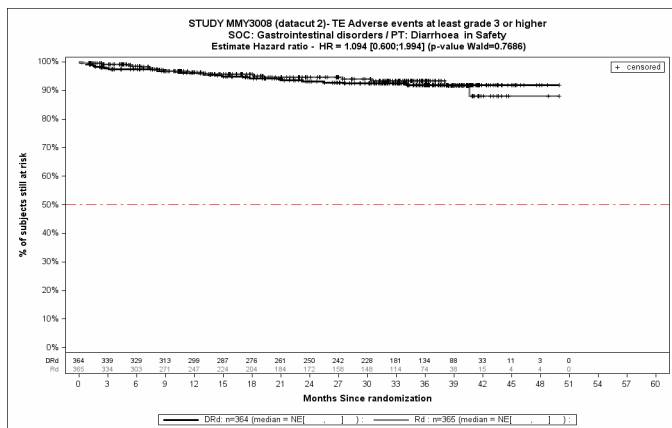
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



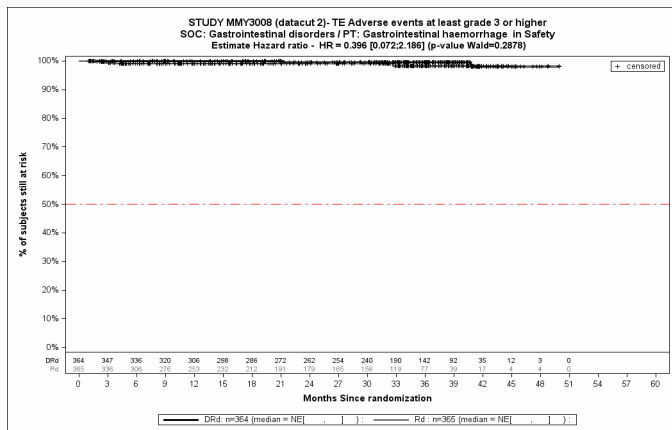
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Kolitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



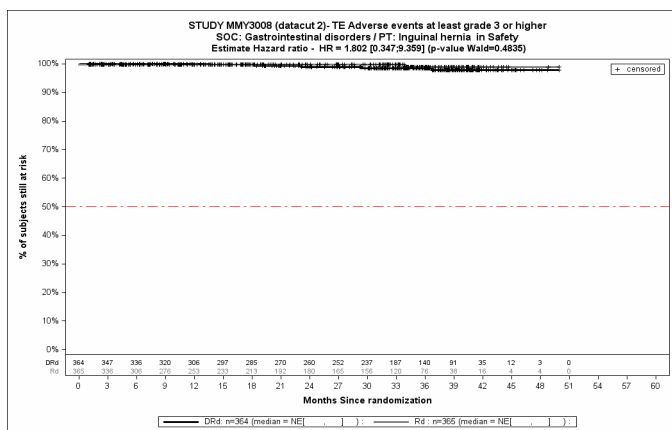
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Obstipation, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



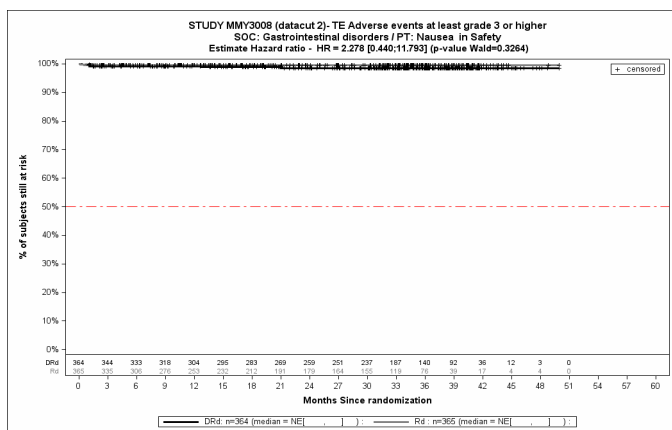
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



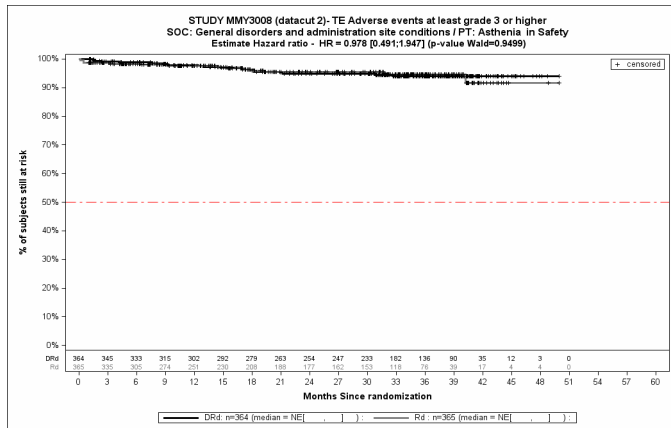
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Gastrointestinalblutung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



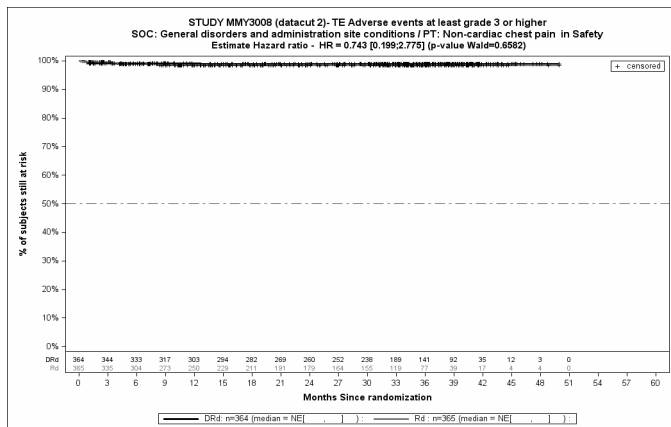
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Leistenbruch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



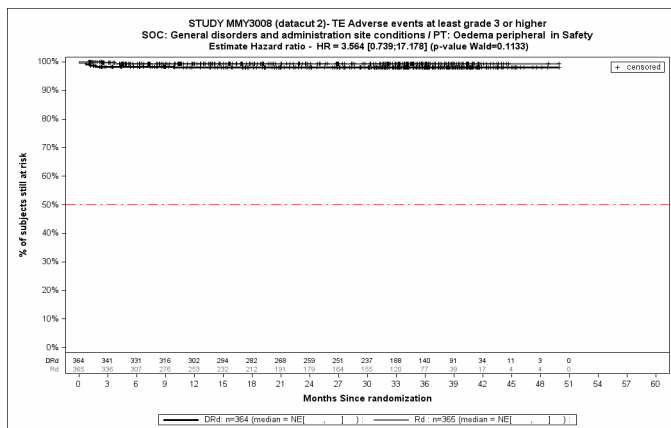
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Übelkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



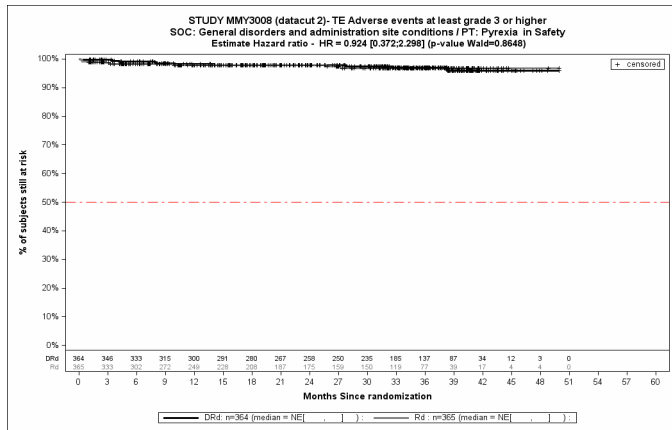
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Asthenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



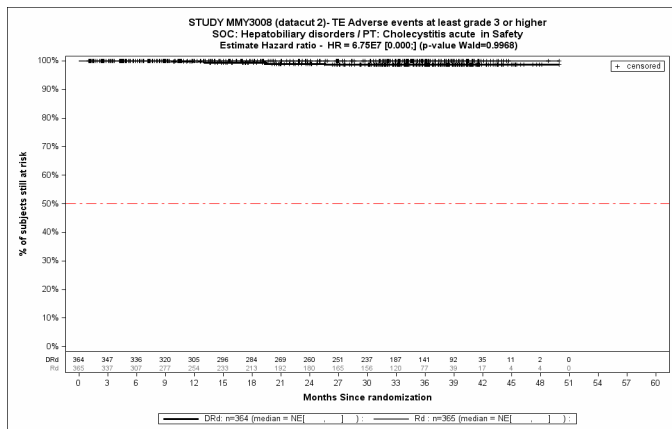
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



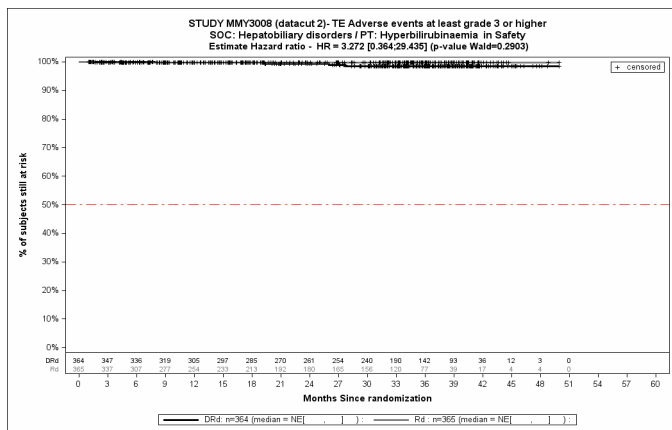
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Ödem peripher, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



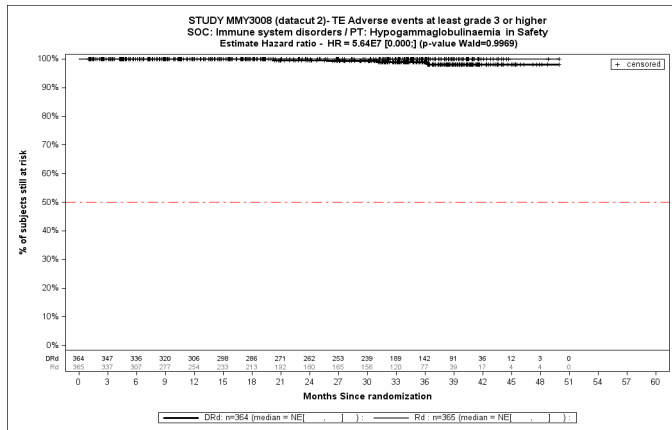
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Fieber, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



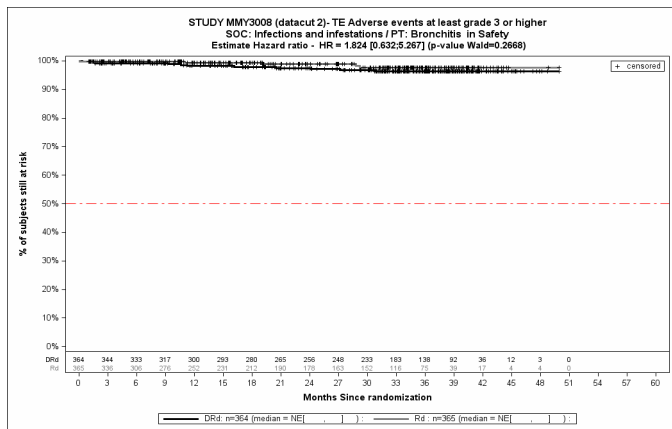
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Akute Cholezystitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



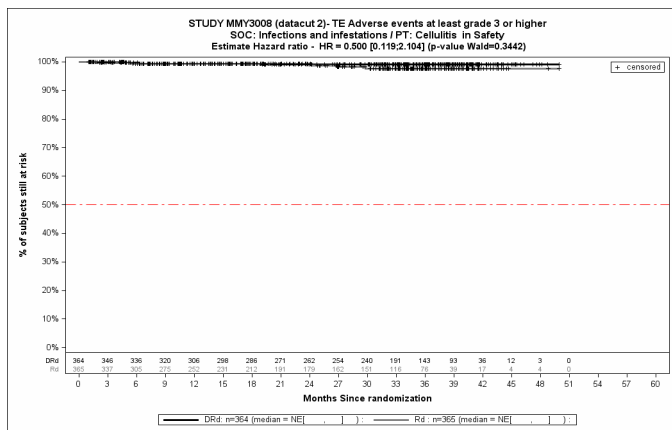
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hyperbilirubinämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



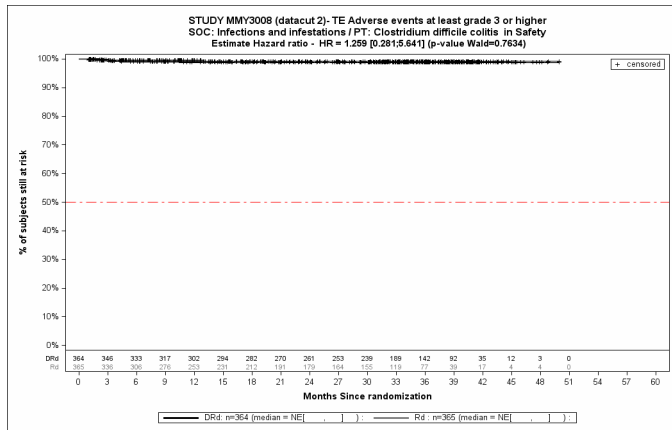
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Hypogammaglobulinämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



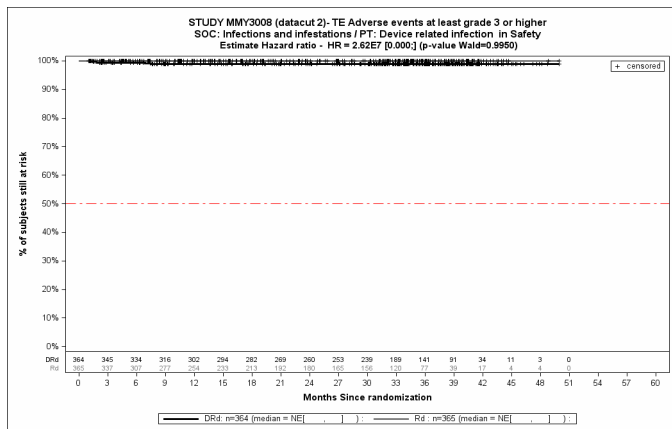
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Bronchitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



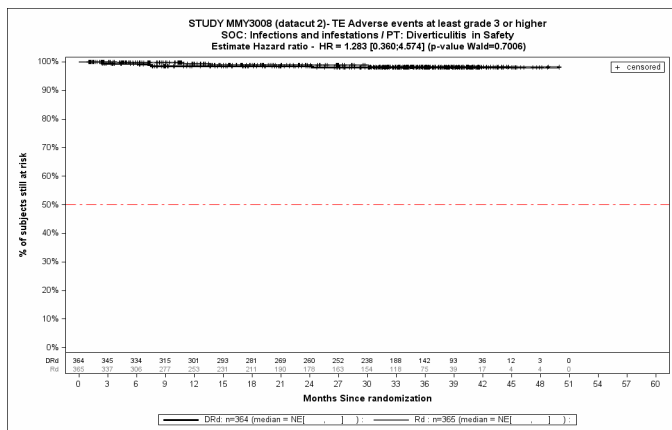
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Zellulitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



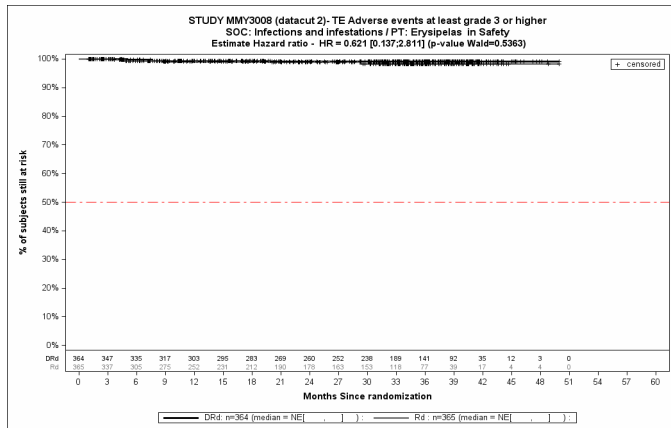
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Clostridium difficile-Kolitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



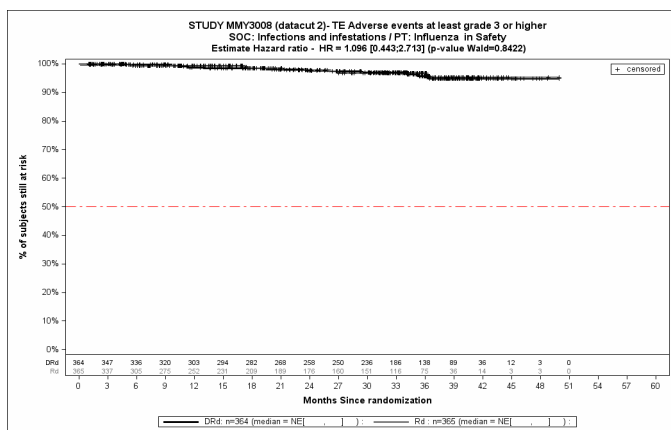
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



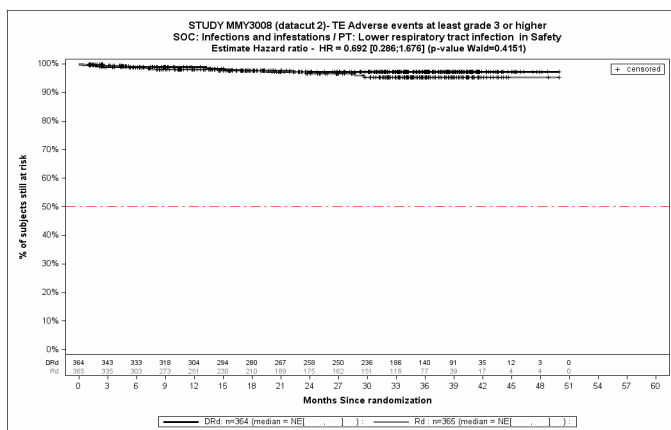
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Divertikulitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



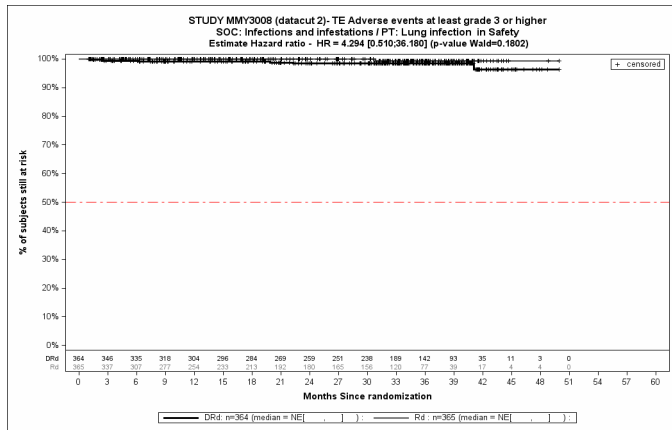
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Erysipel, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



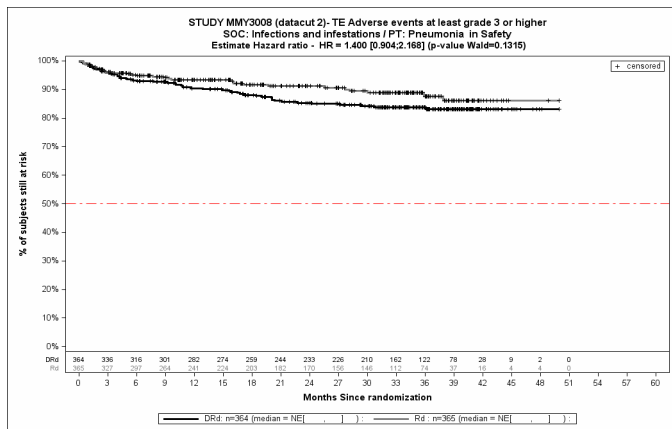
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Grippe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



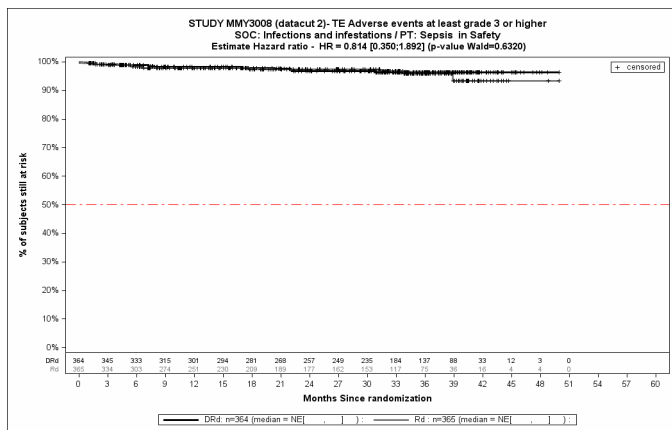
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



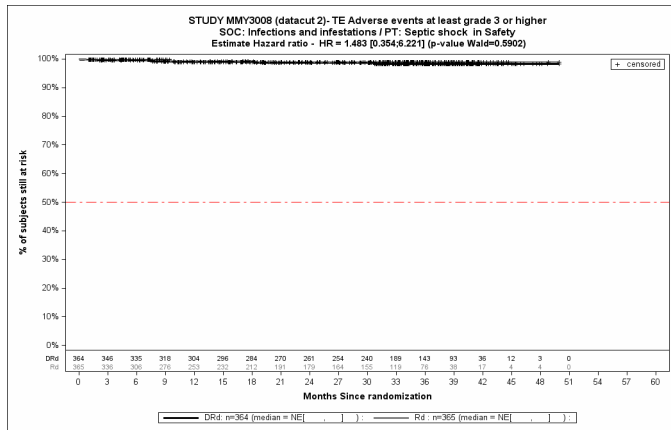
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Lungeninfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



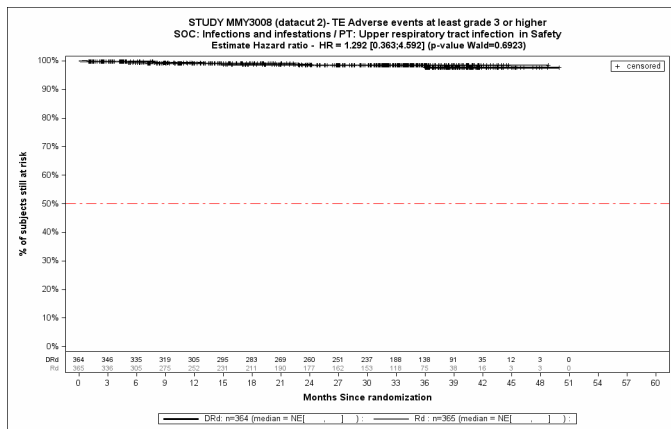
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



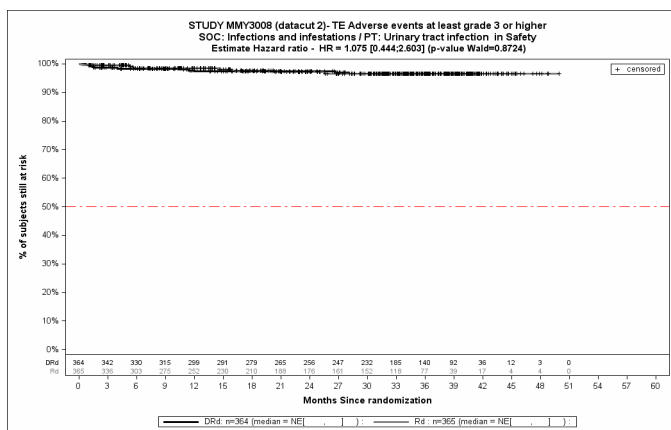
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



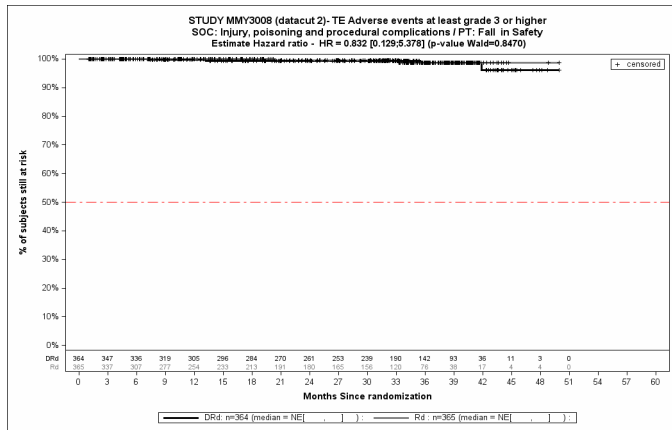
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Septischer Schock, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



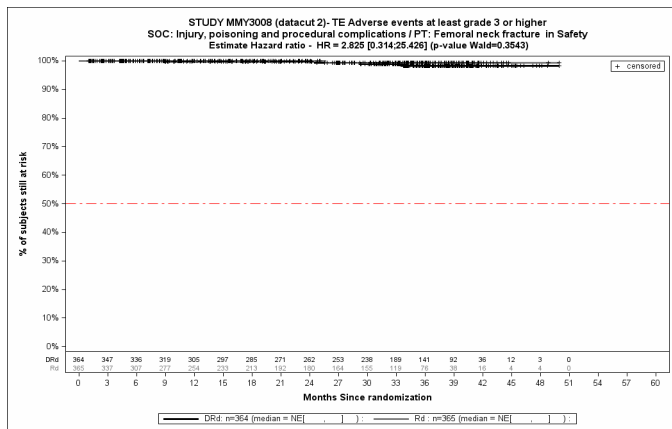
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



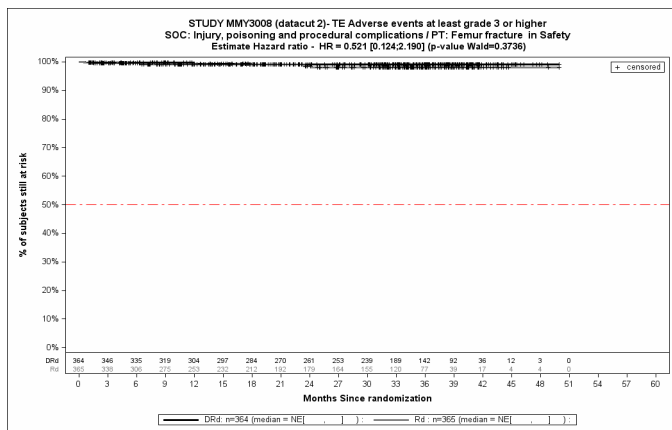
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



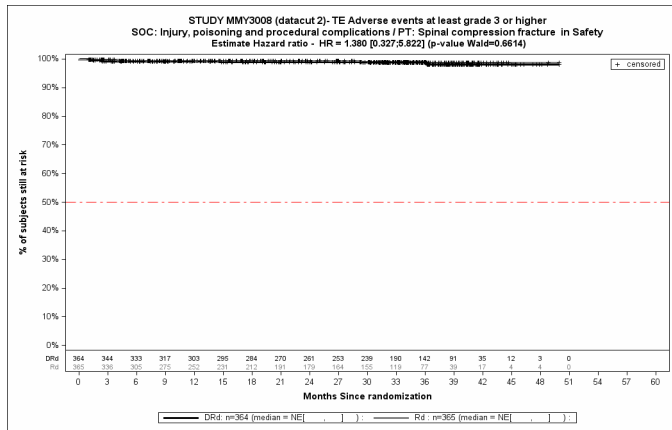
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Sturz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



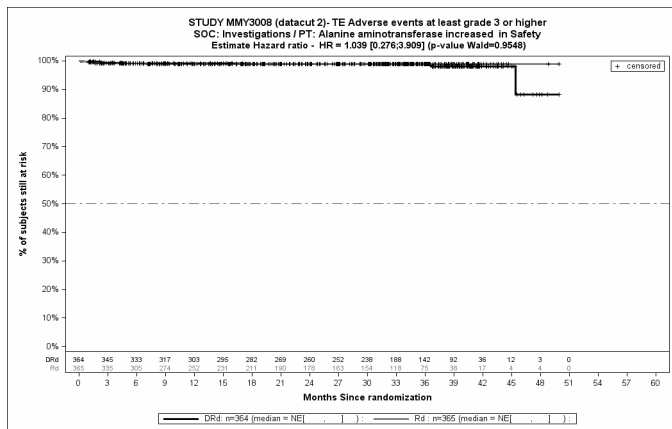
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Oberschenkelhalsfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



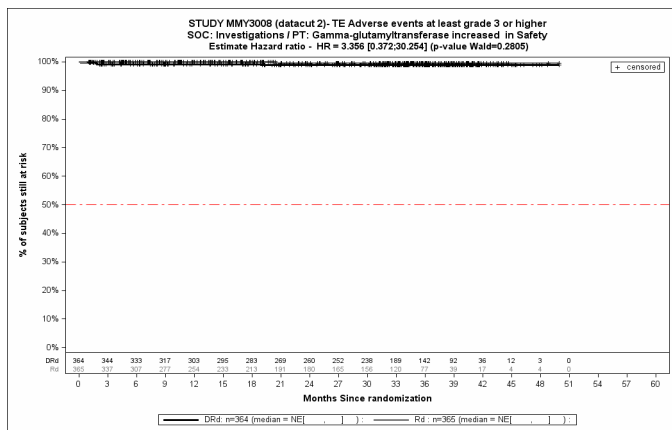
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Oberschenkelfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



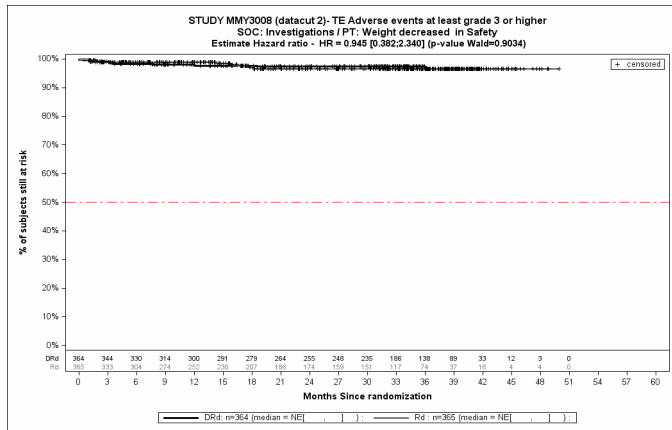
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



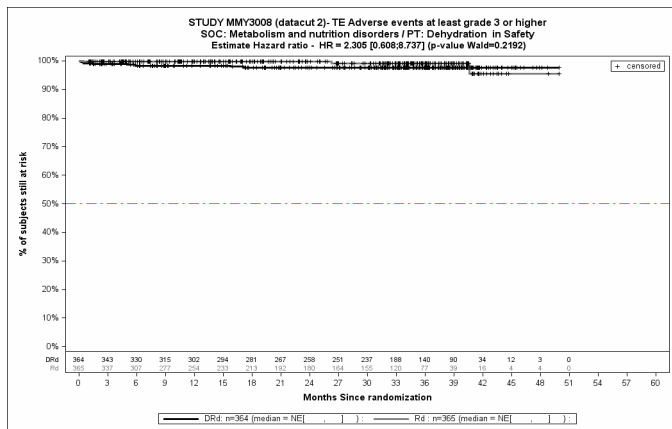
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



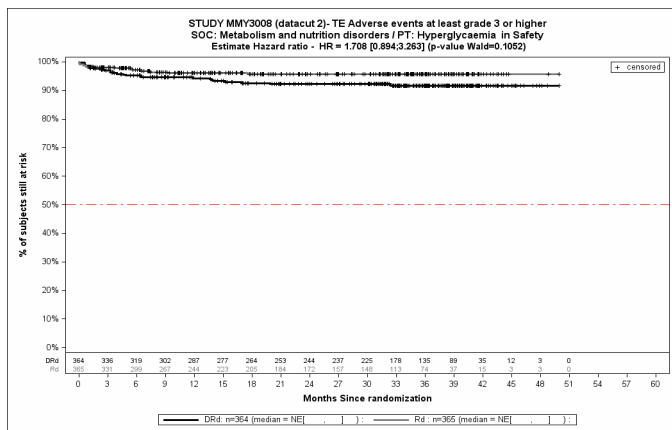
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



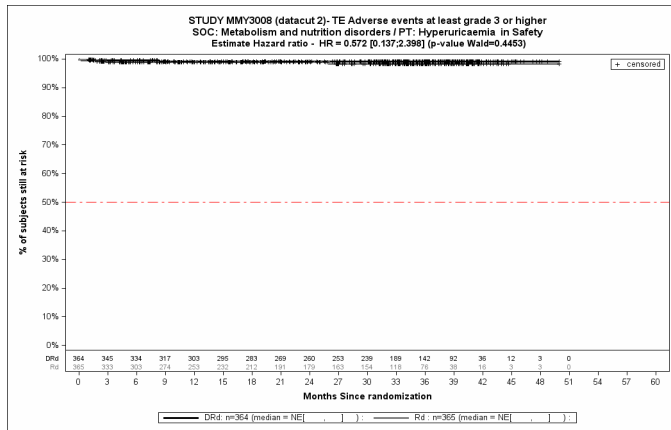
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



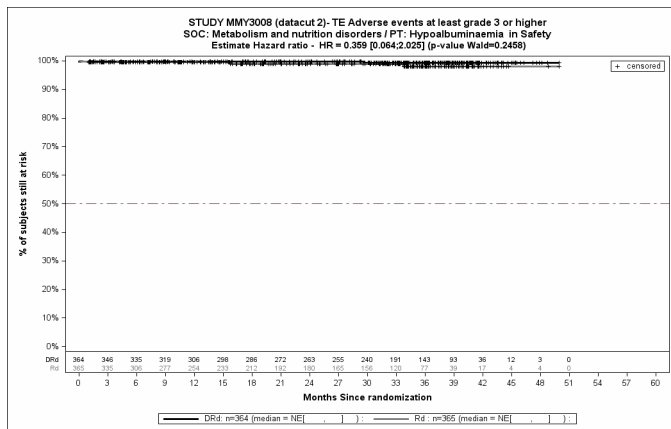
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Dehydration, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



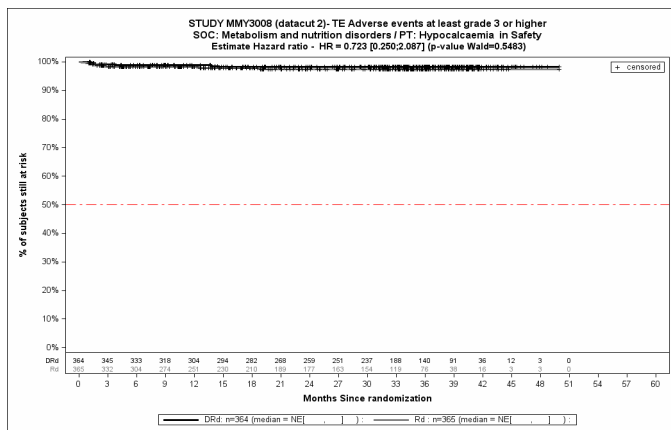
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



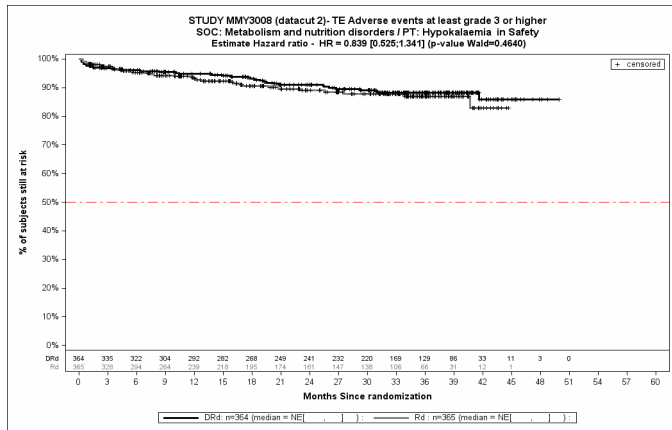
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hyperurikämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



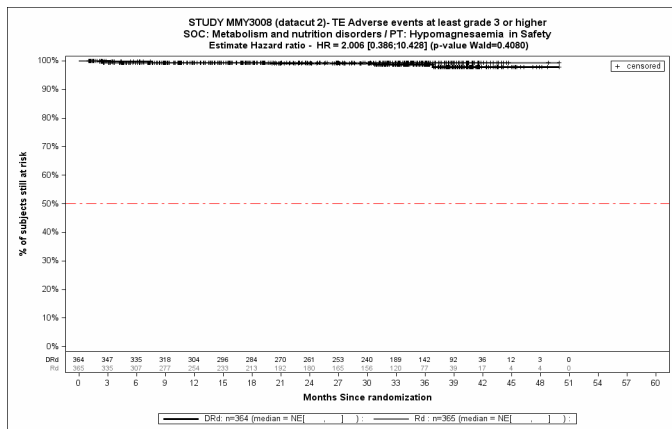
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hypoalbuminämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



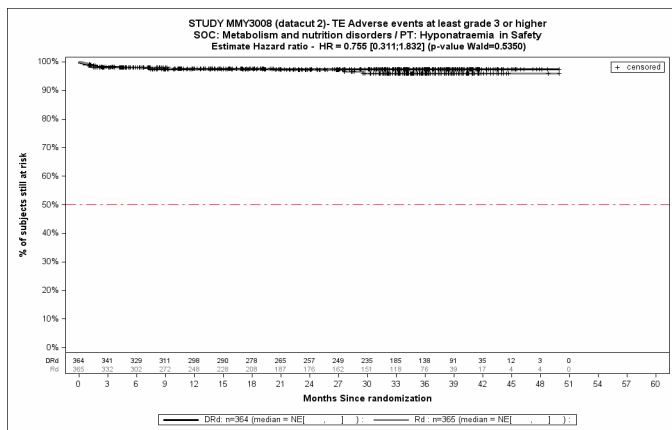
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



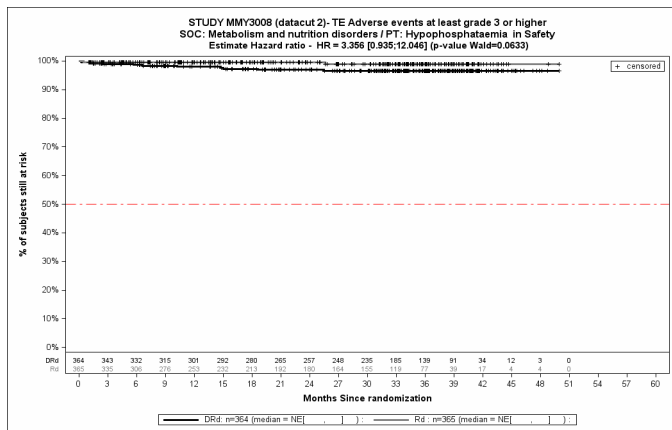
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hypokaliämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



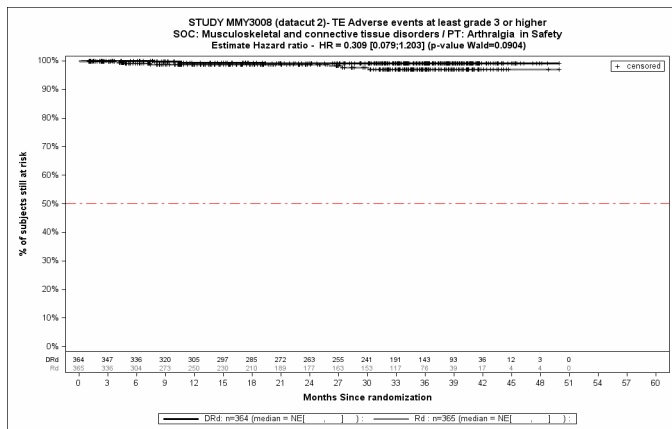
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hypomagnesiämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



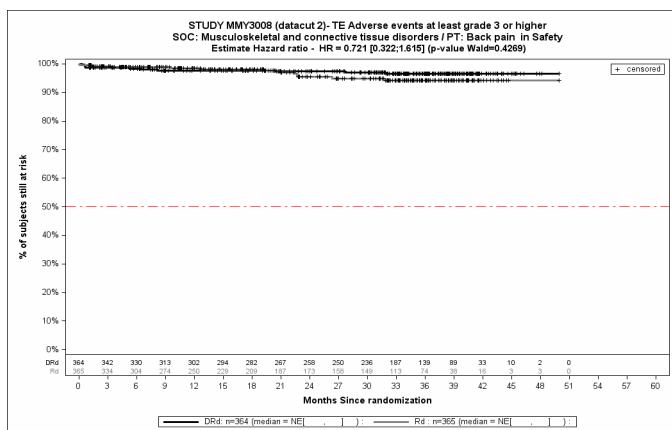
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



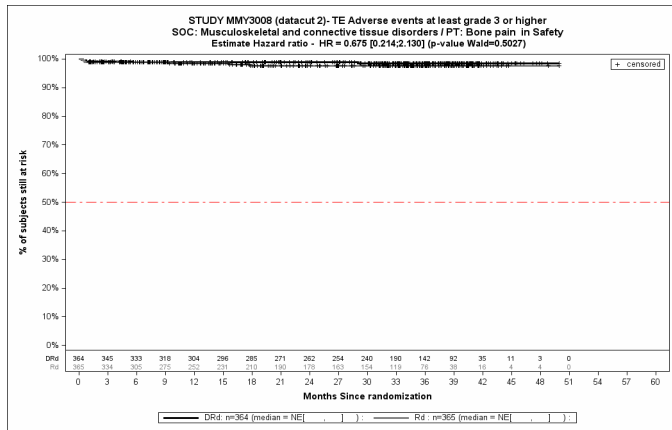
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hypophosphatämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



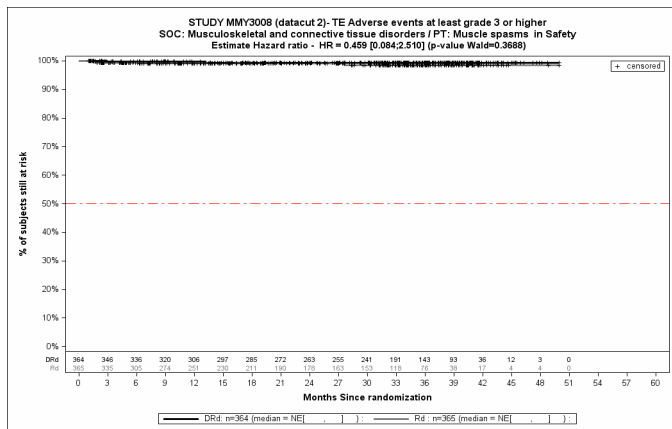
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Arthralgie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



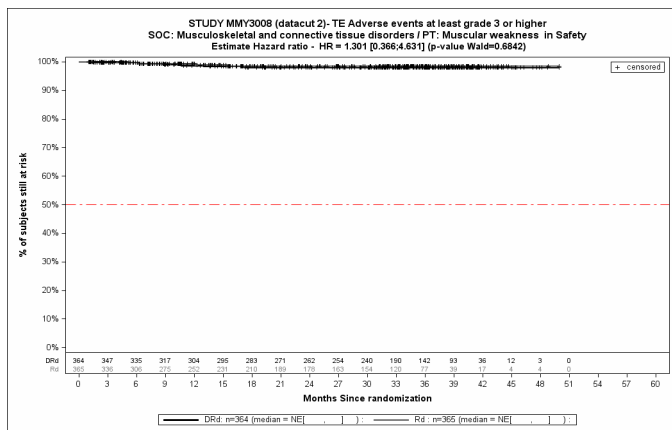
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



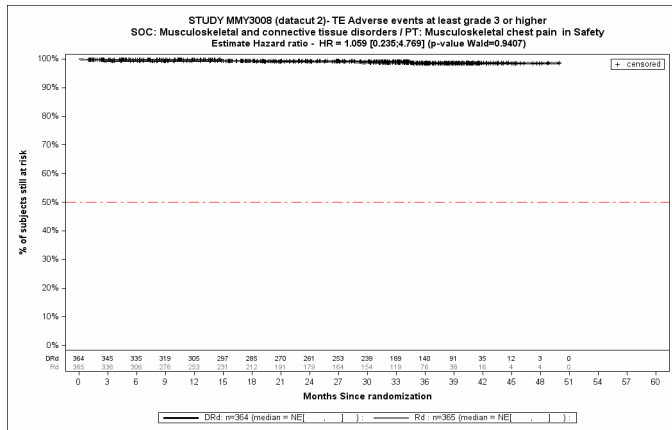
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



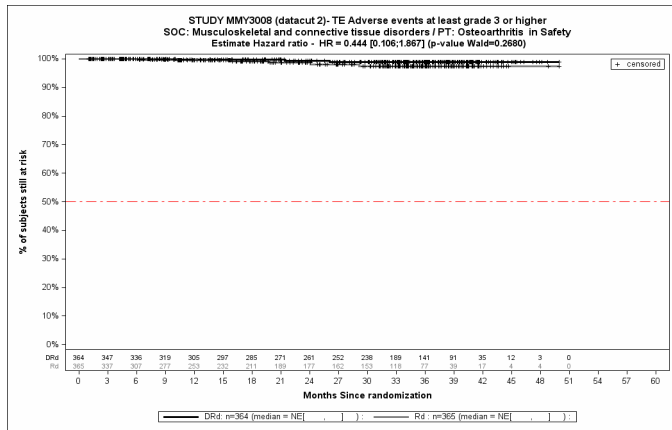
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



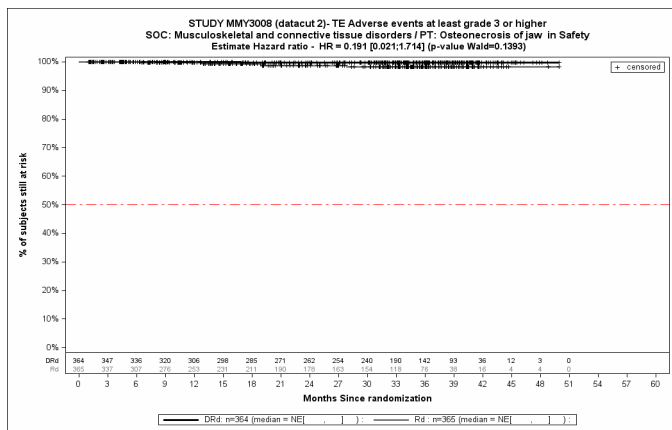
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



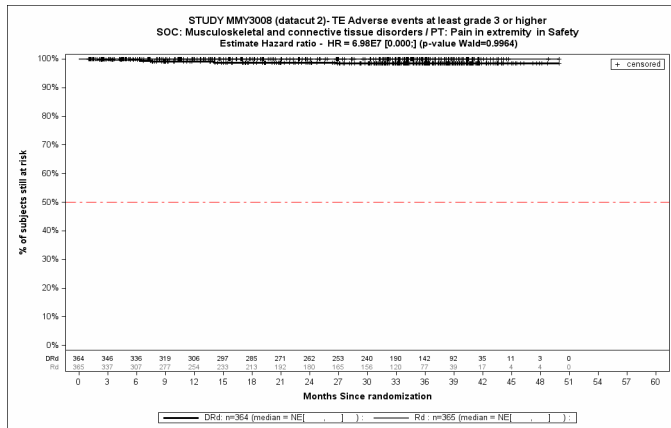
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



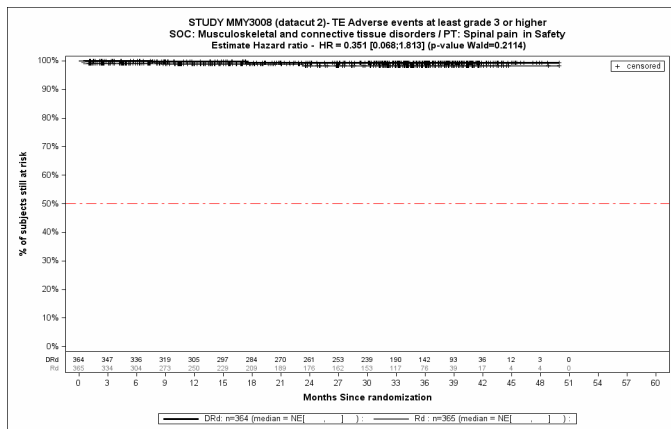
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Osteoarthritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



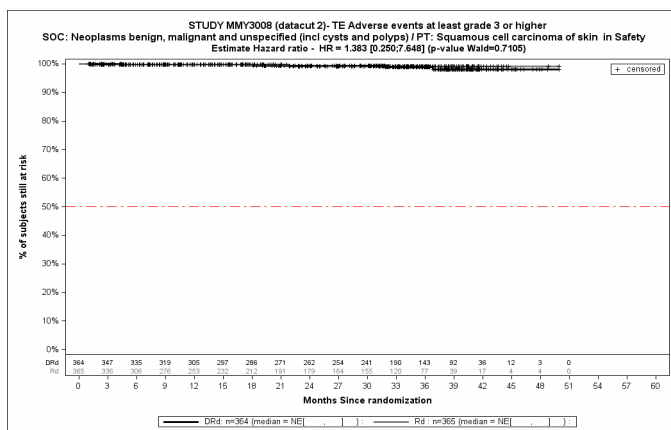
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Osteonekrose des Kiefers, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



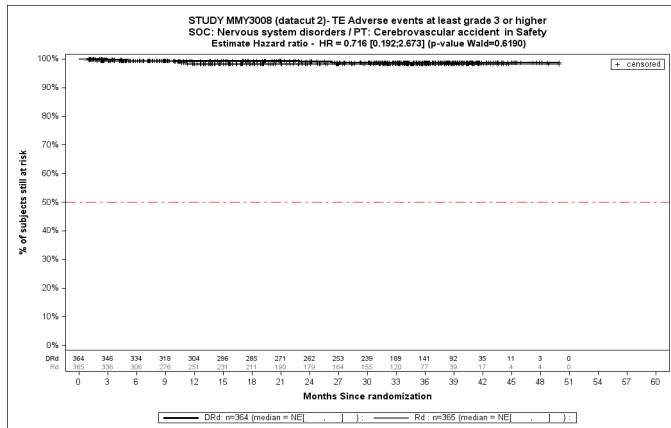
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



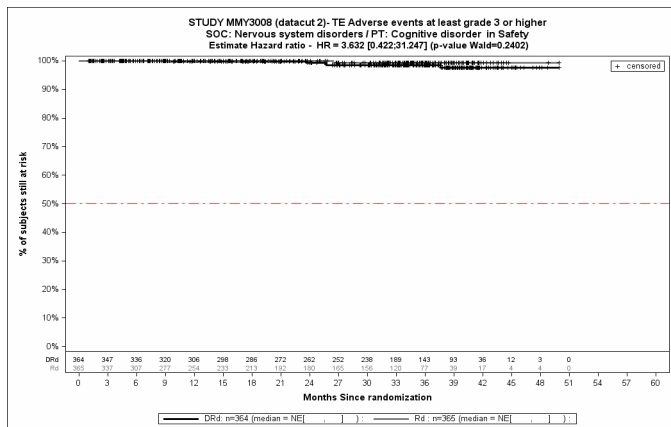
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Wirbelsäulenschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



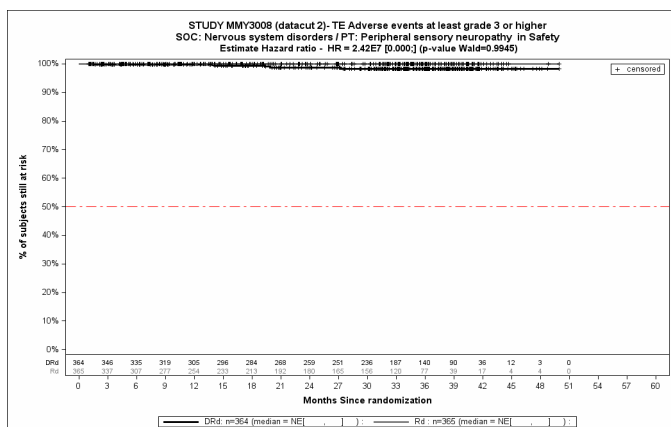
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



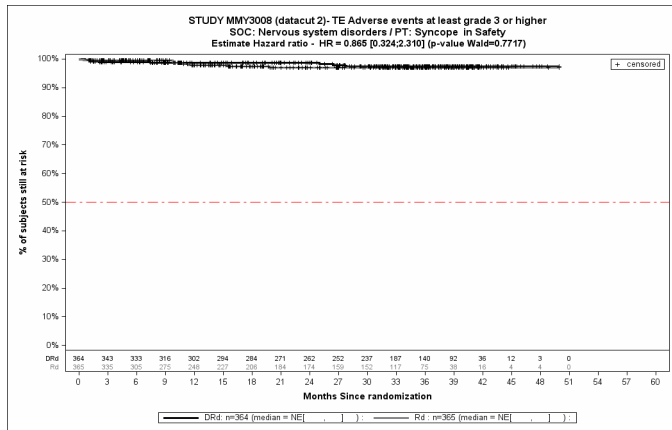
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Apoplektischer Insult, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



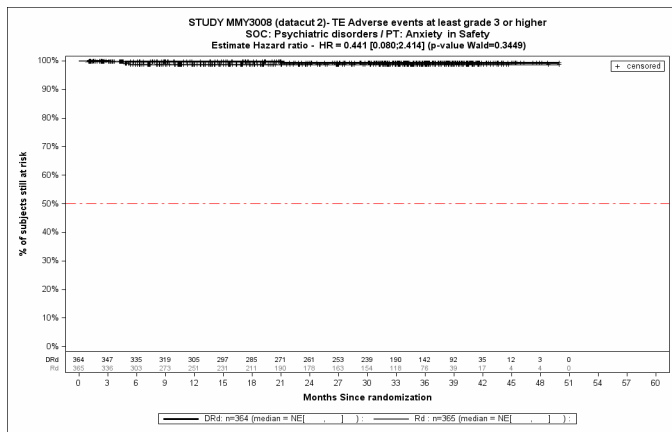
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Kognitive Störung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



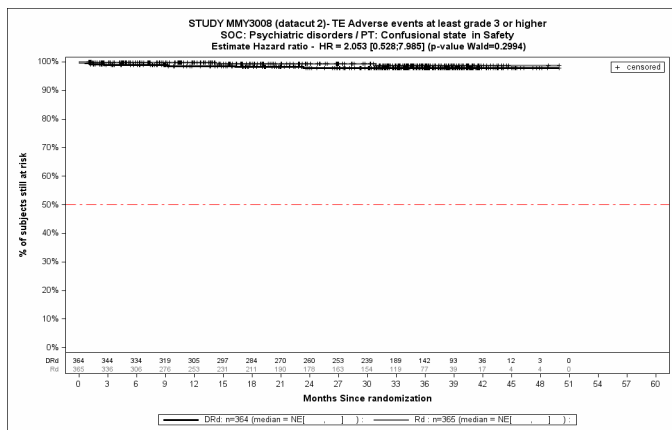
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



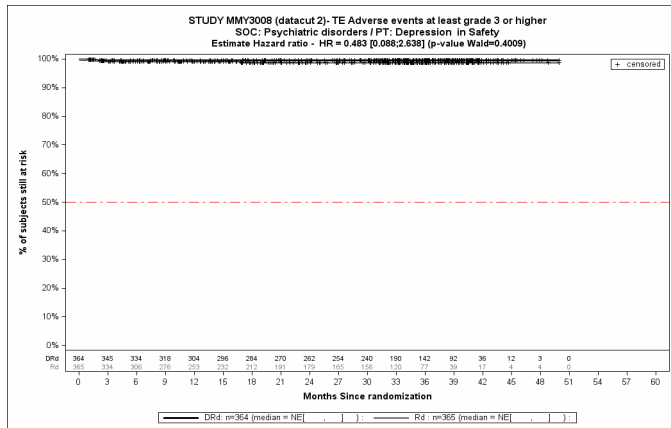
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Synkope, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



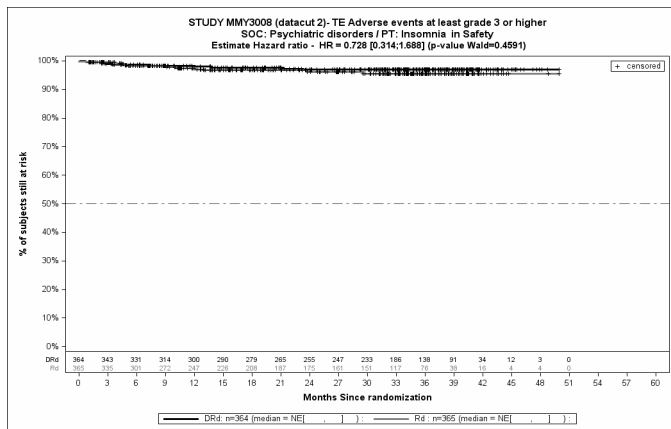
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Angst, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



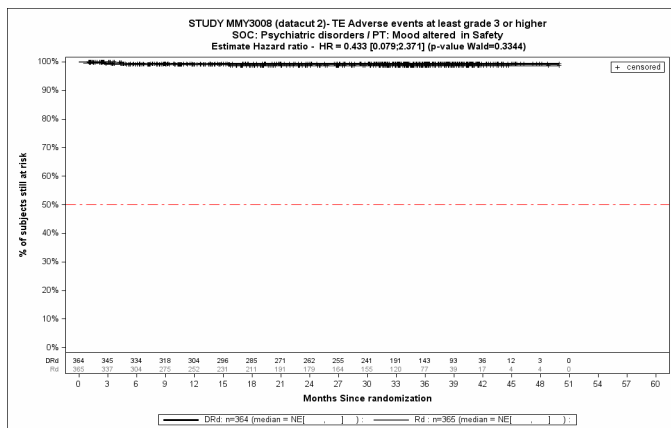
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Verwirrheitszustand, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA*



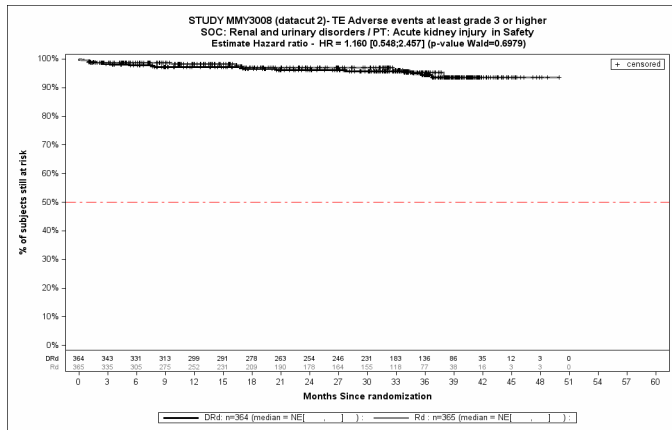
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Depression, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



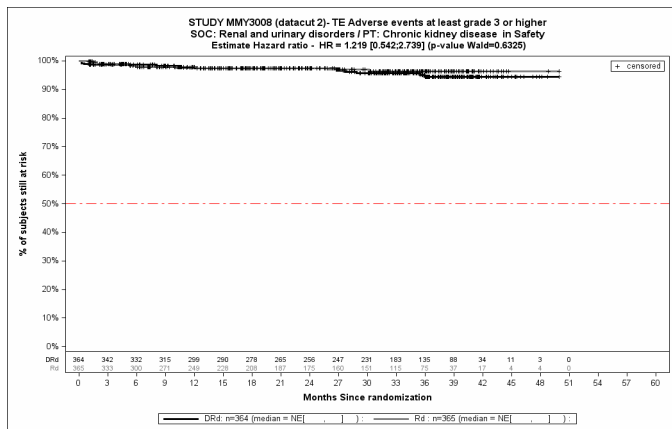
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



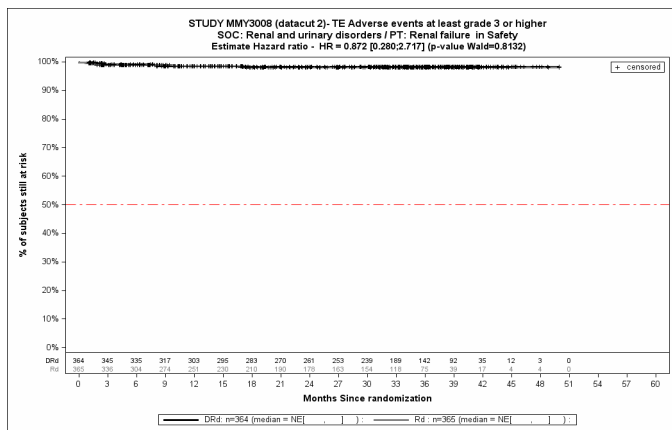
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Stimmungsänderung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



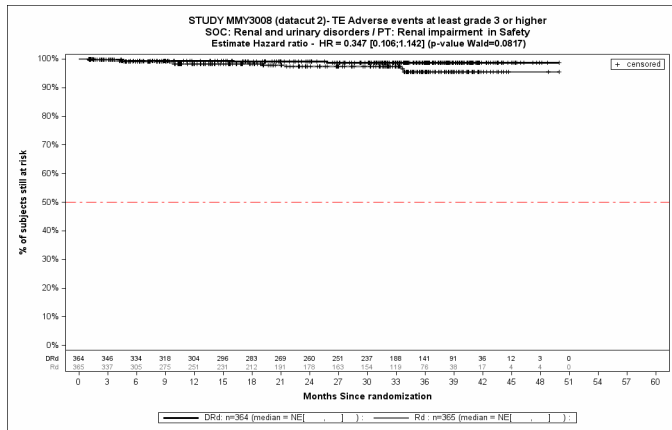
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



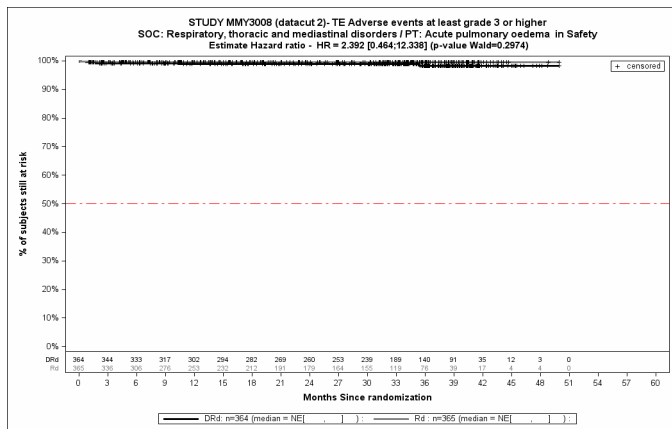
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



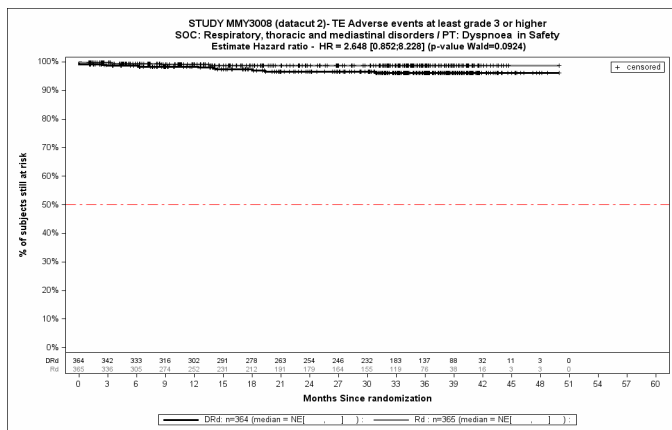
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



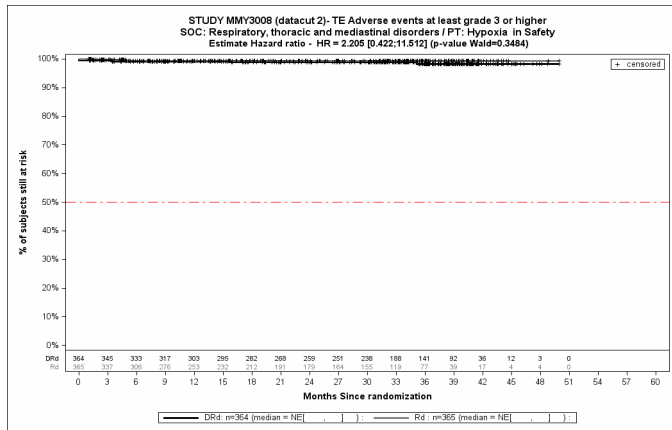
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



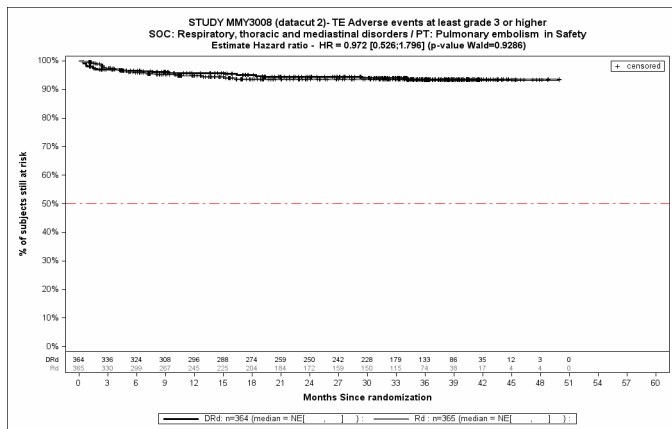
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Akutes Lungenödem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



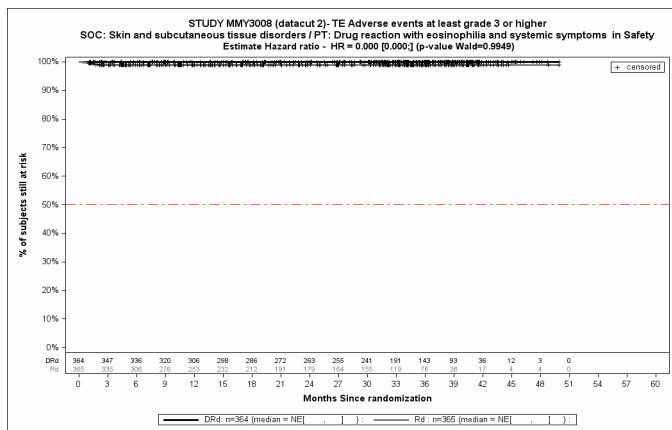
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



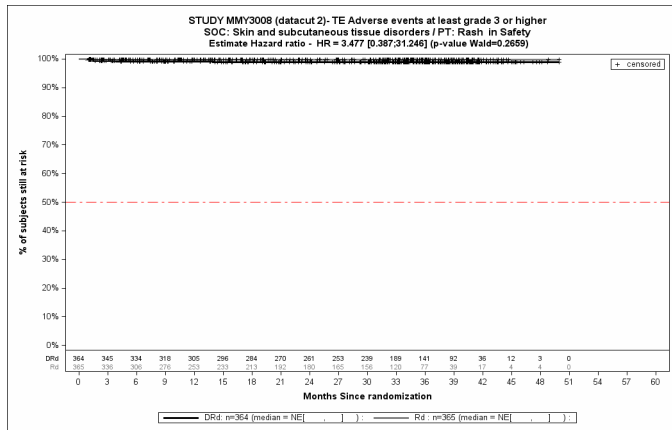
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hypoxie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



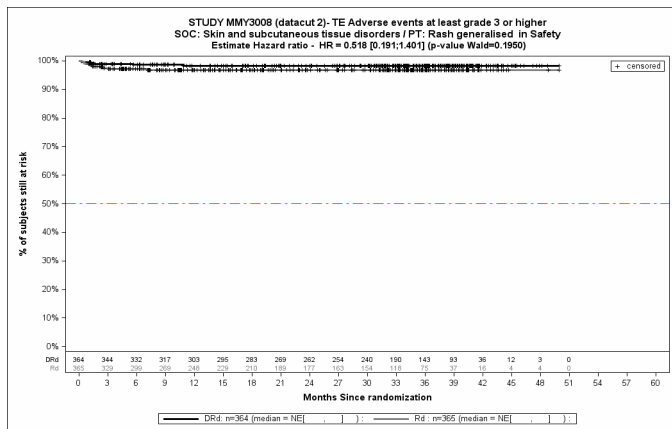
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



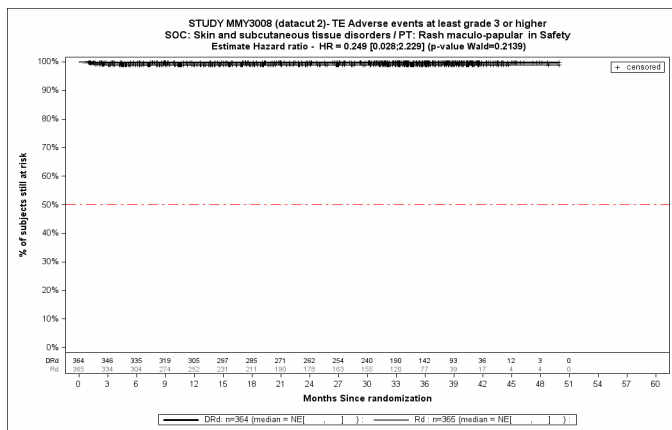
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



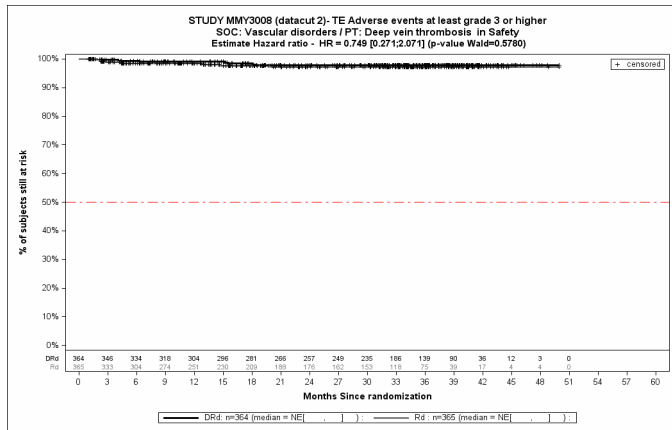
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Ausschlag*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



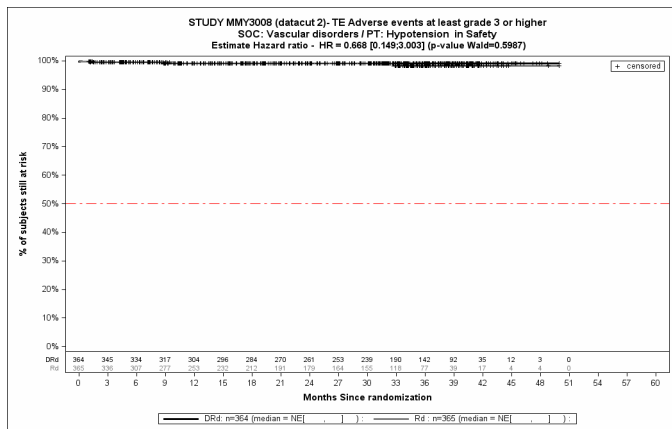
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Ausschlag generalisiert*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



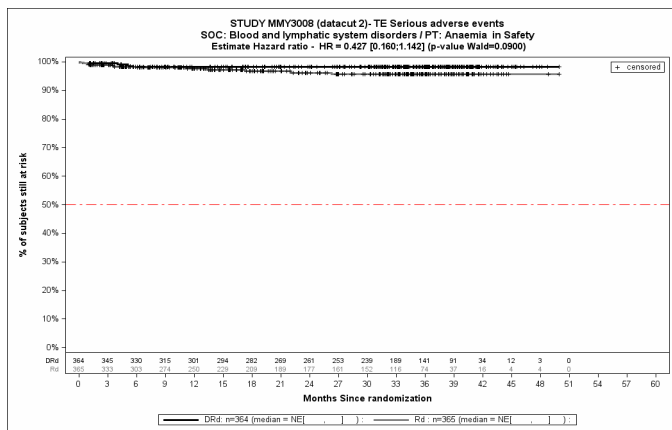
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Ausschlag makulo-papulös*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



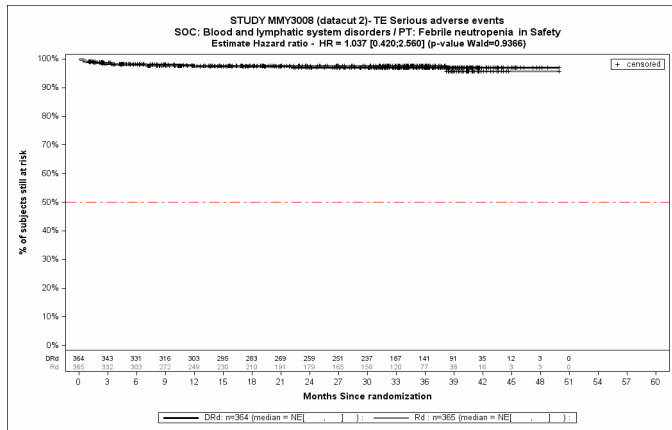
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Tiefe Beinvenenthrombose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



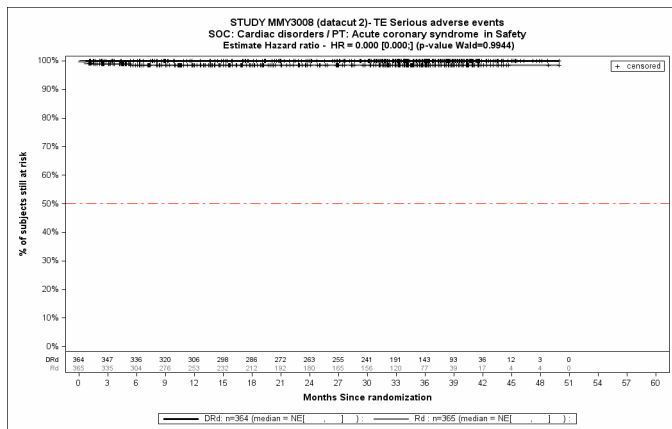
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hypotonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



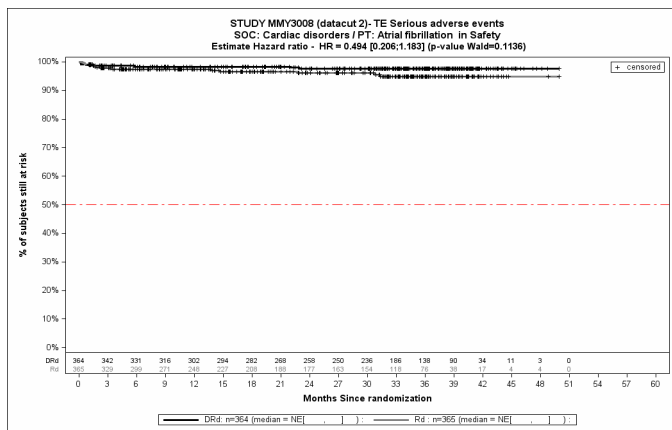
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Anämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



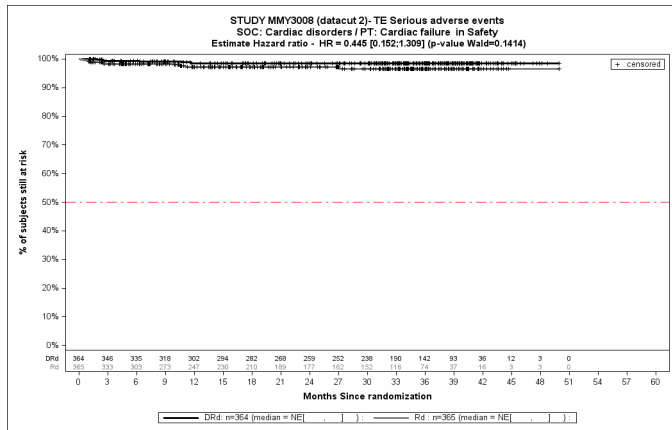
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Febrile Neutropenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



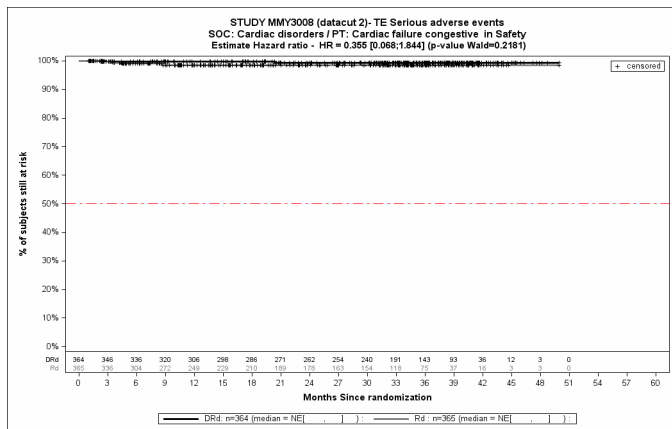
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Akutes Koronarsyndrom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



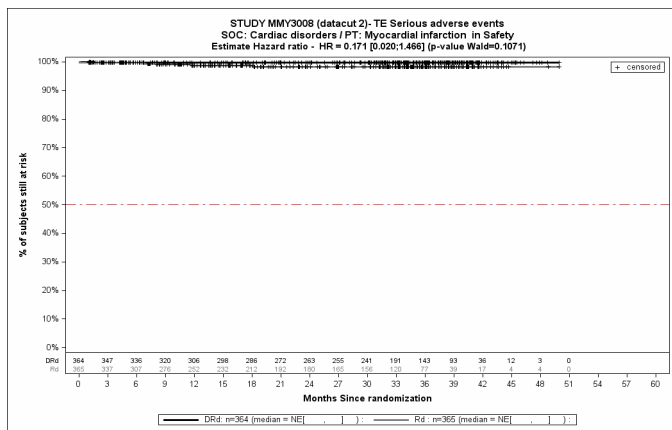
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



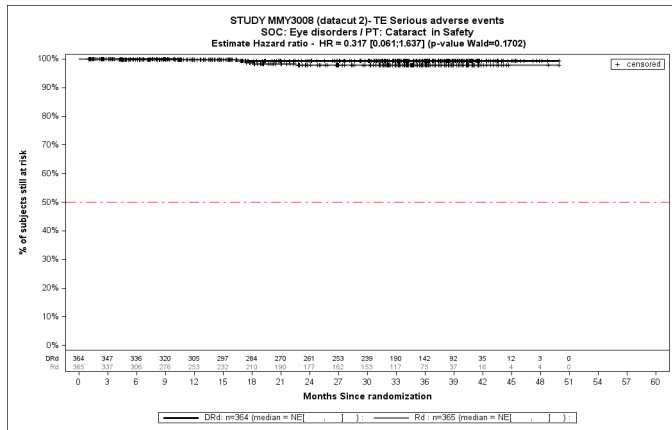
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Herzinsuffizienz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



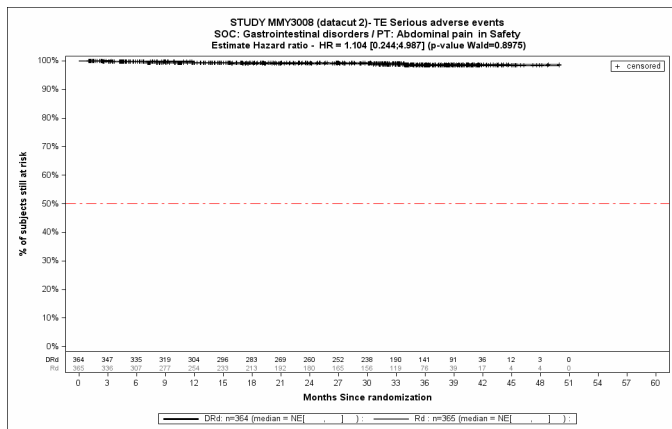
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Stauungsinsuffizienz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



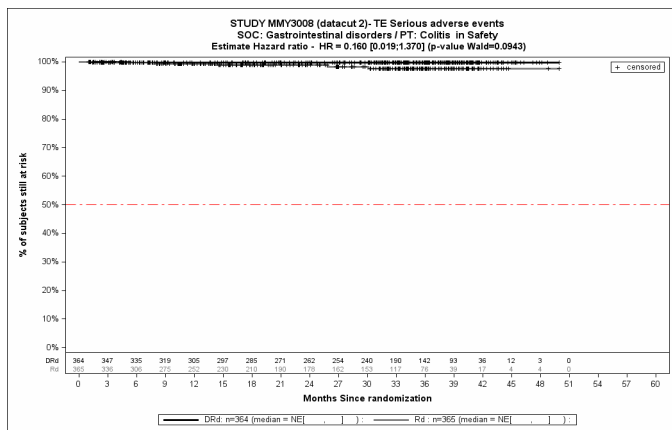
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Myokardinfarkt*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



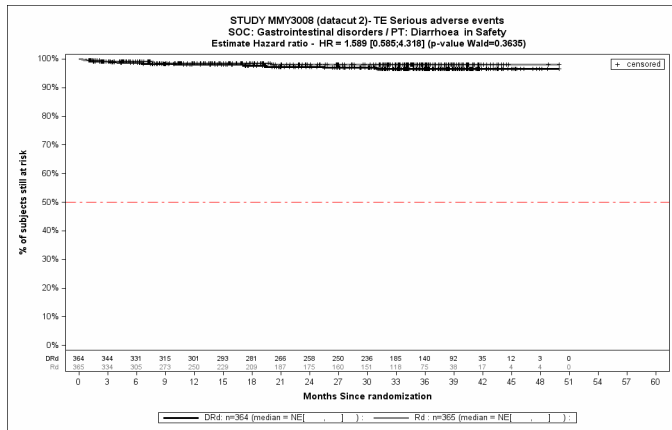
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



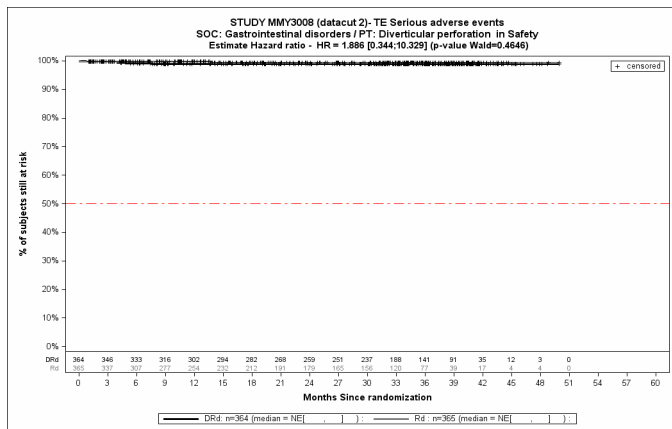
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



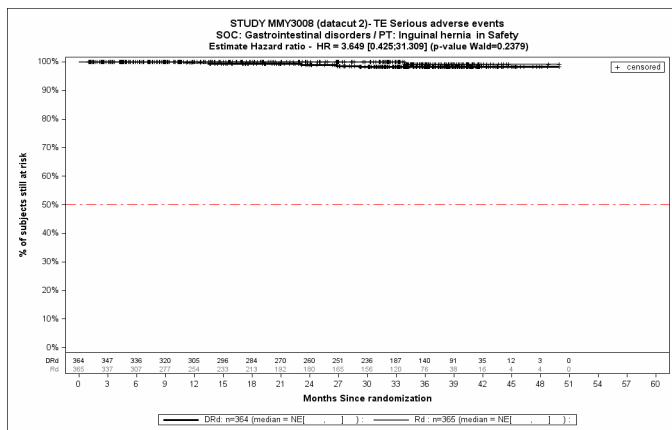
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Kolitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



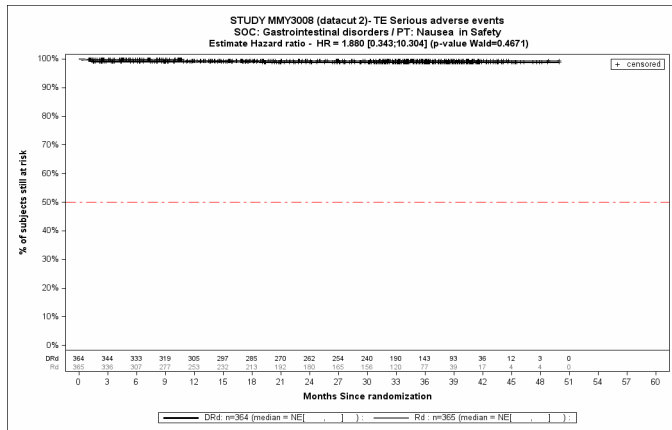
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Diarrhö*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



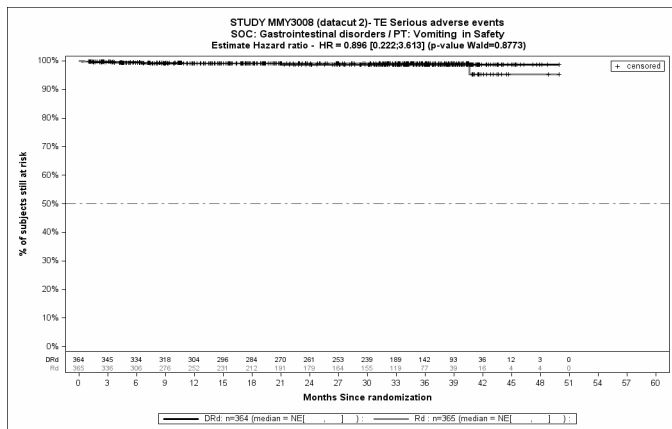
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Divertikelperforation*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



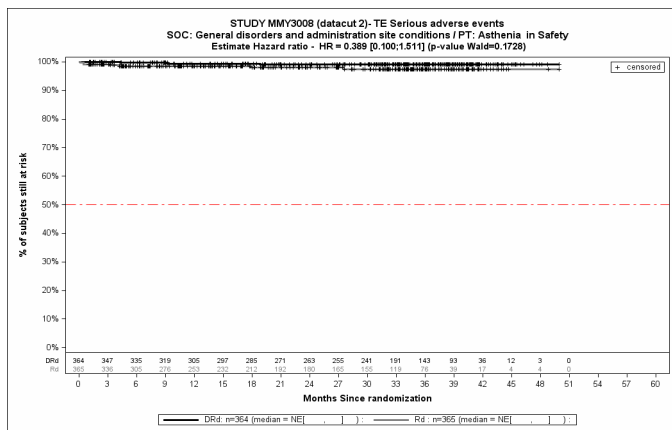
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Leistenbruch*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



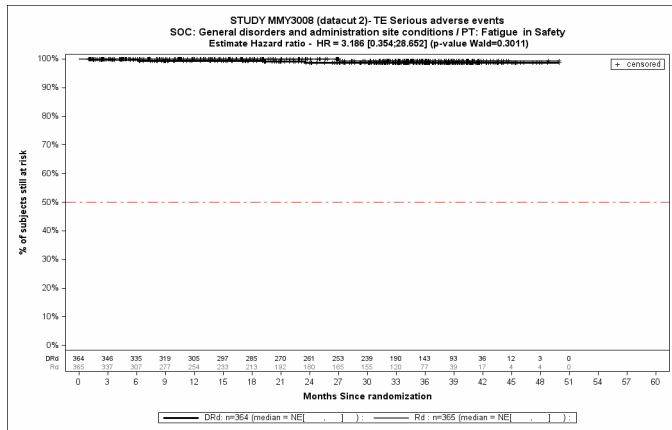
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Übelkeit*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



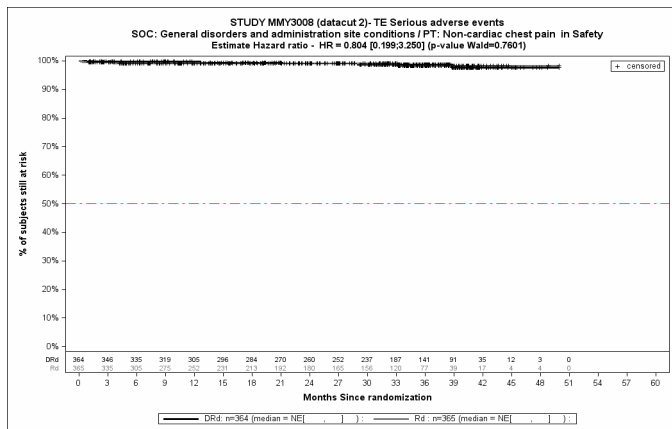
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Erbrechen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



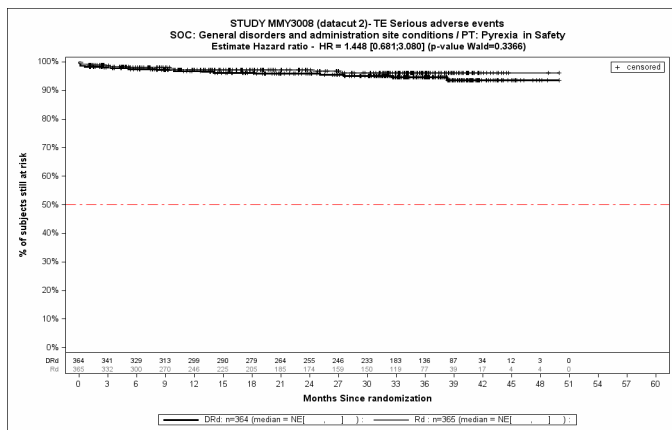
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Asthenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



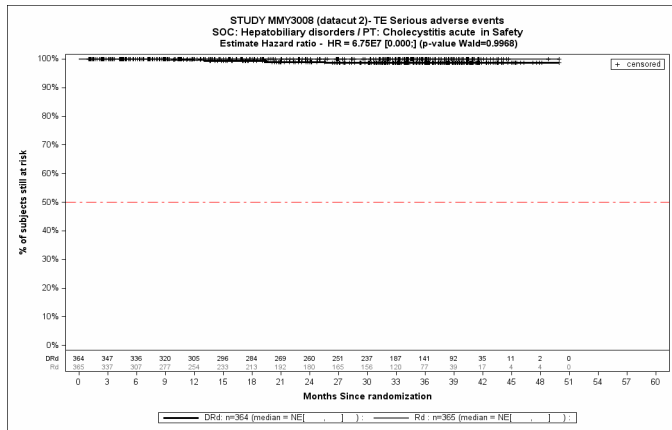
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Ermüdung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



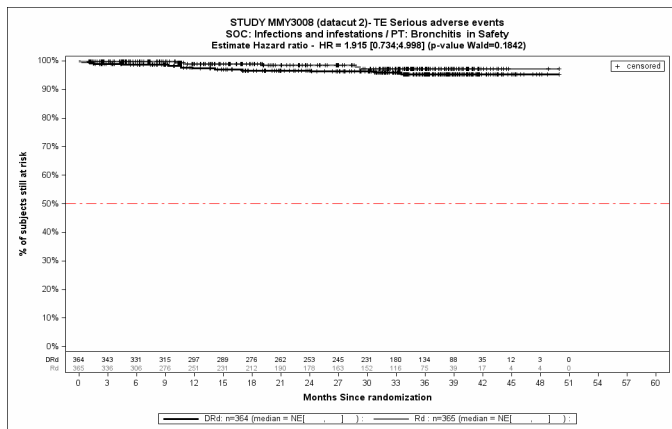
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



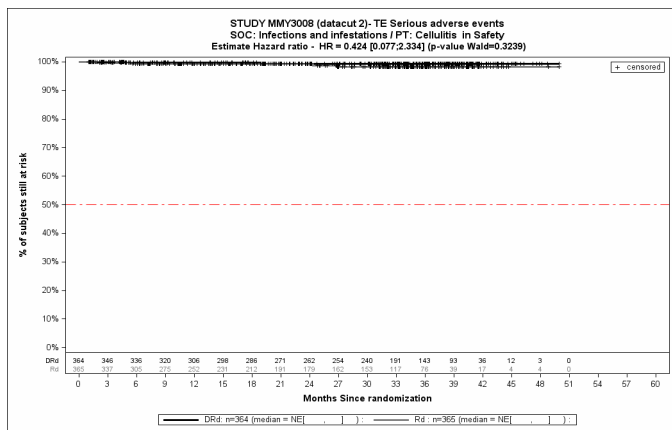
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Fieber, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



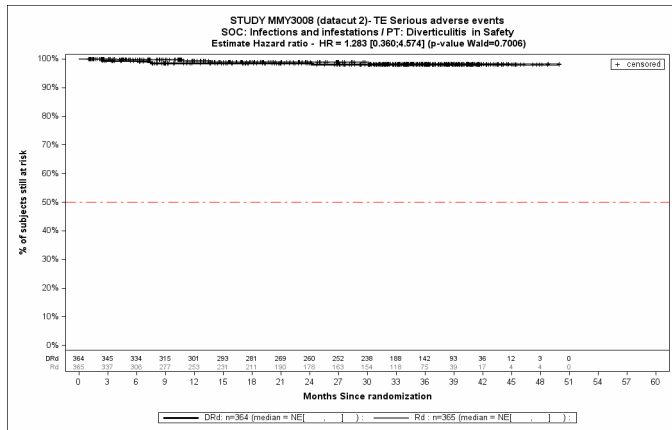
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Akute Cholezystitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



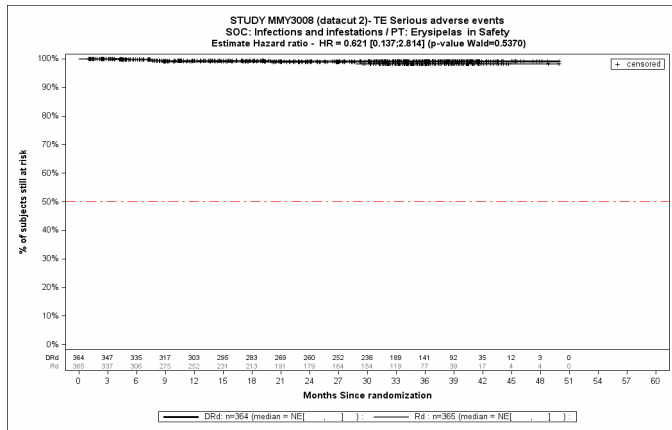
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Bronchitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



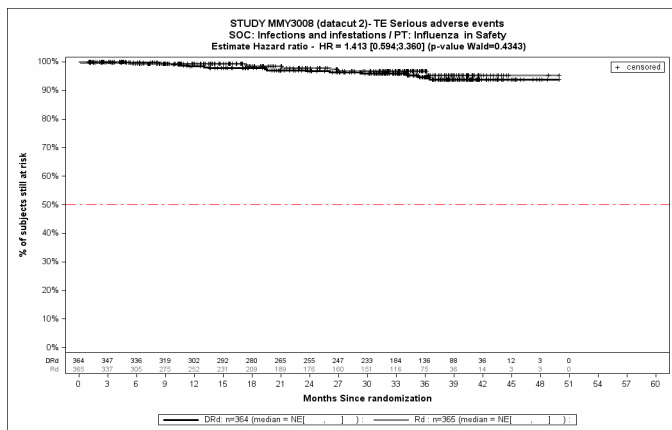
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Zellulitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



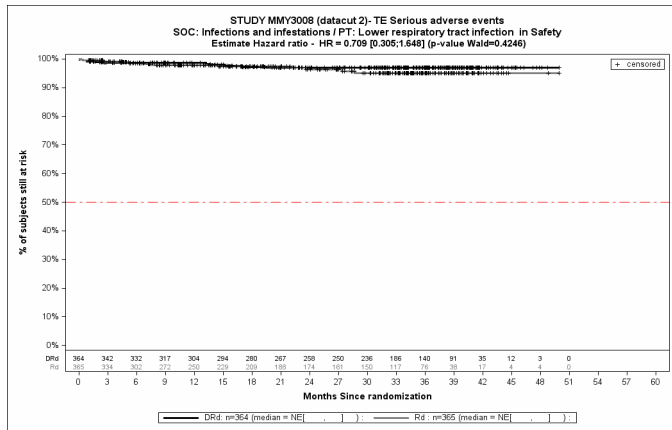
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Divertikulitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



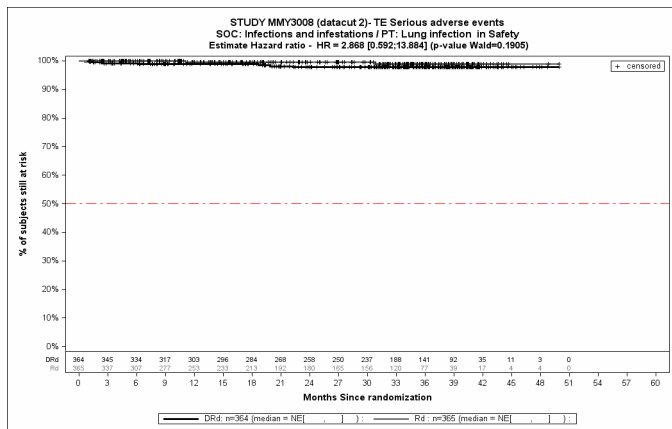
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Erysipel*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



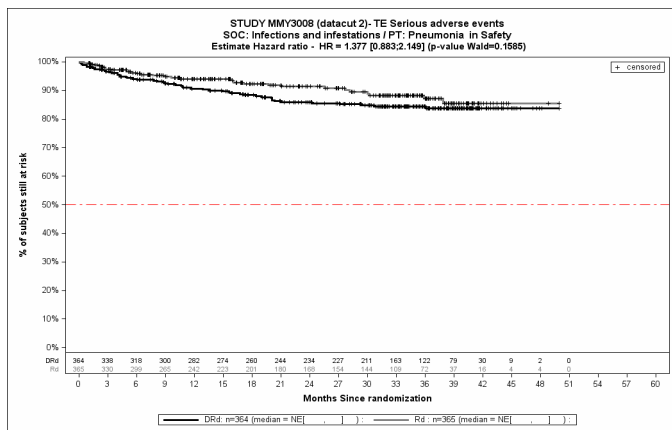
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Grippe*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



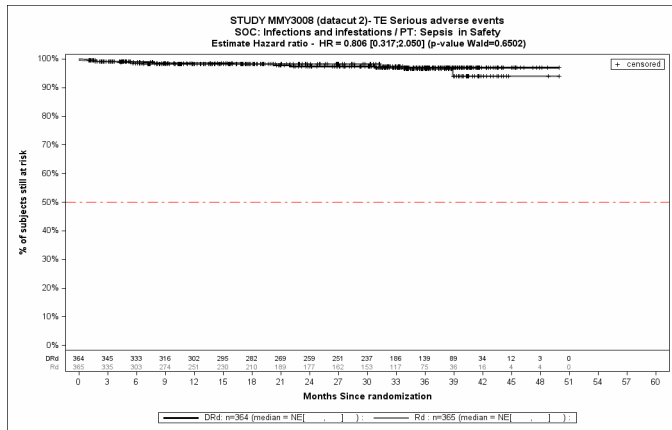
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



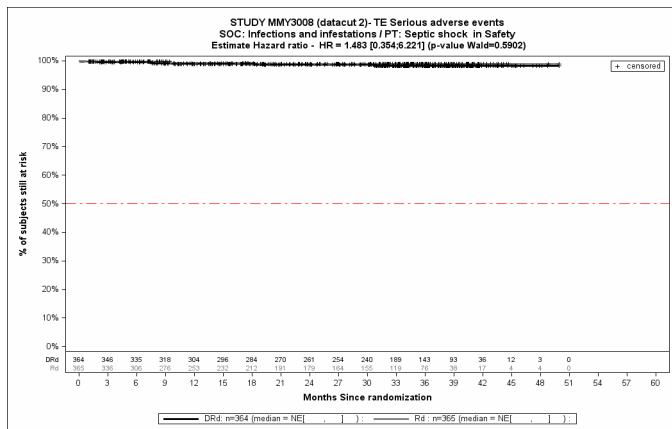
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Lungeninfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



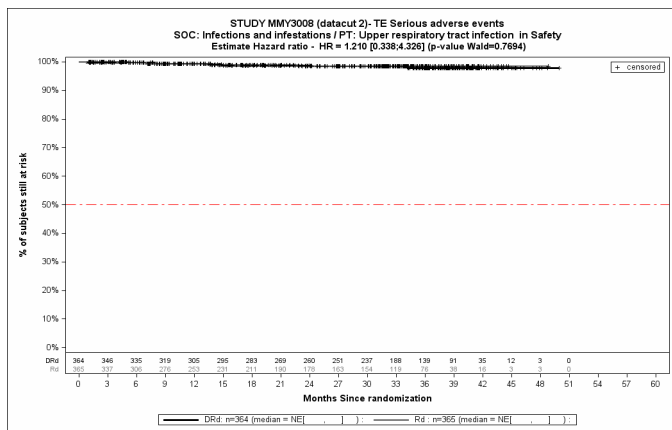
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



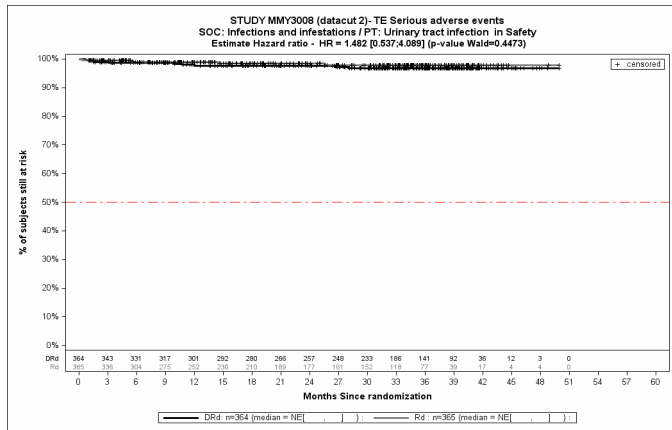
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Sepsis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



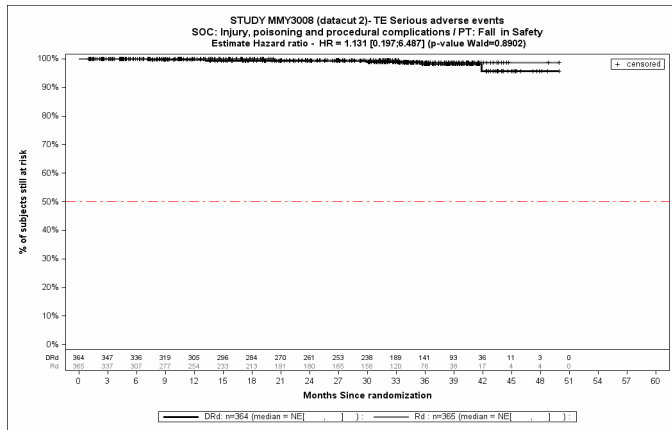
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Septischer Schock*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



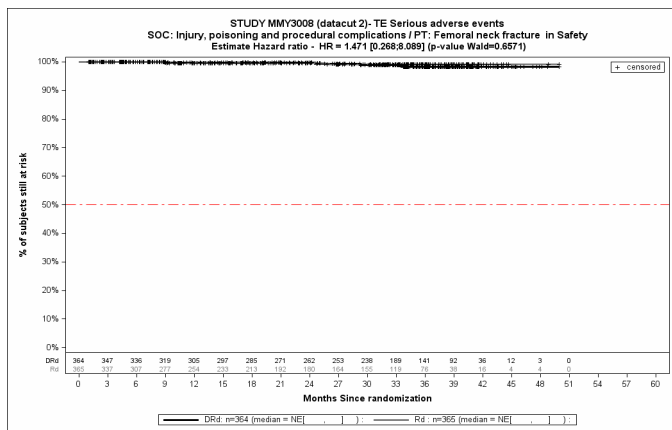
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



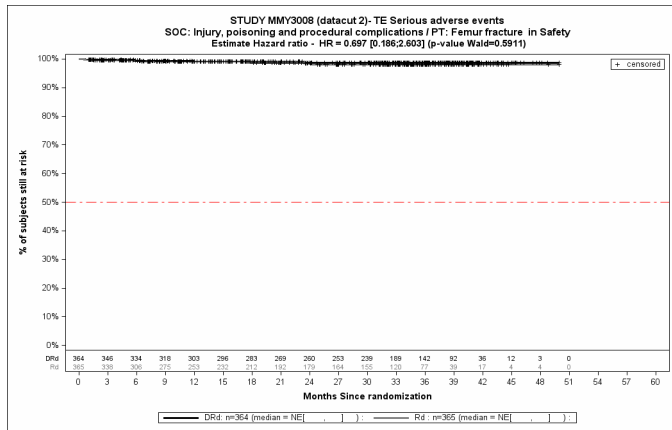
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



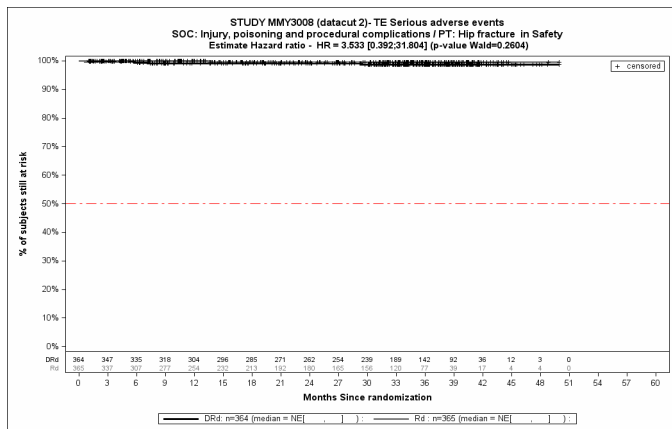
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Sturz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



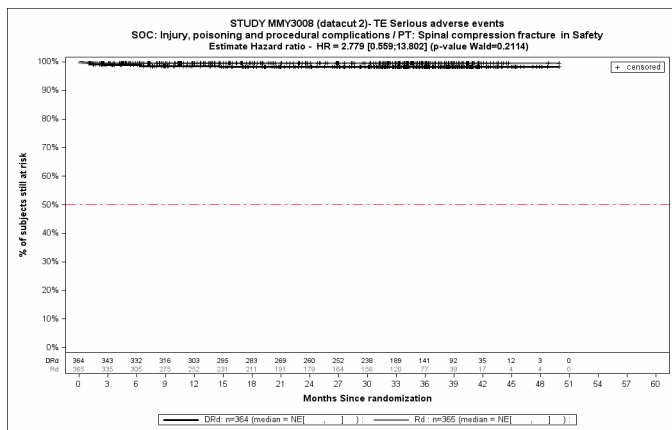
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Oberschenkelhalsfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



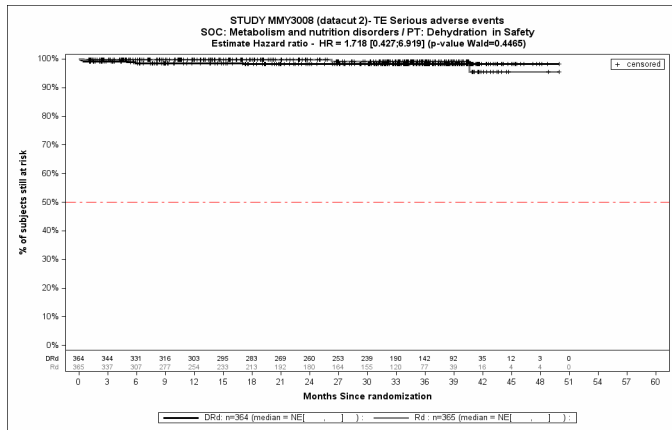
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Oberschenkelfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



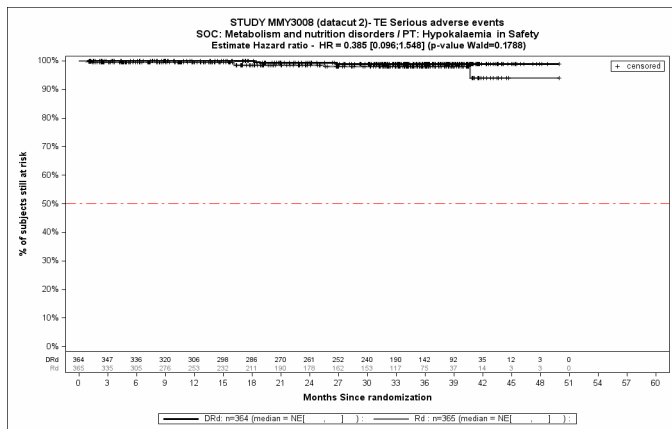
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Fraktur der Hüfte, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



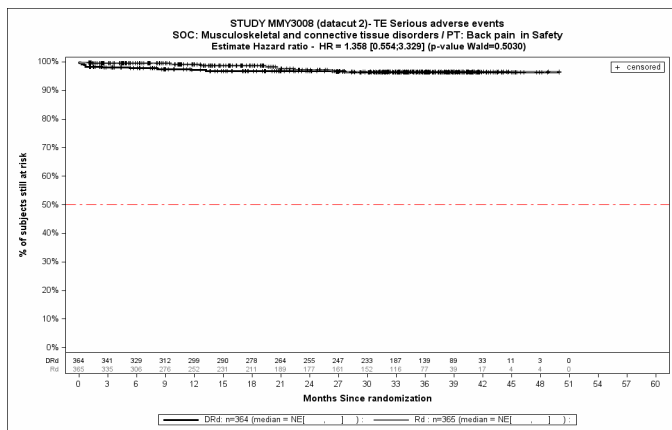
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



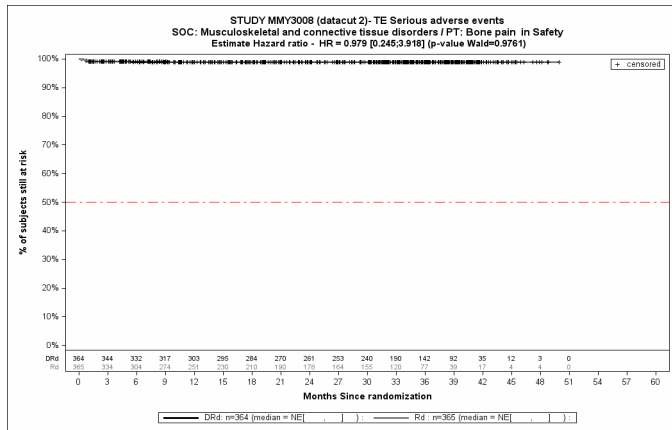
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Dehydration, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



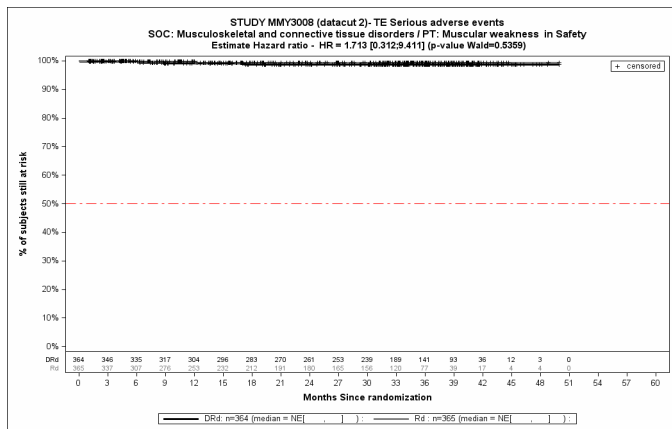
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Hypokaliämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



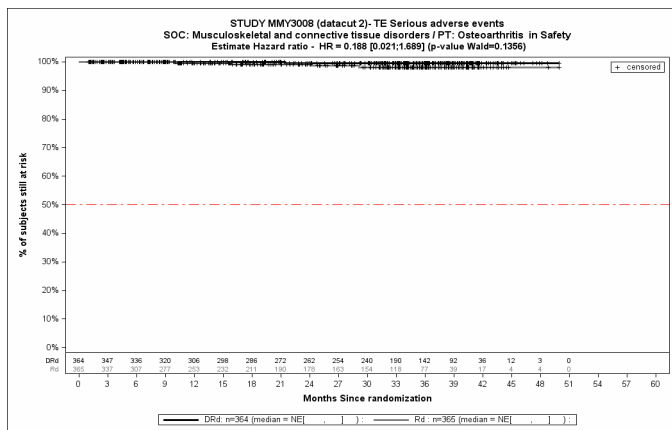
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



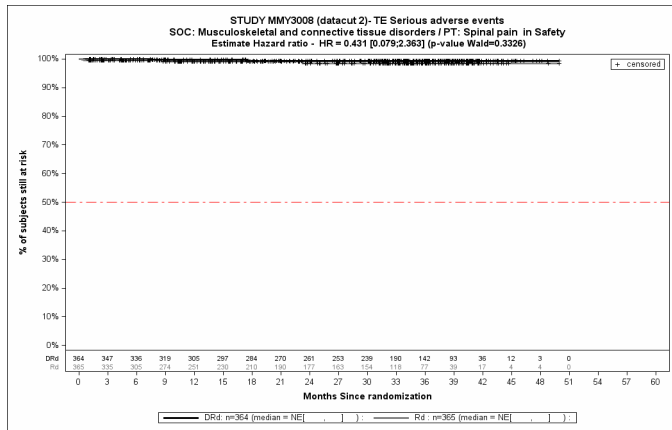
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



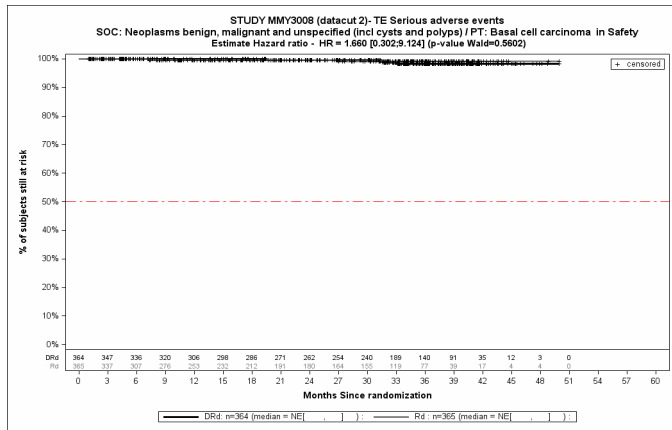
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



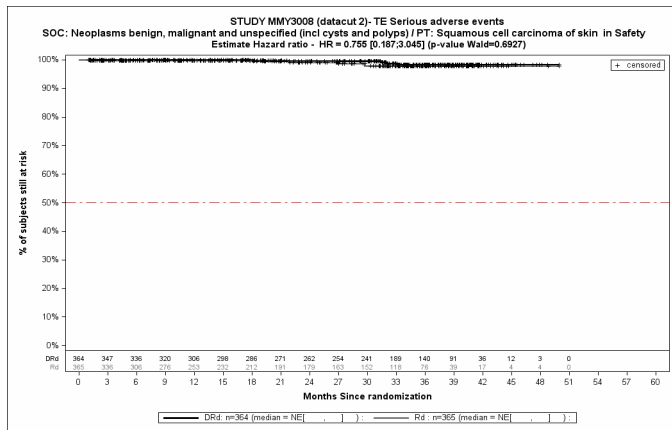
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Osteoarthritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



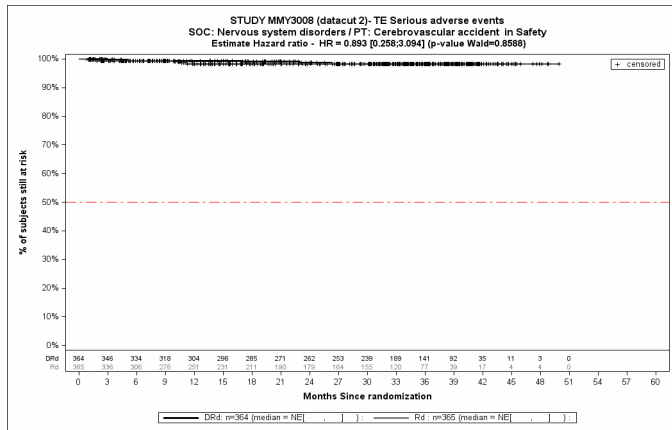
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Wirbelsäulenschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



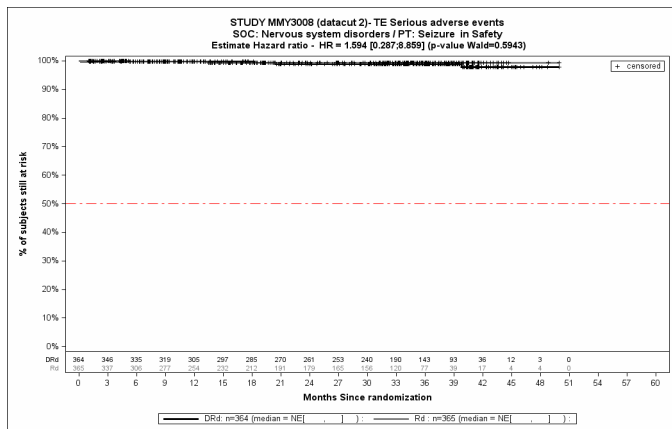
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



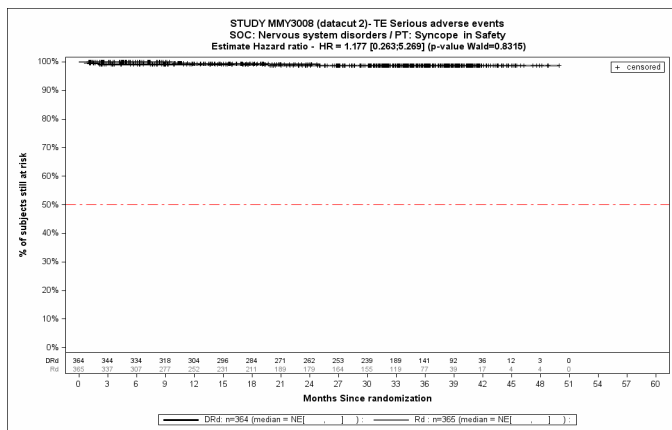
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



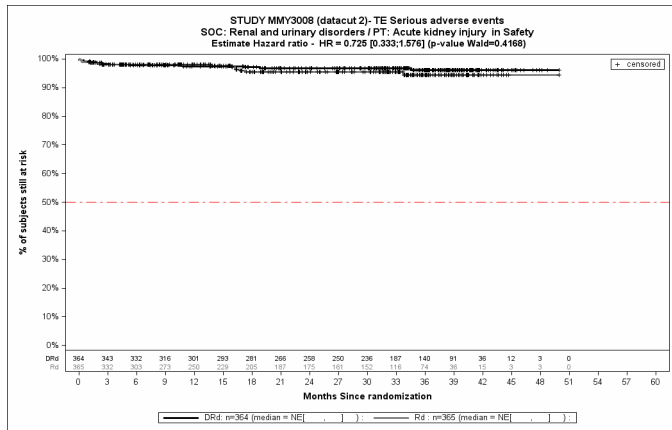
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Apoplektischer Insult, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



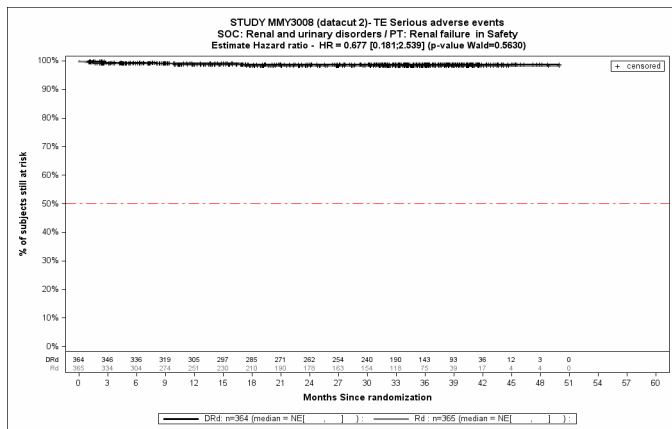
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Krampfanfall, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



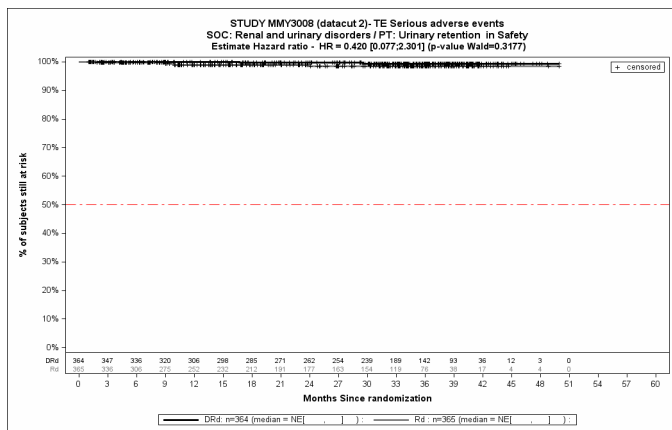
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Synkope, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



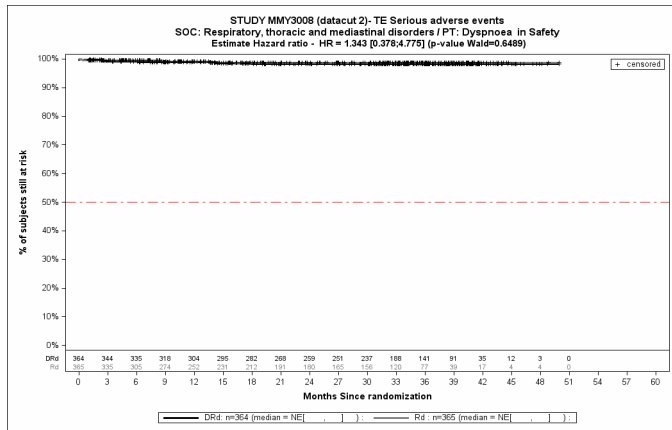
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



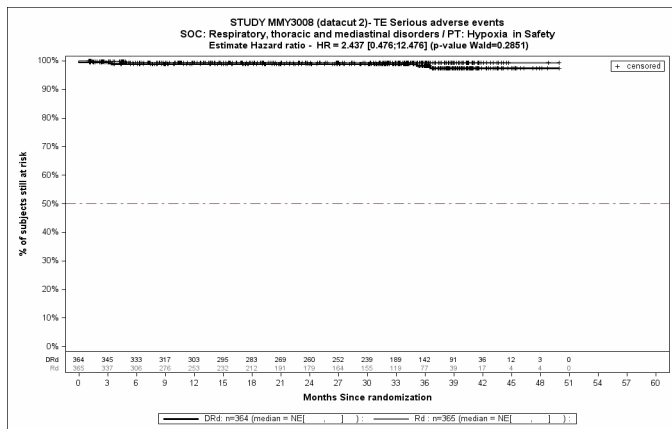
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Nierenversagen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



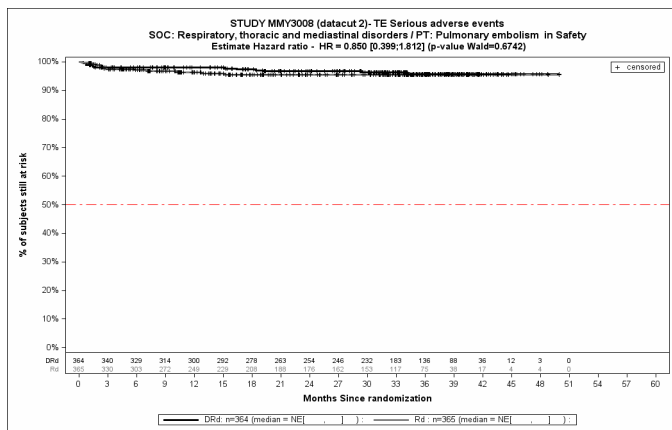
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Harnretention*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



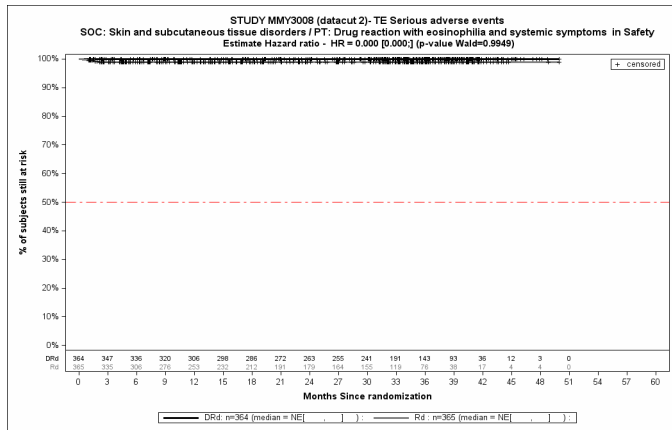
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



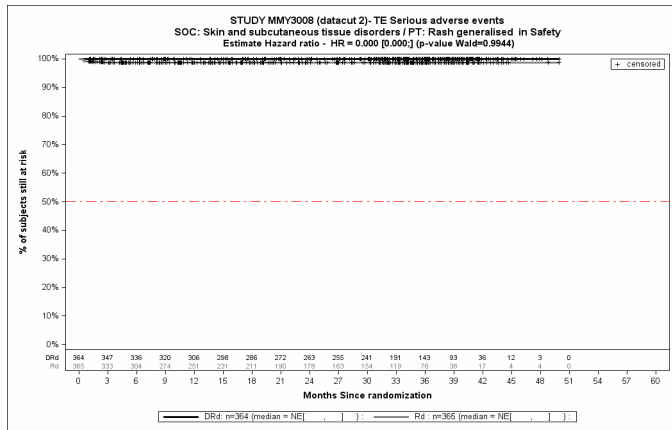
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Hypoxie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



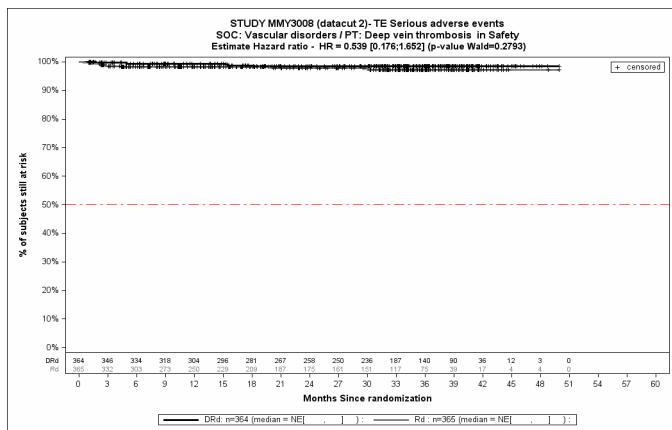
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



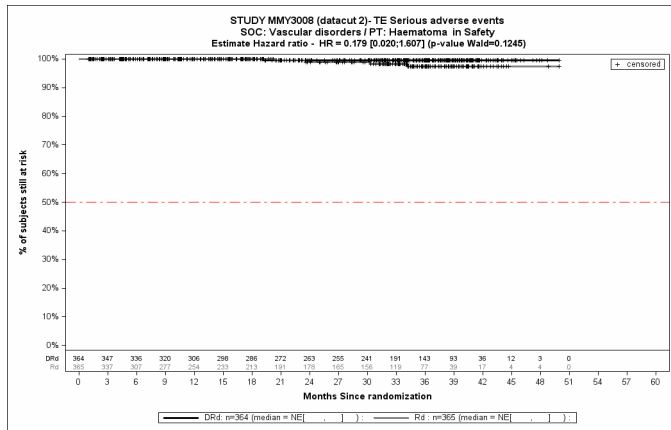
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



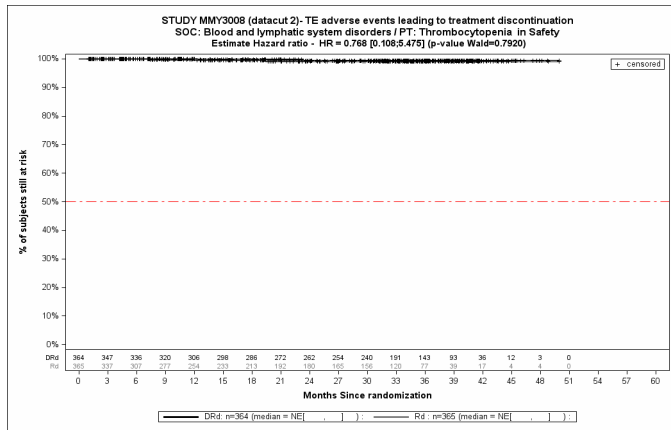
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Ausschlag generalisiert*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



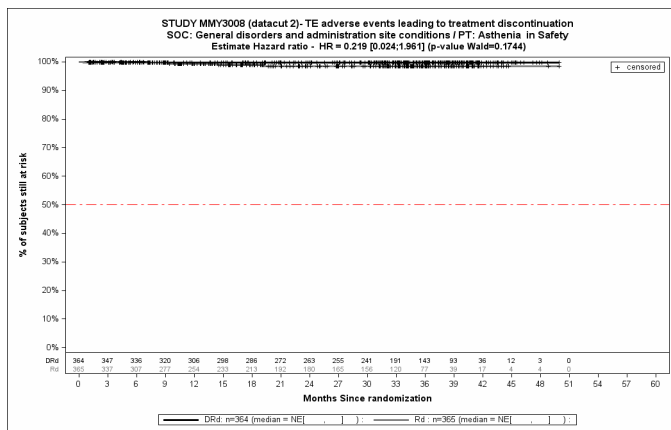
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Tiefe Beinvenenthrombose*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



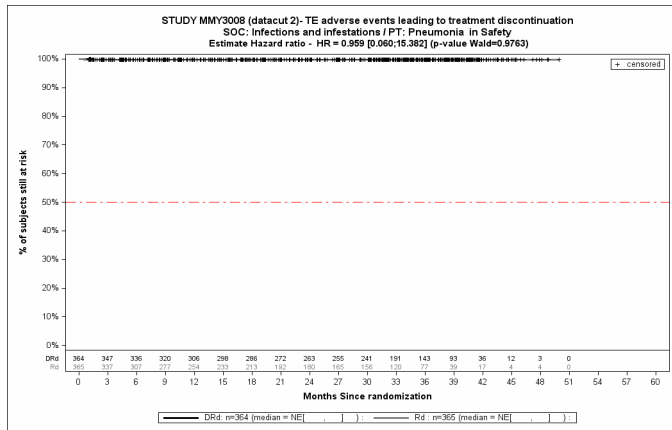
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Hämatom*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



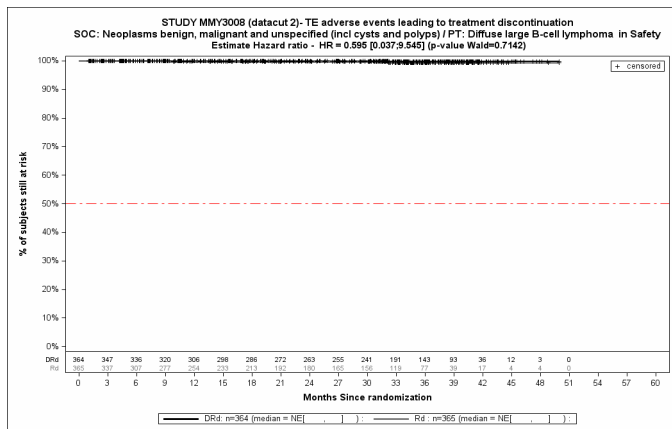
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



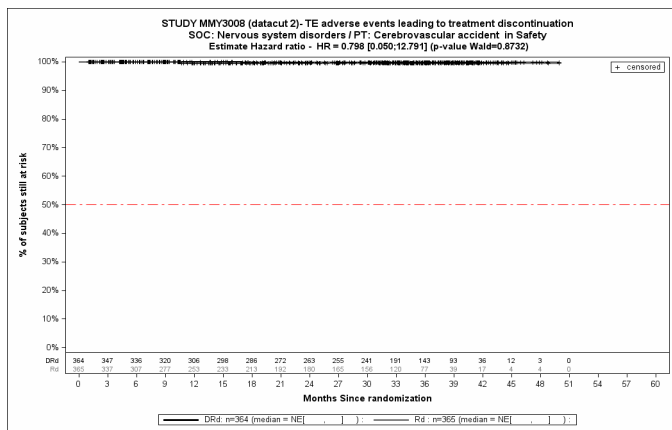
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Asthenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



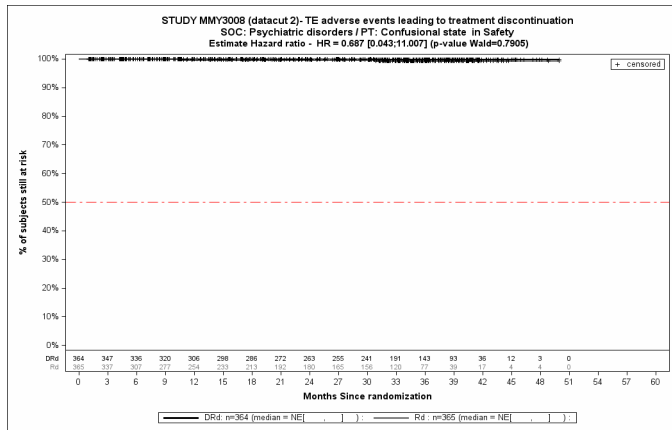
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



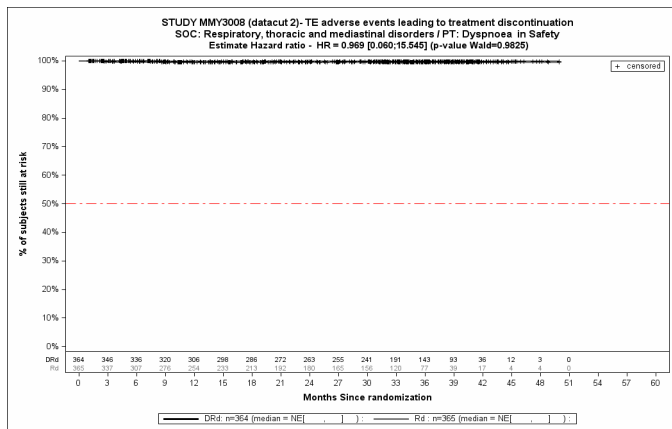
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT Apoplektischer Insult, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



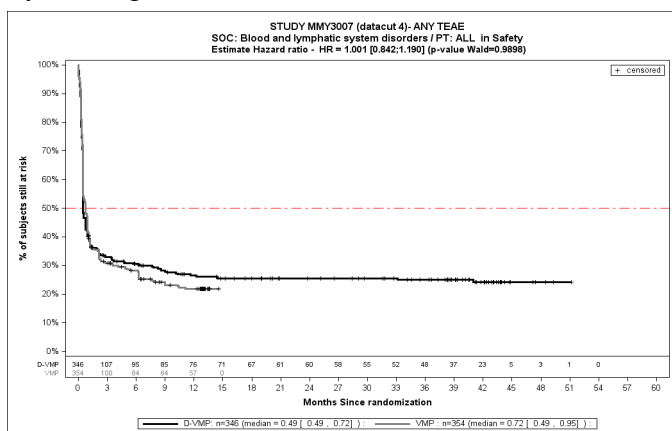
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT Verwirrheitszustand, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA



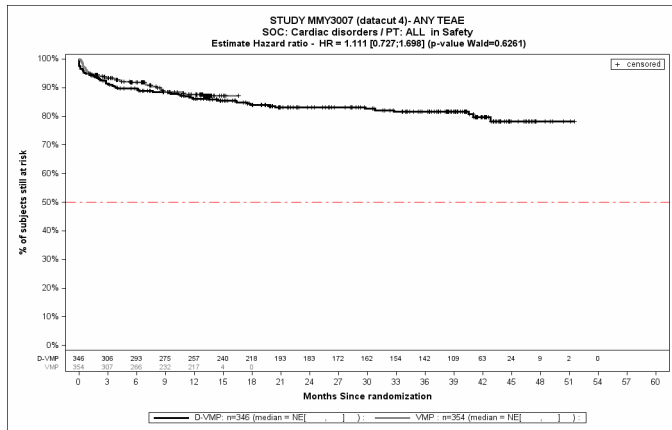
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie MAIA

ALCYONE

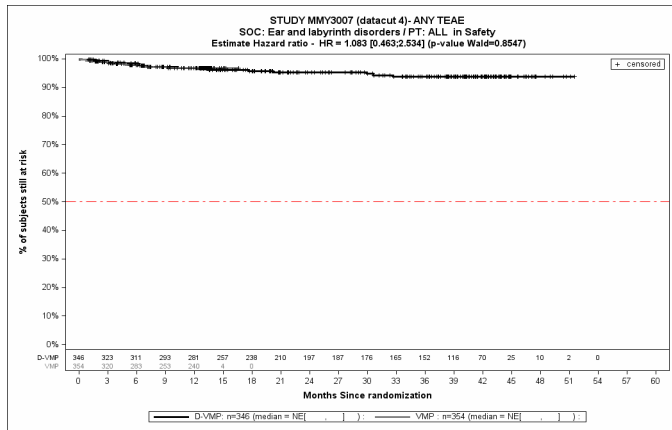
Systemorganklassen



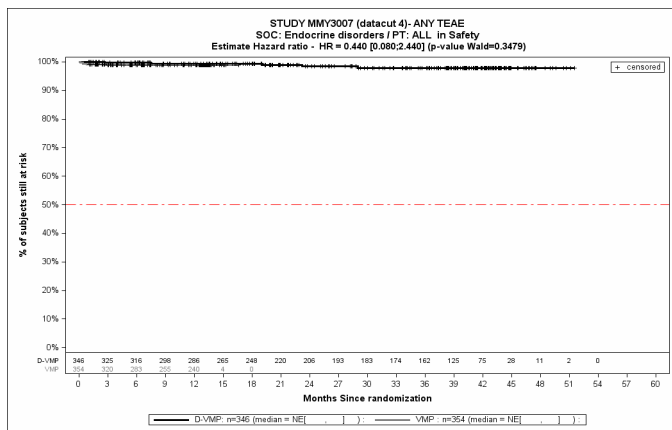
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



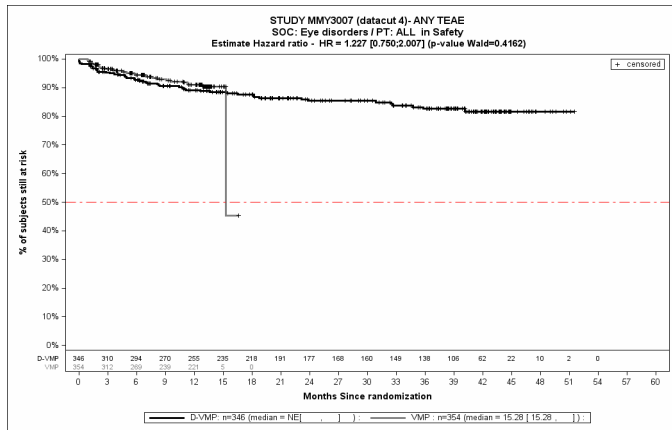
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



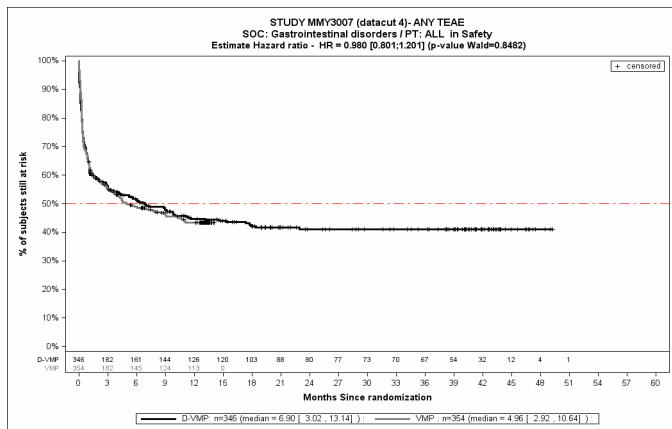
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



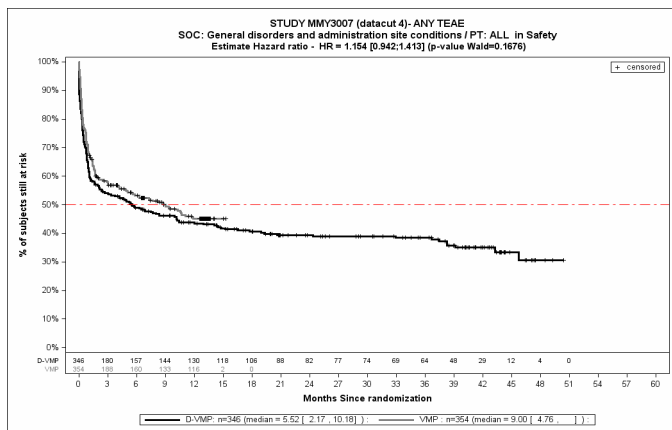
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Endokrine Erkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



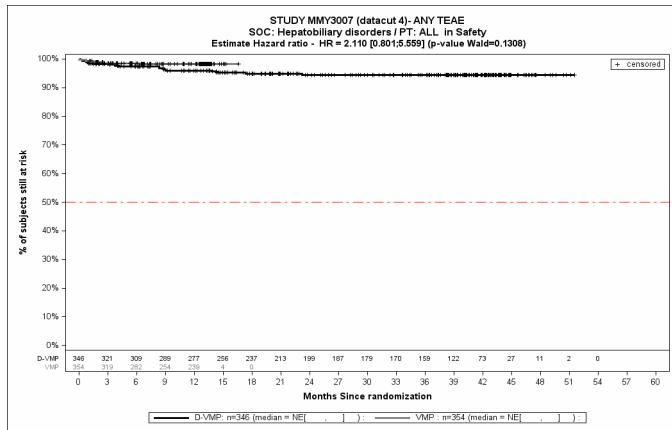
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



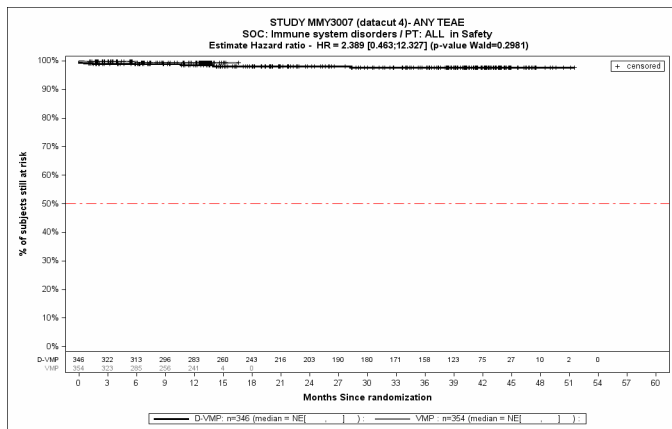
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



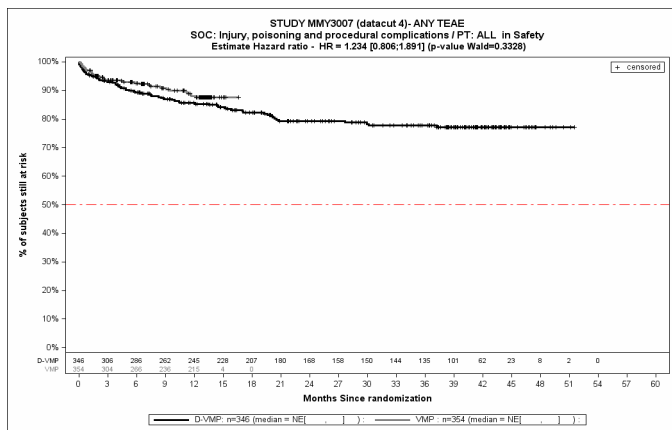
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



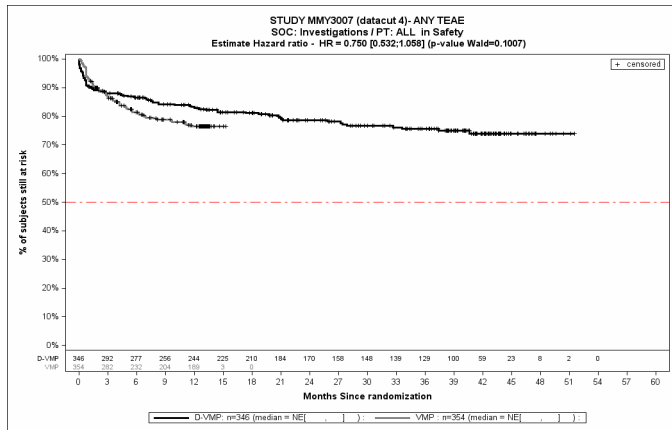
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



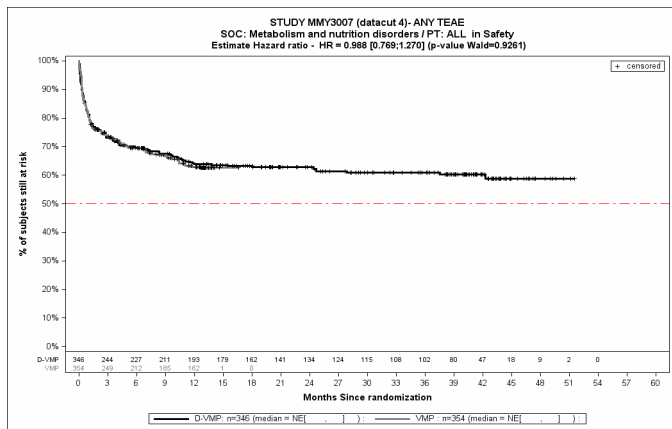
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



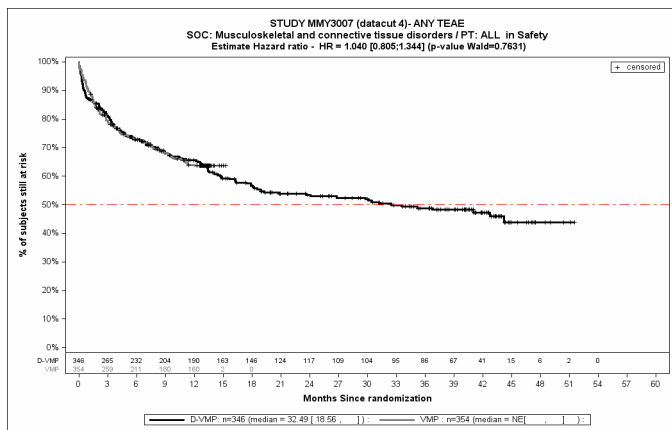
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



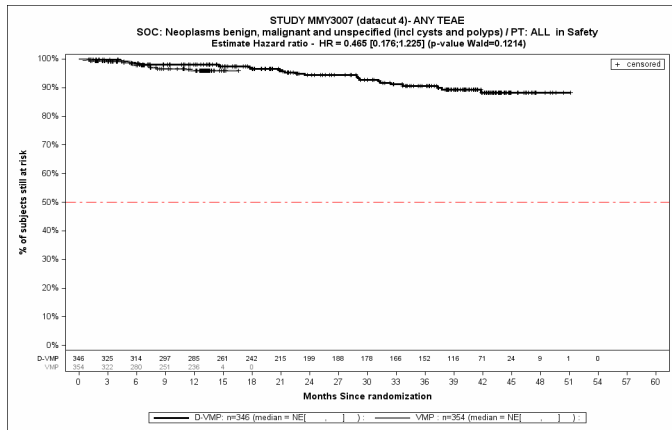
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



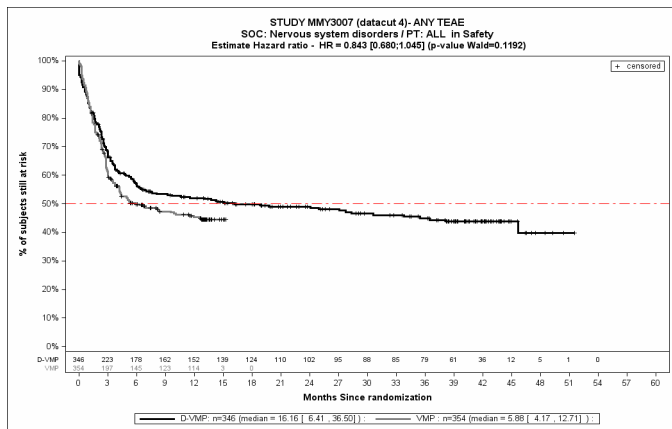
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



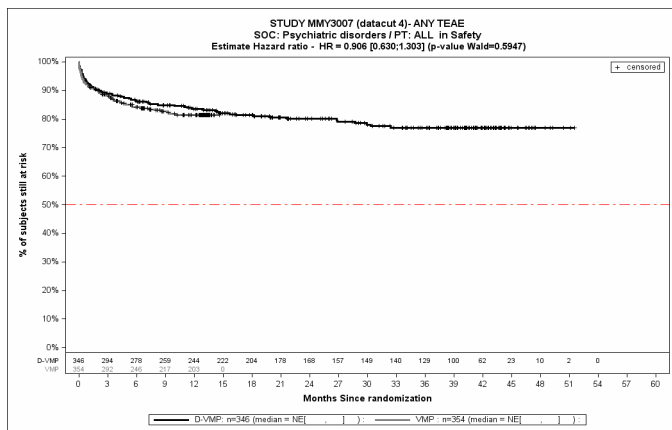
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



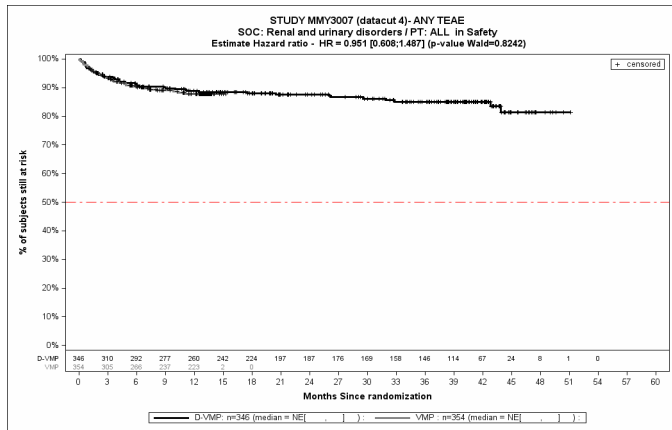
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



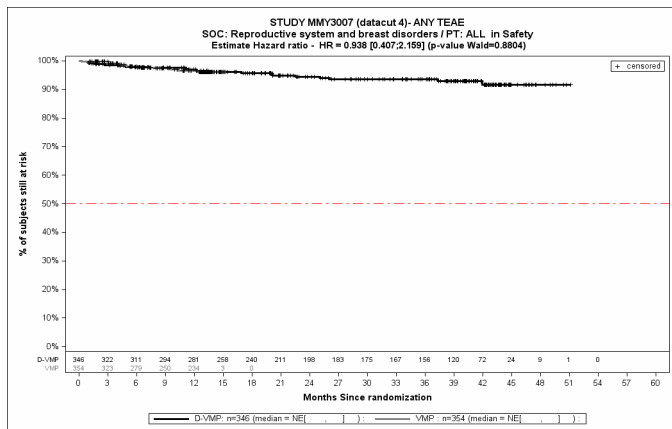
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



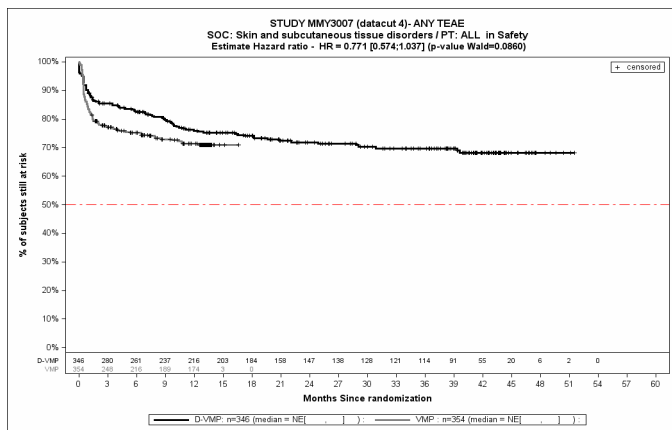
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



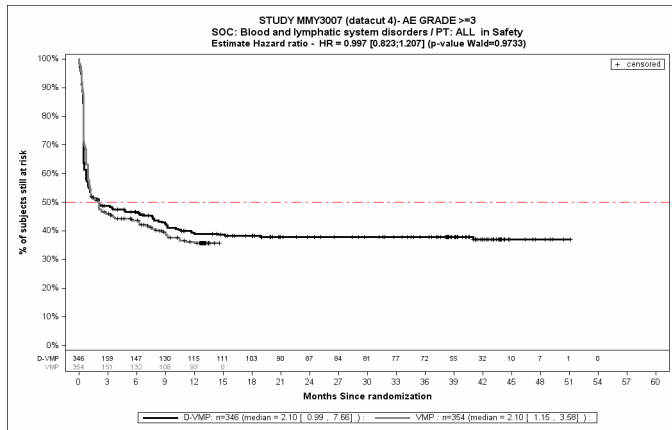
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



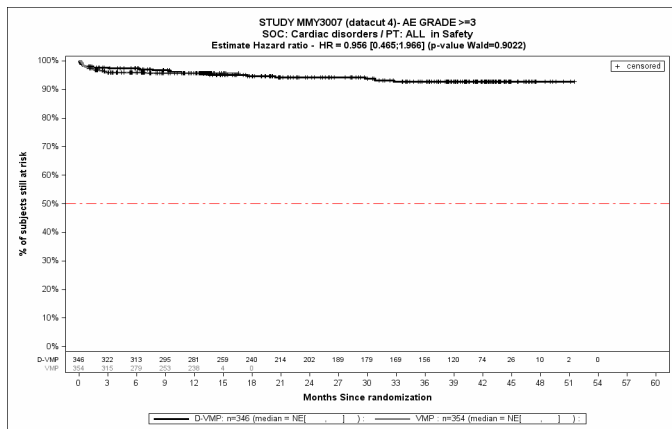
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



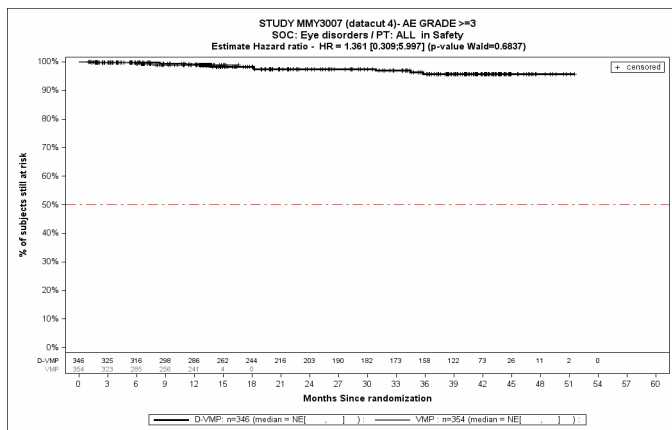
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



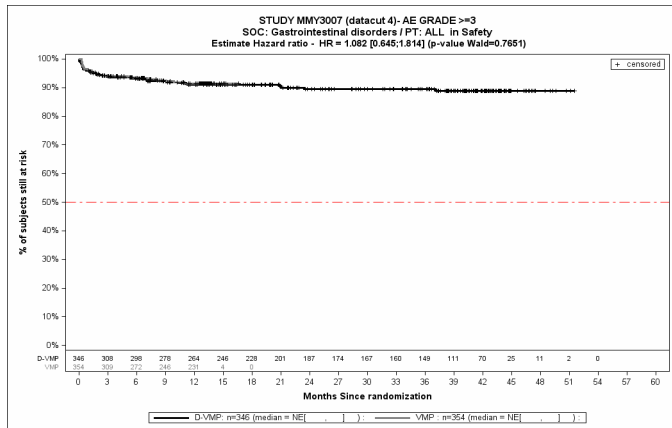
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



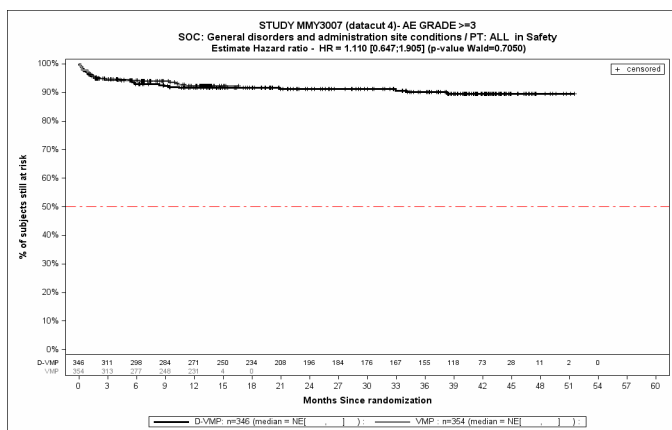
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



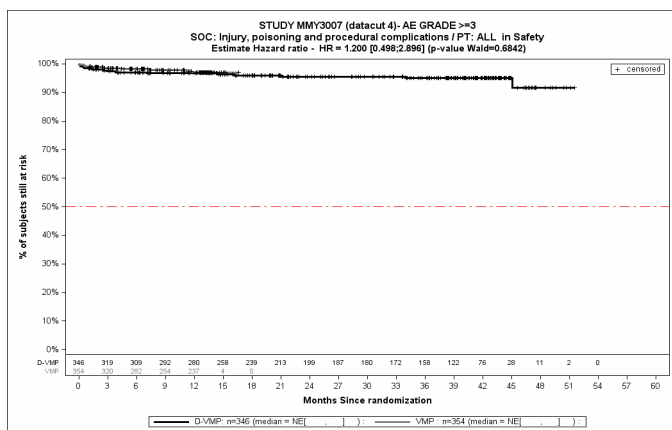
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



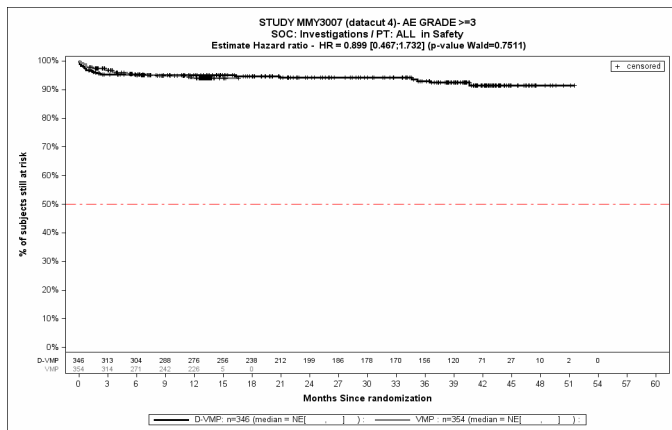
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



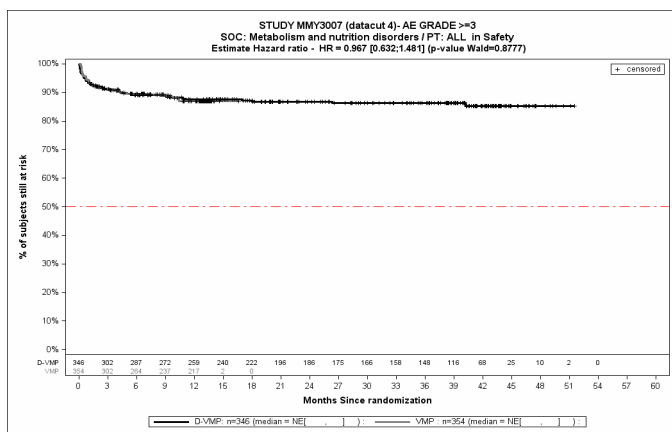
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



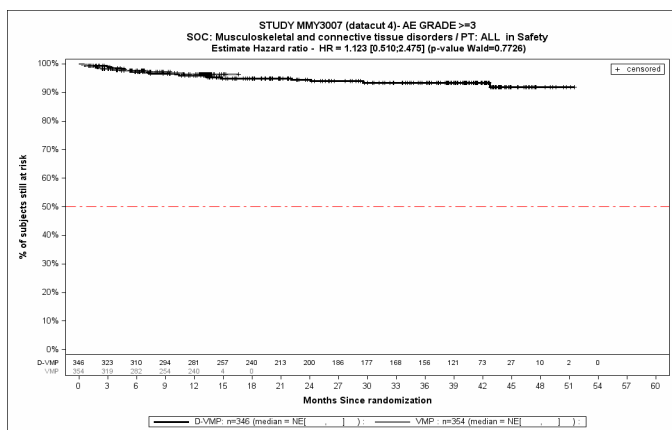
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



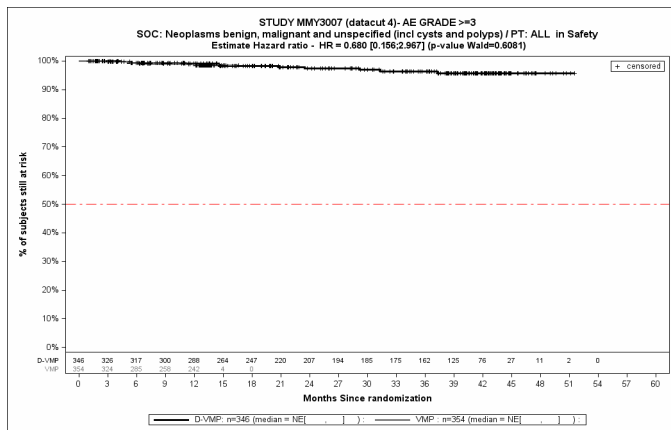
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



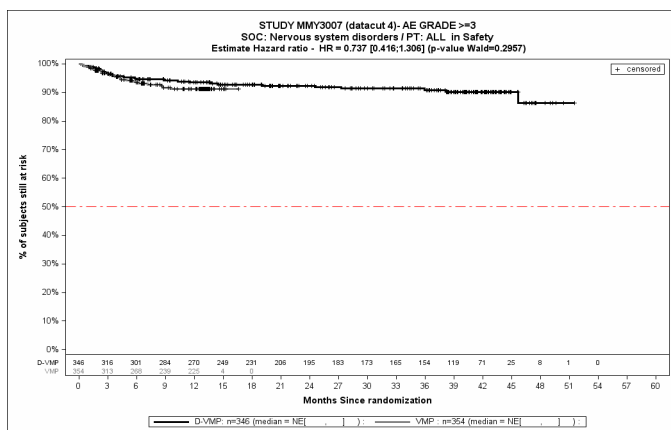
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



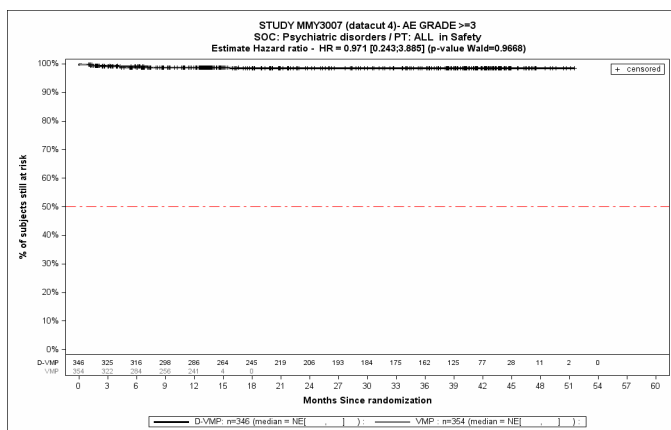
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



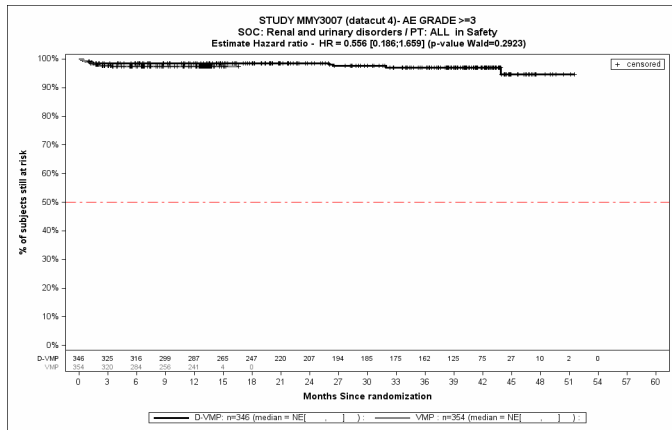
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



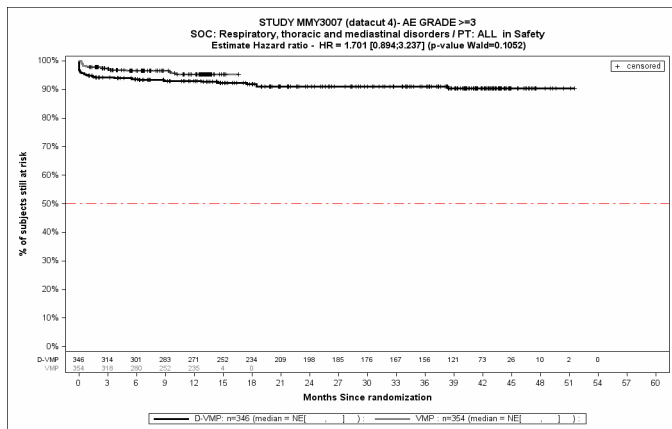
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



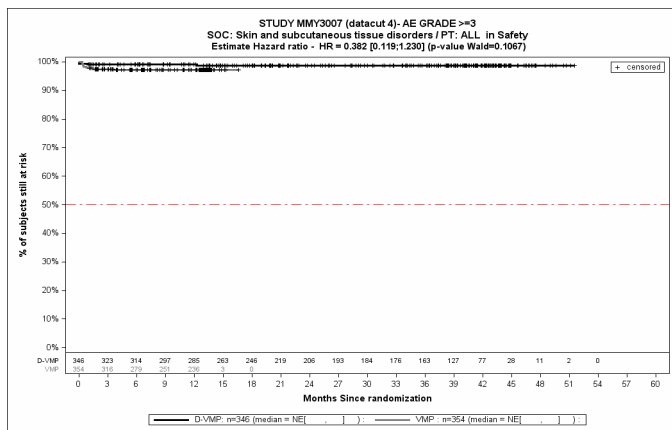
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



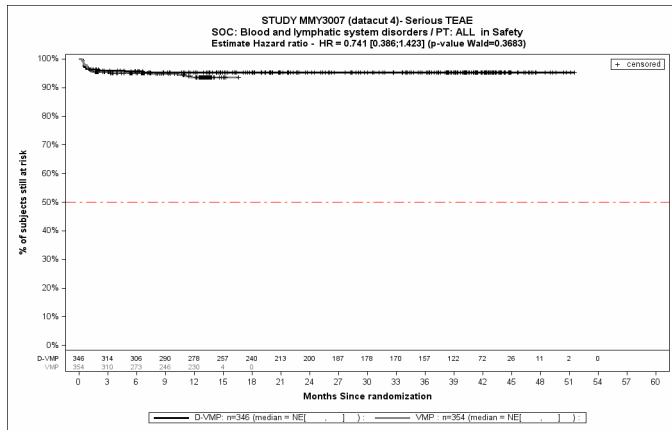
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



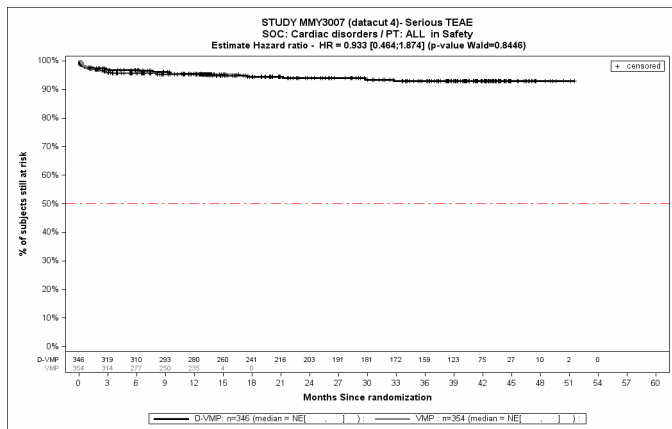
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



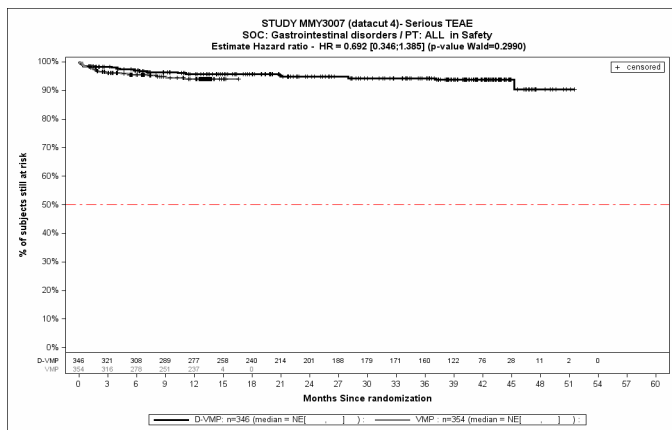
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



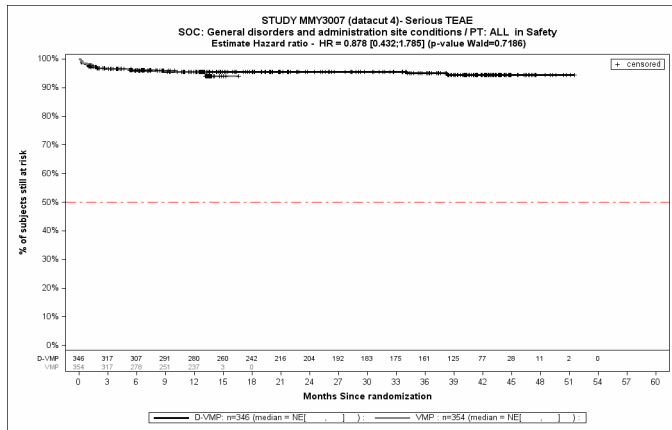
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



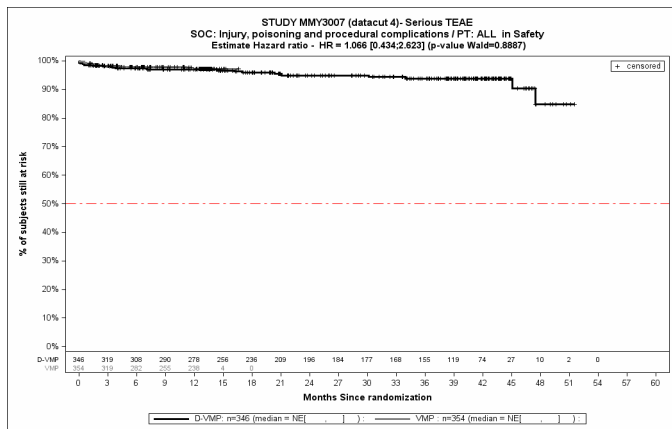
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



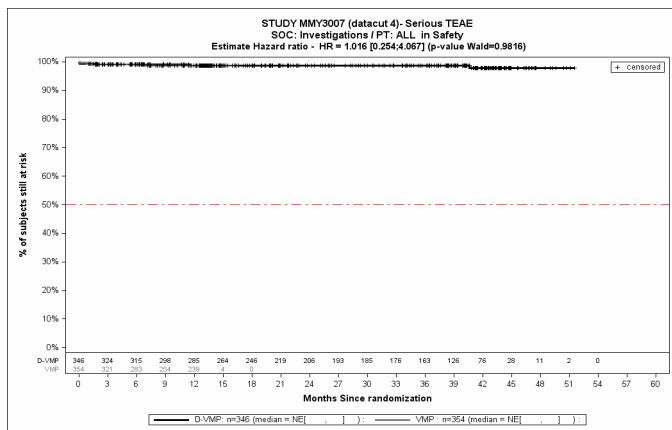
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



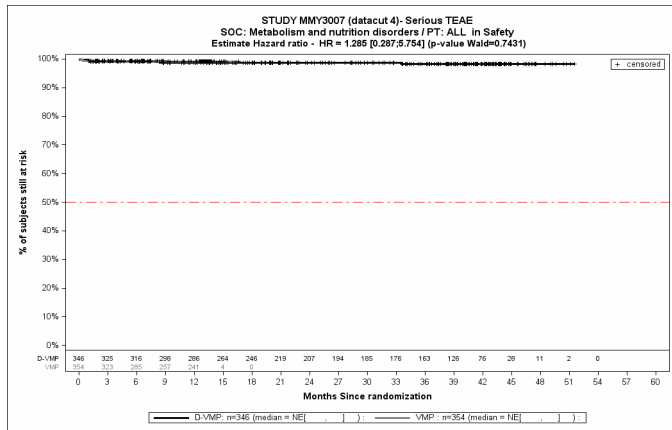
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



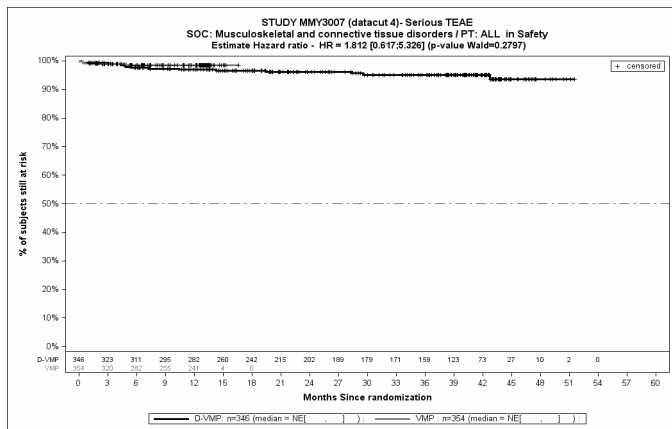
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



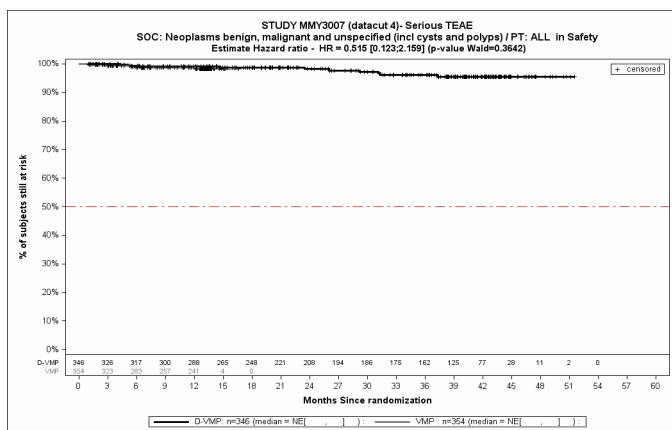
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



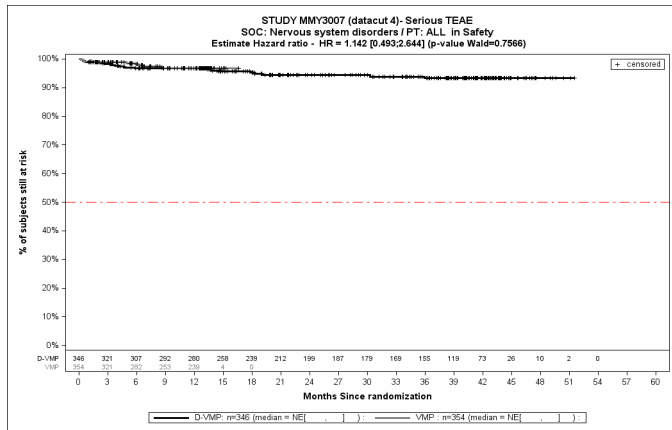
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



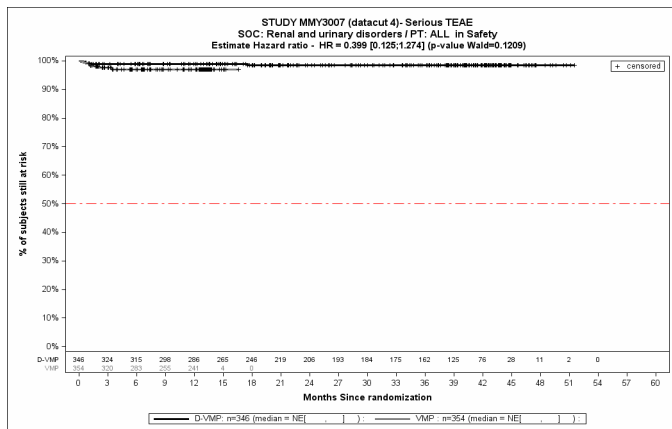
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



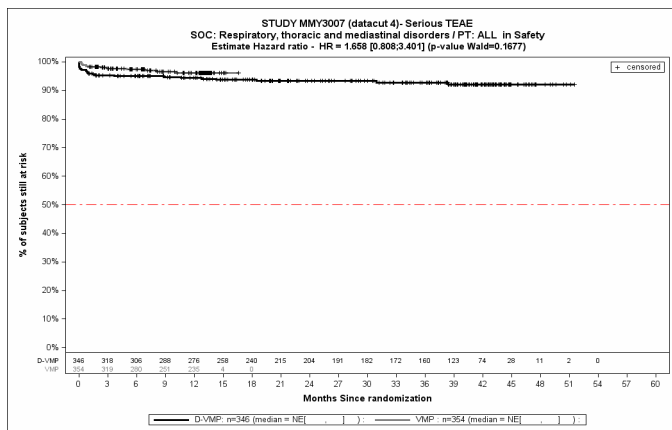
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



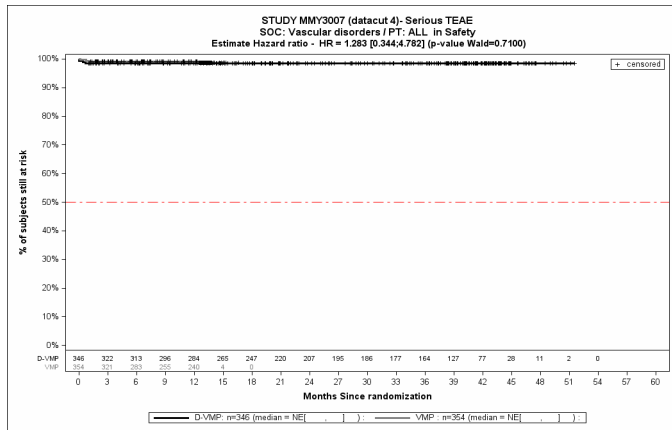
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



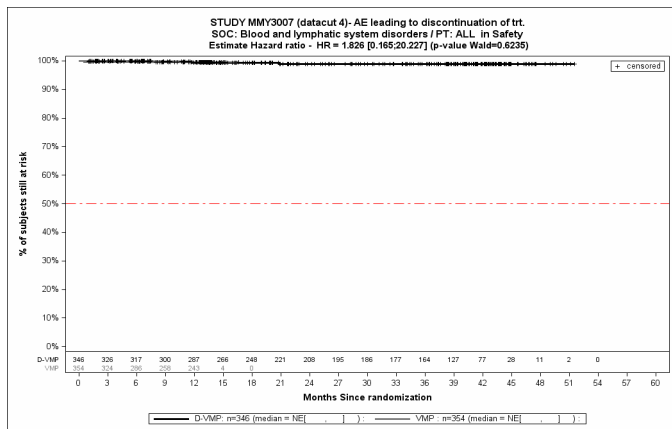
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



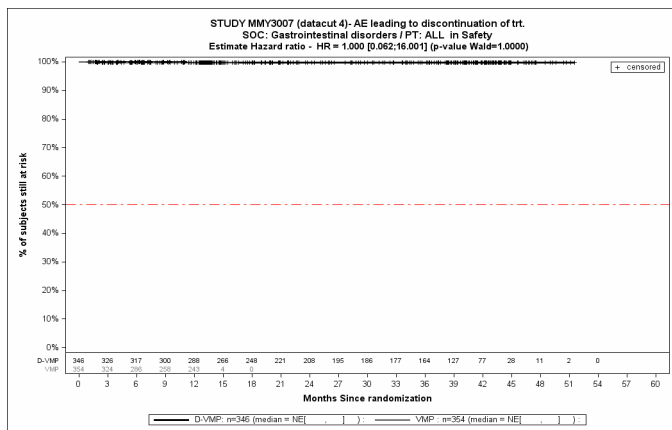
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



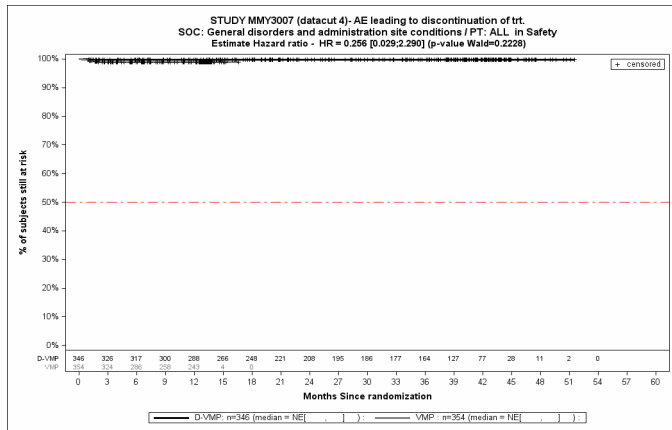
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



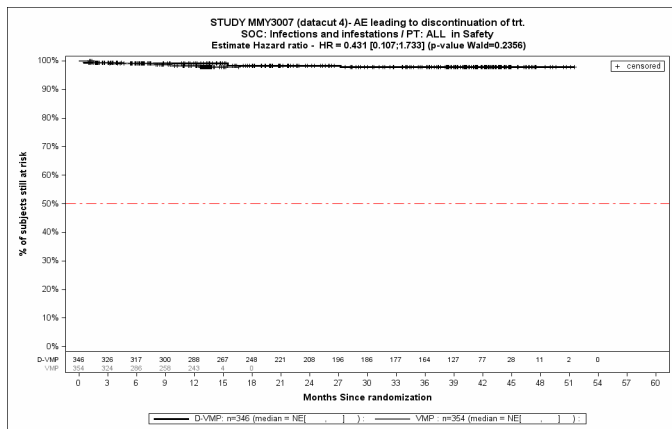
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



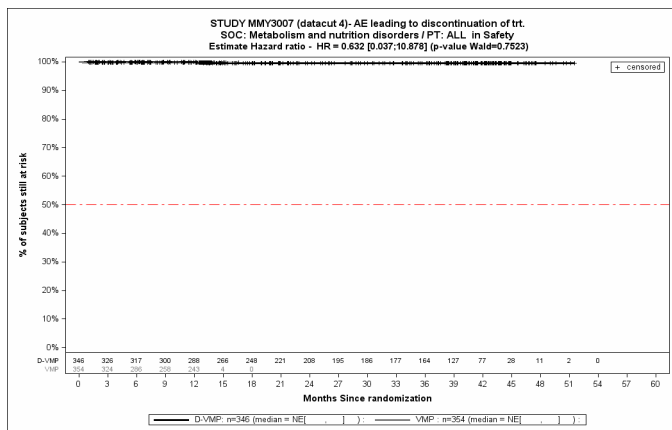
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



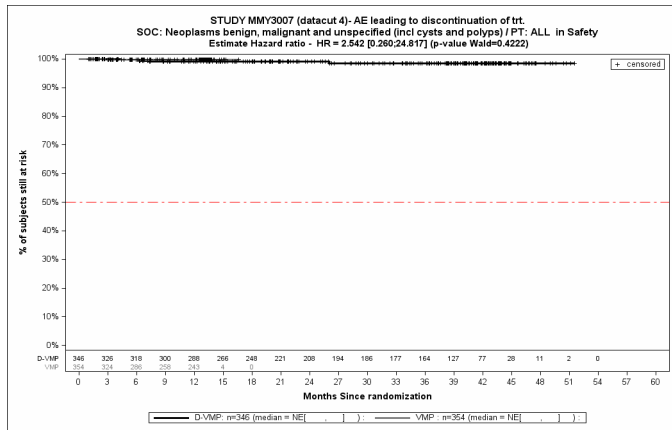
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



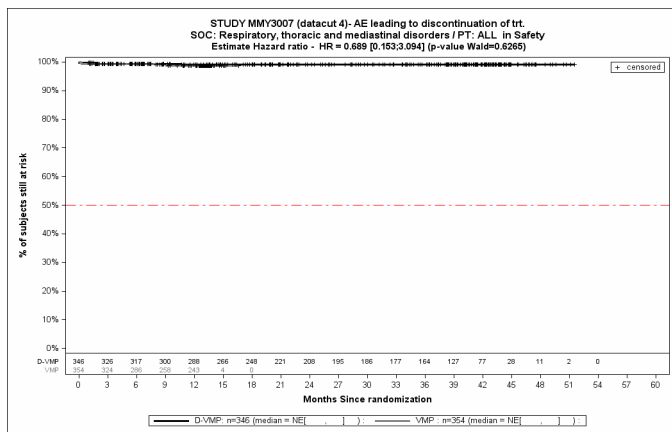
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

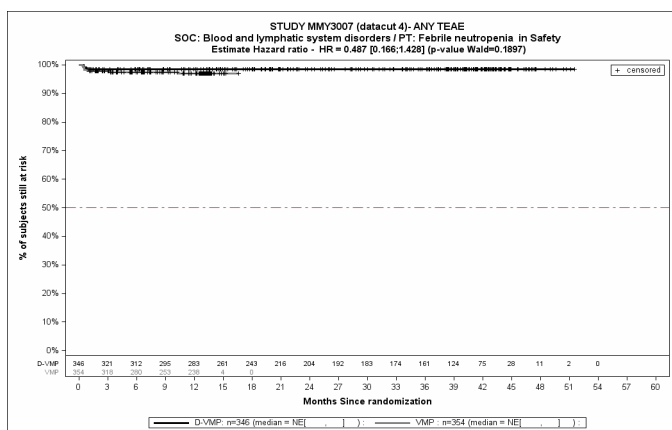


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

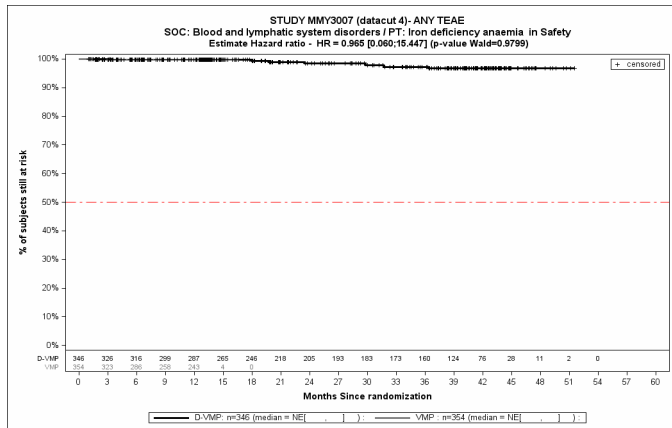


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE

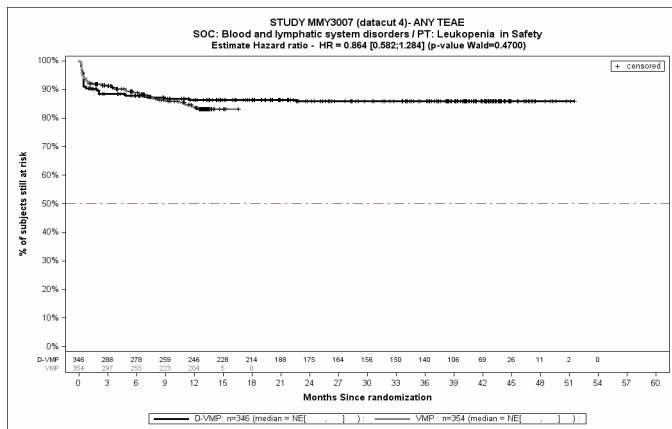
Bevorzugte Begriffe



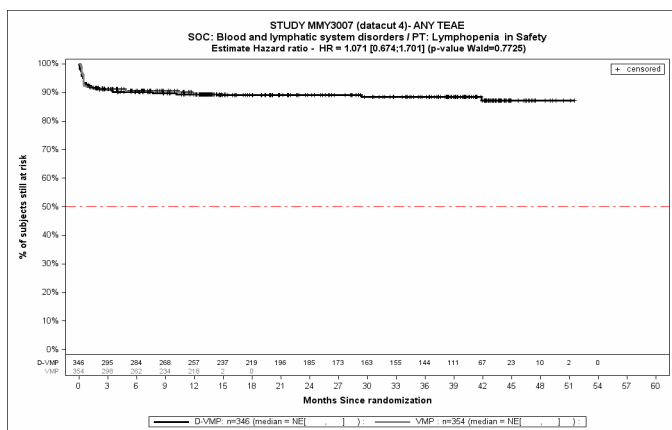
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Febrile Neutropenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



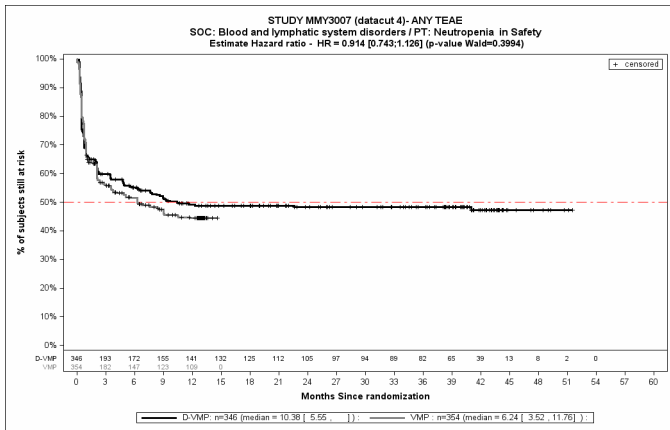
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Eisenmangelanämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



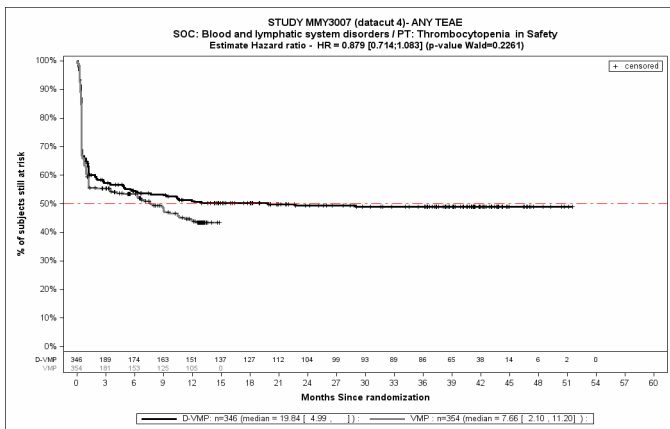
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Leukopenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



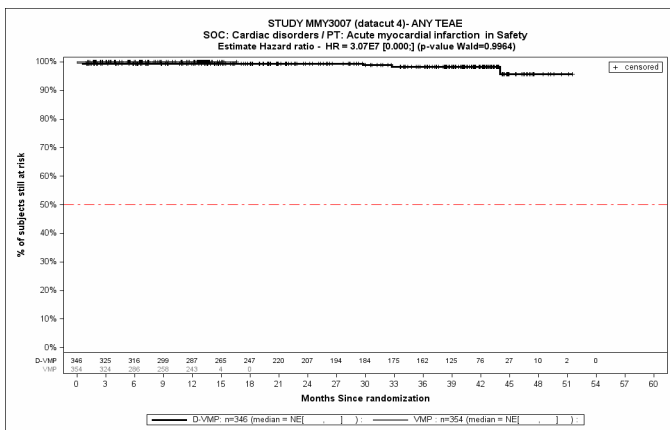
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Lymphopenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



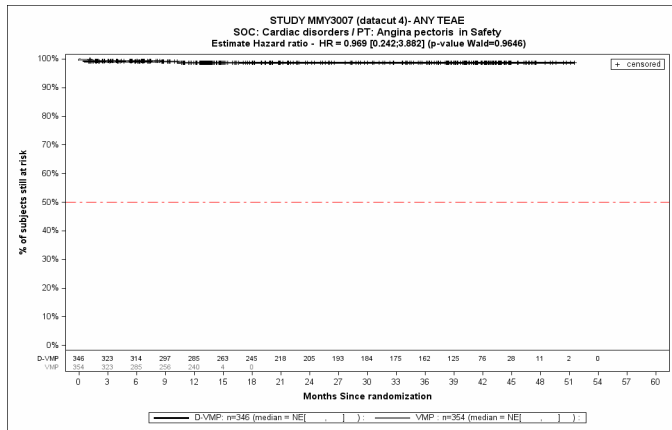
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Neutropenie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



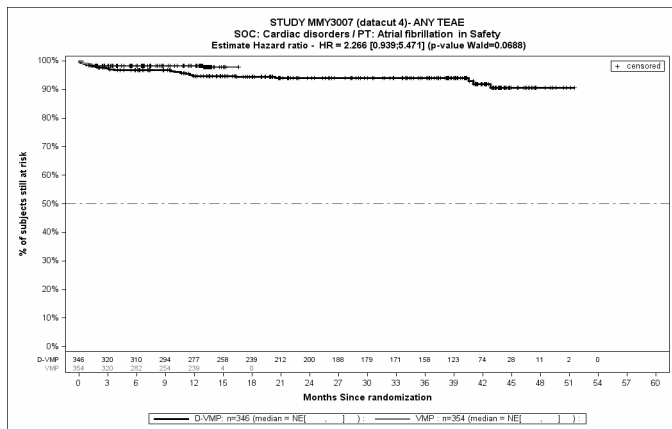
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



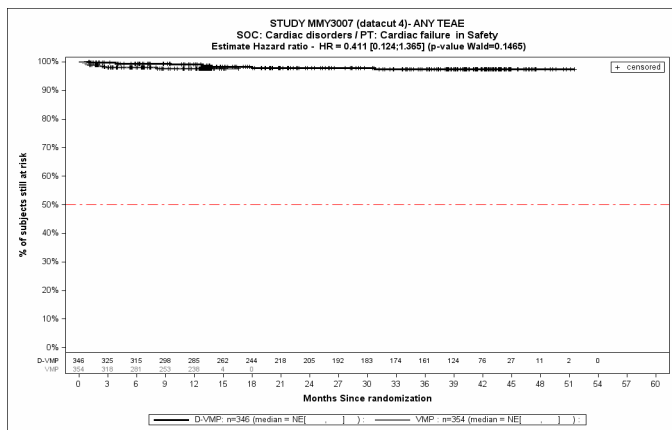
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Akuter Myokardinfarkt*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



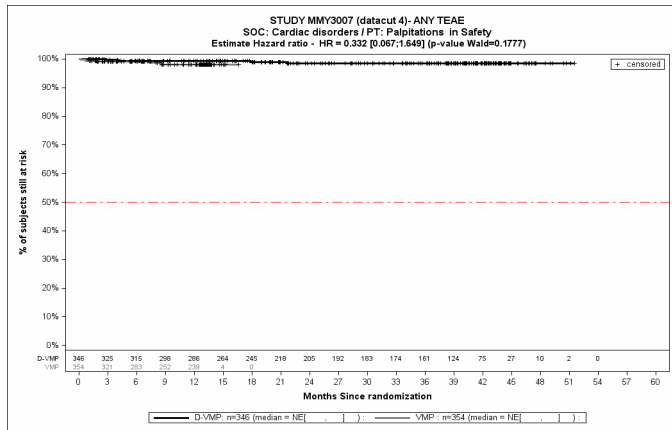
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Angina pectoris, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



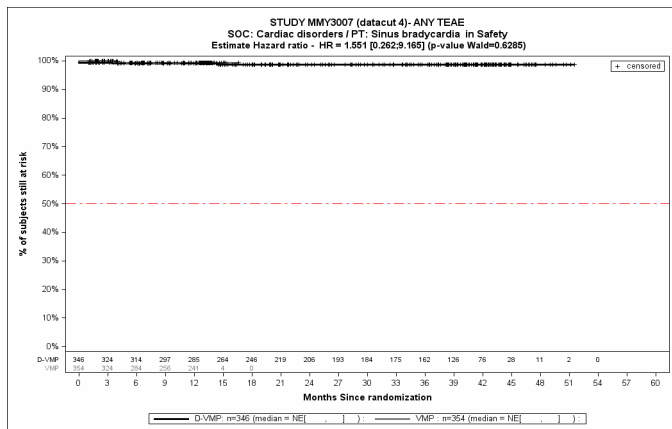
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



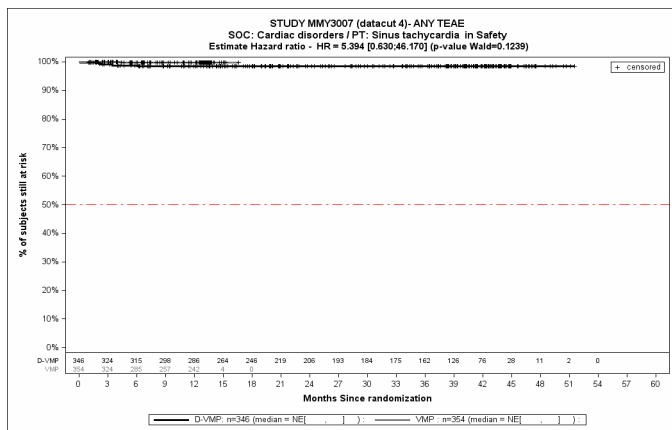
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



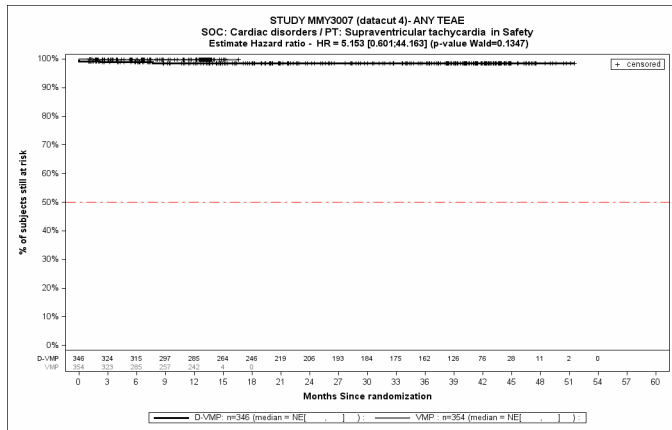
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Palpitationen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



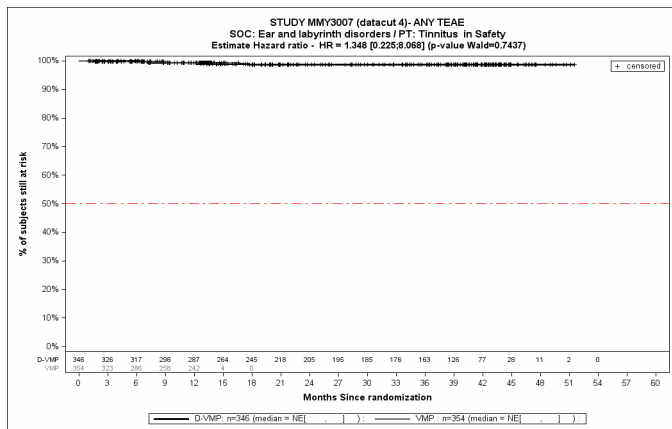
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sinusbradykardie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



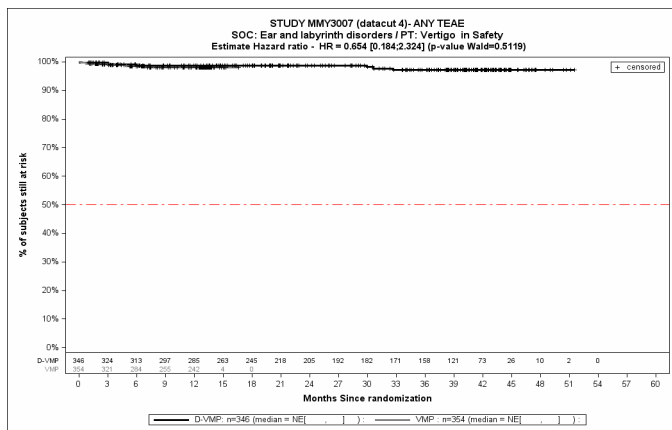
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sinustachykardie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



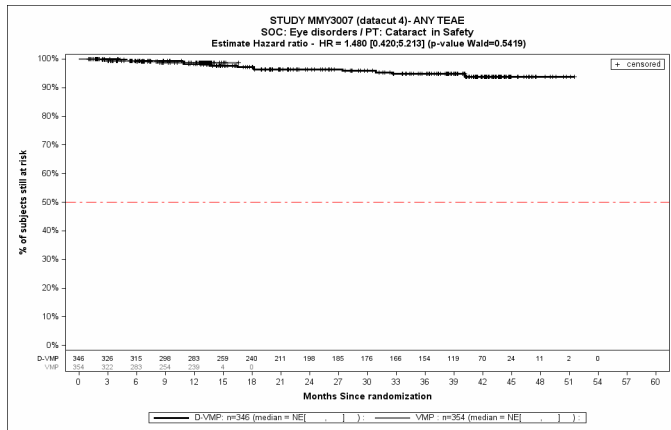
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Tachykardie supraventrikulär*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



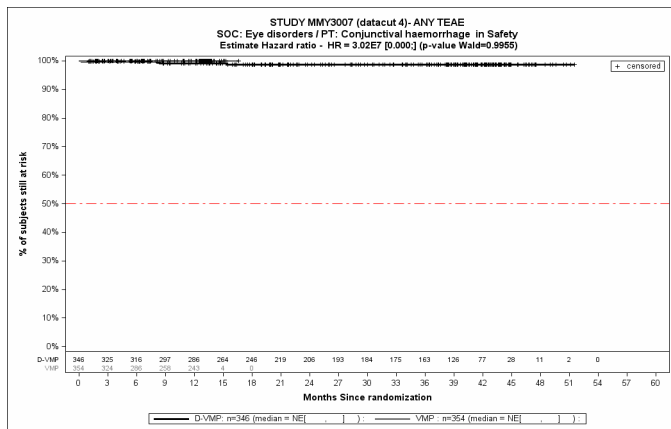
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Tinnitus*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



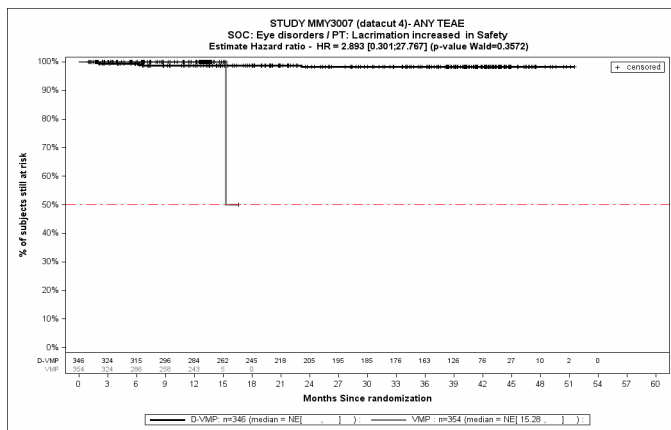
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vertigo*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



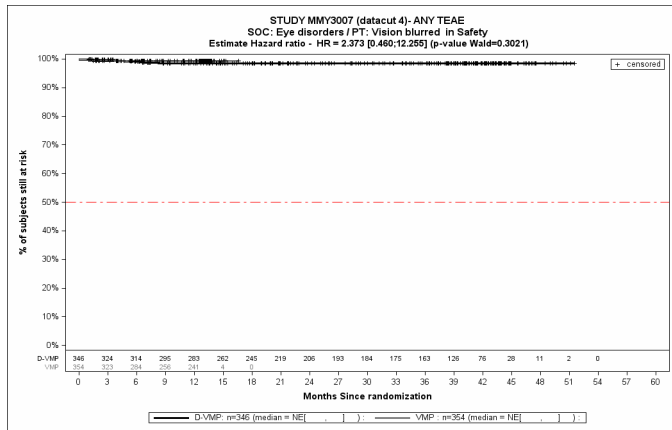
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Katarakt, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



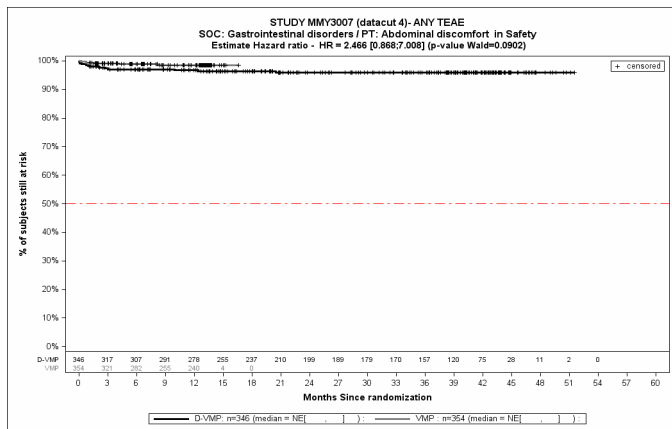
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Bindehautblutung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



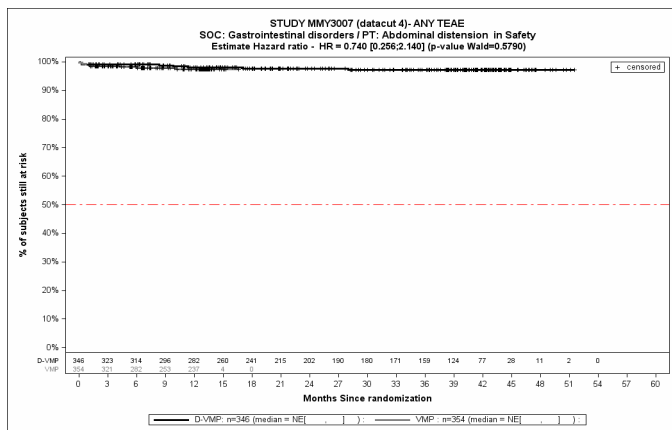
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



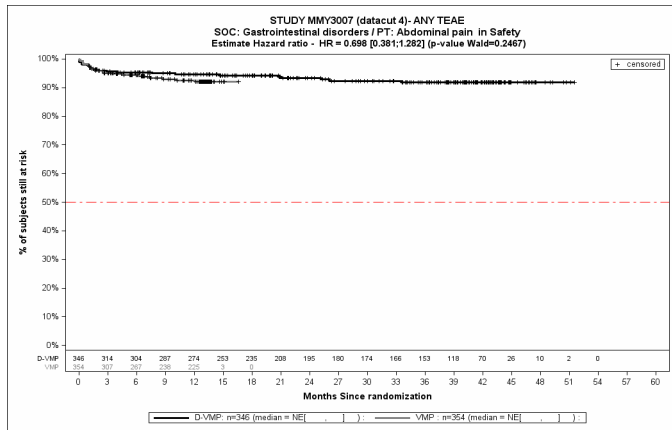
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sehen verschwommen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



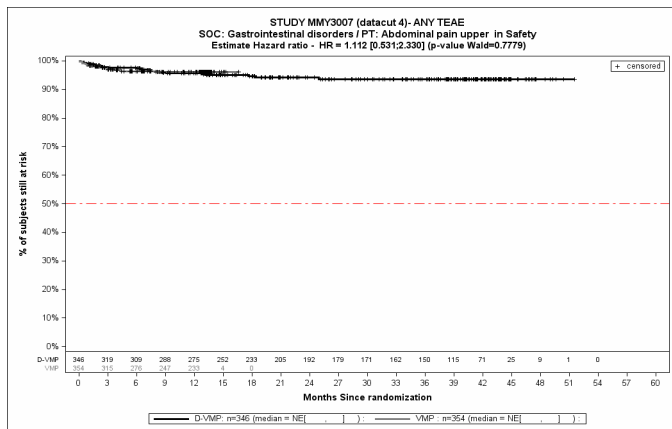
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



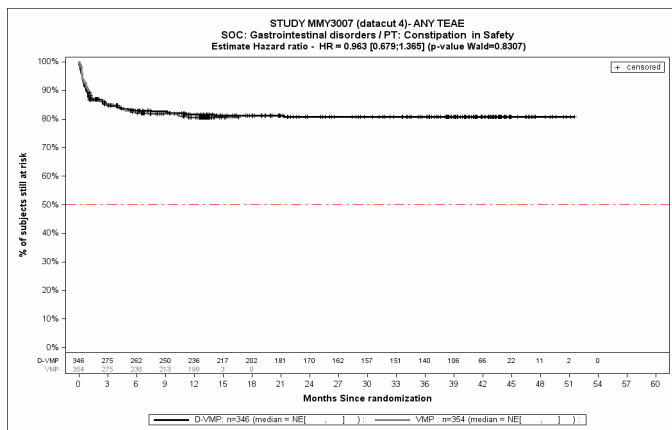
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



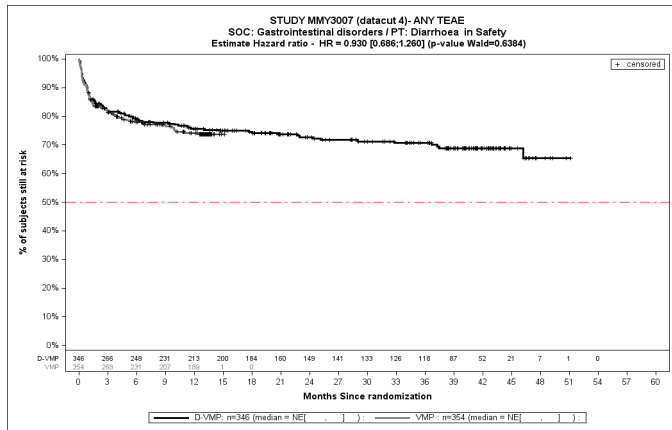
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Abdominalschmerz*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



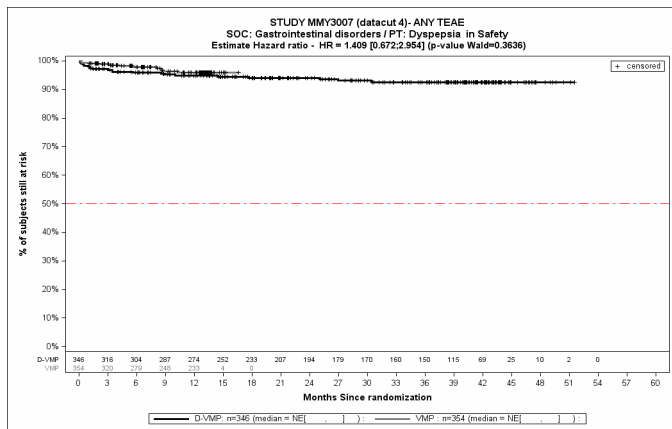
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen Oberbauch*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



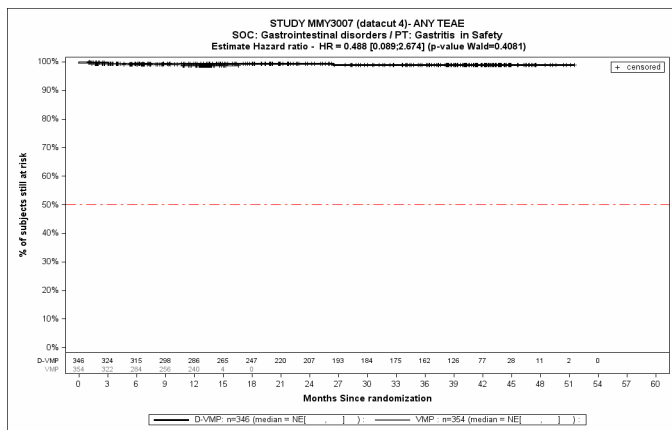
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Obstipation*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



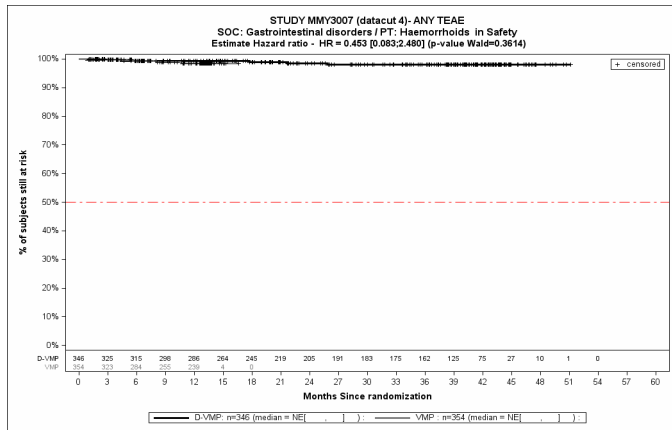
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Diarrhö, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



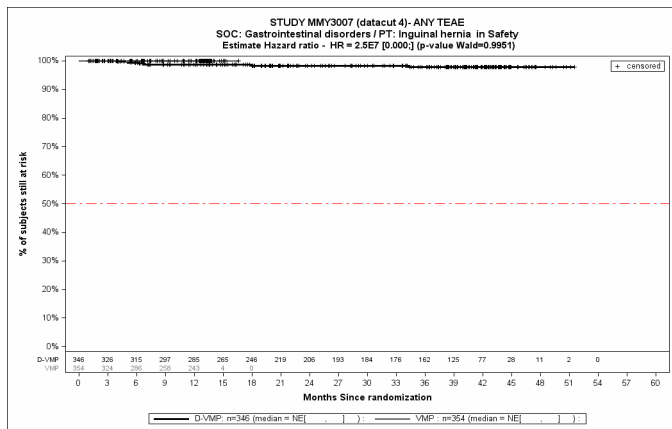
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dyspepsie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



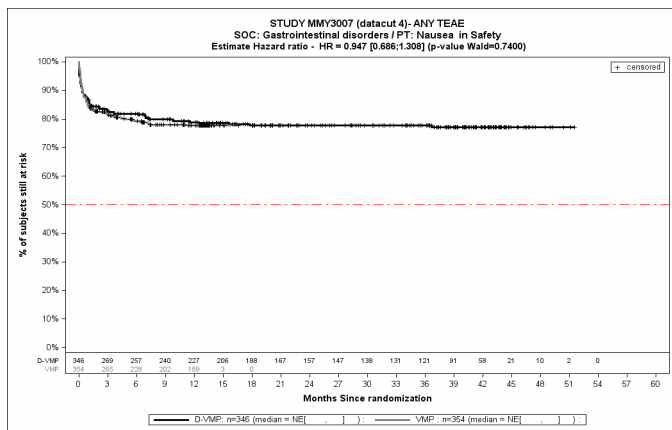
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gastritis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



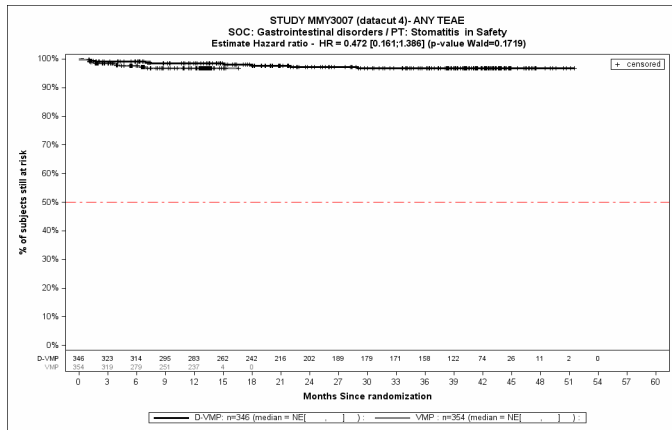
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



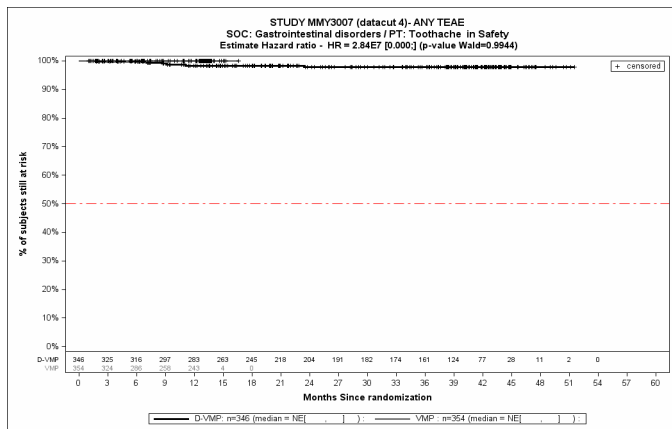
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Leistenbruch, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



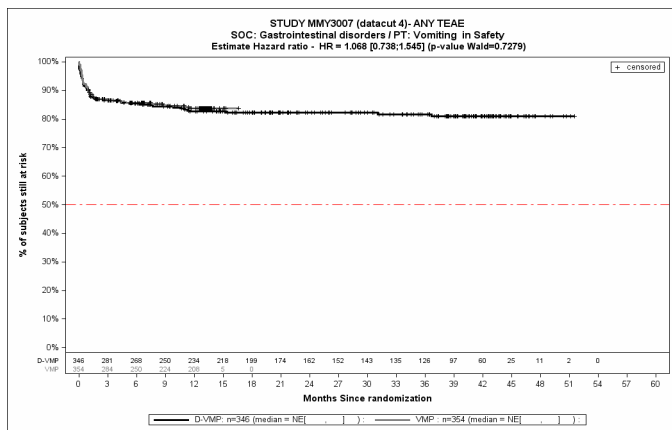
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Übelkeit, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



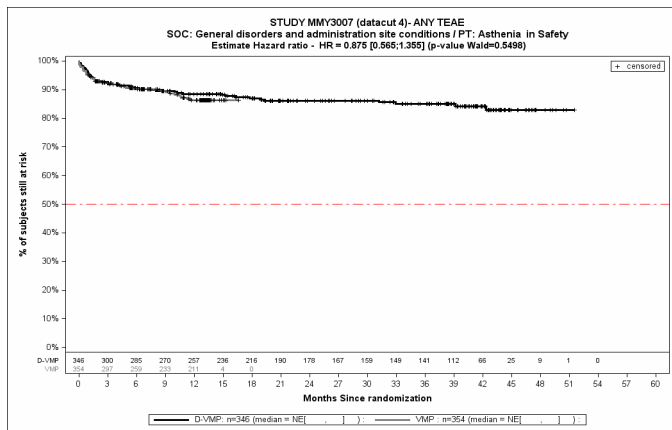
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Stomatitis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



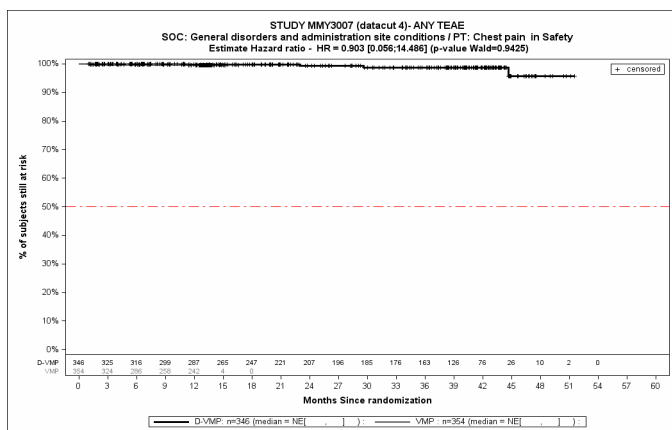
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



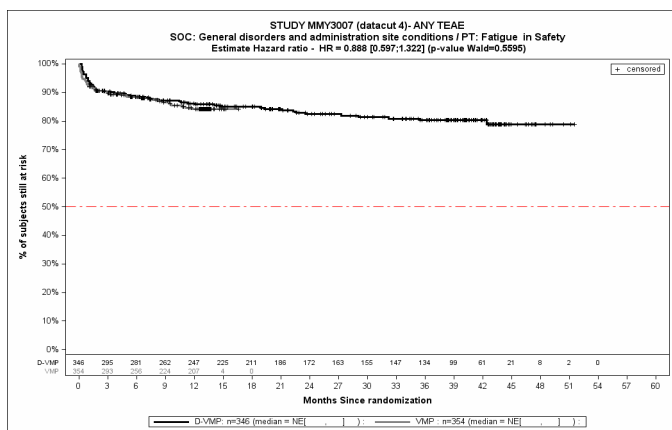
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erbrechen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



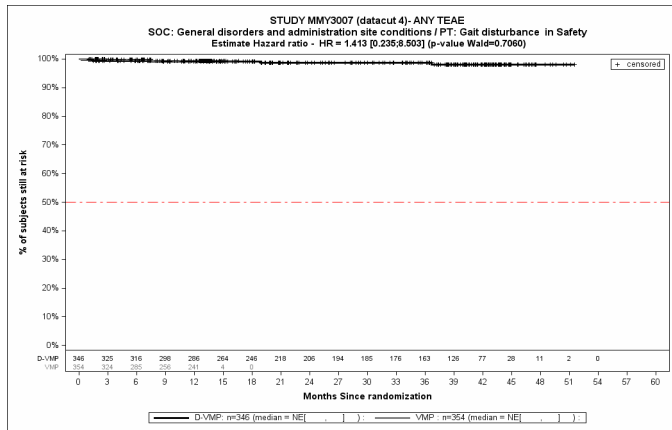
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Asthenie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



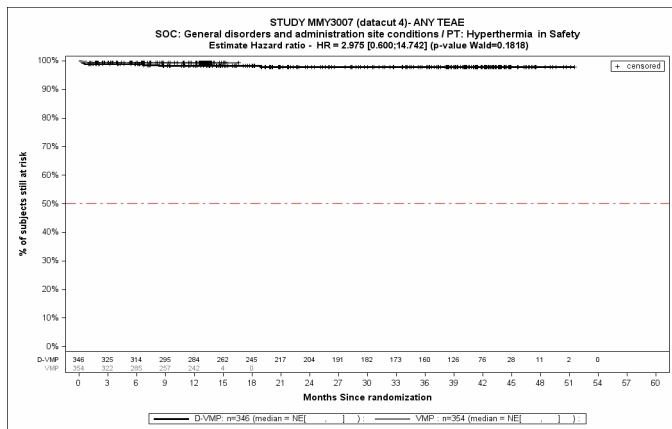
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



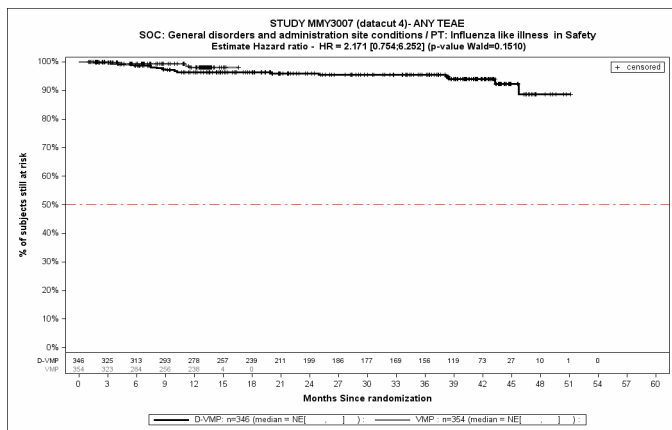
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ermüdung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



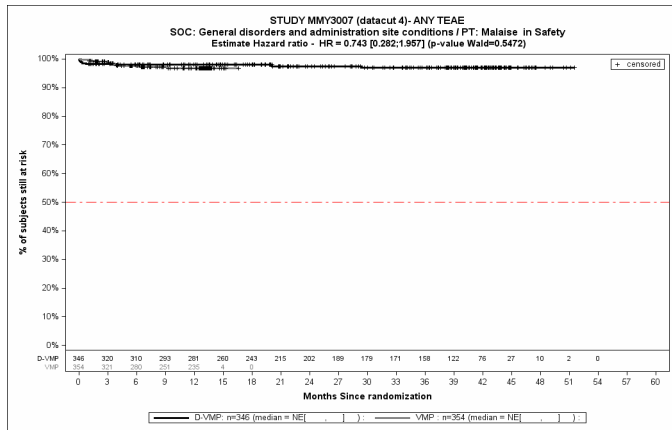
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gangstörung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



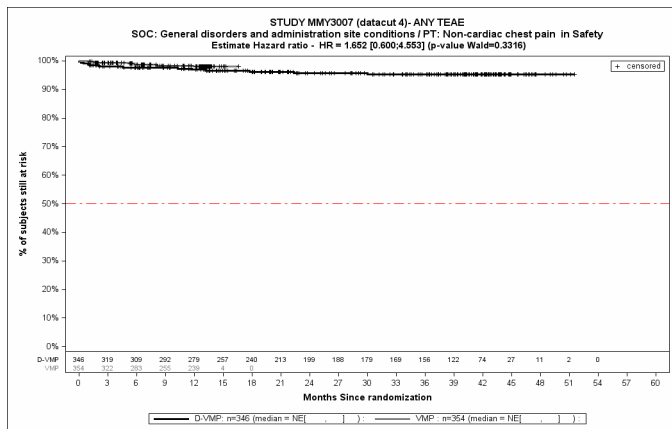
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperthermie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



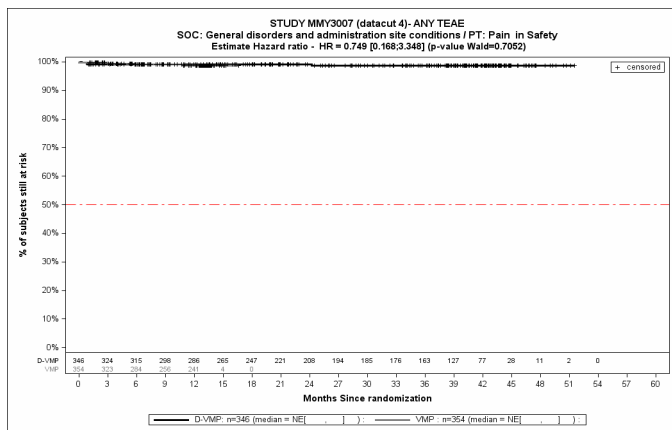
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



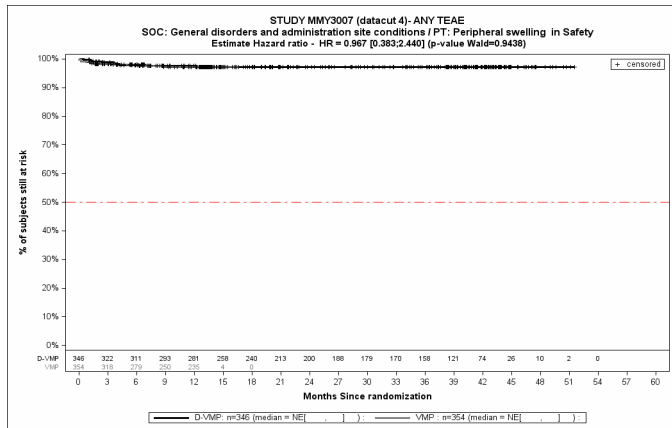
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Unwohlsein, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



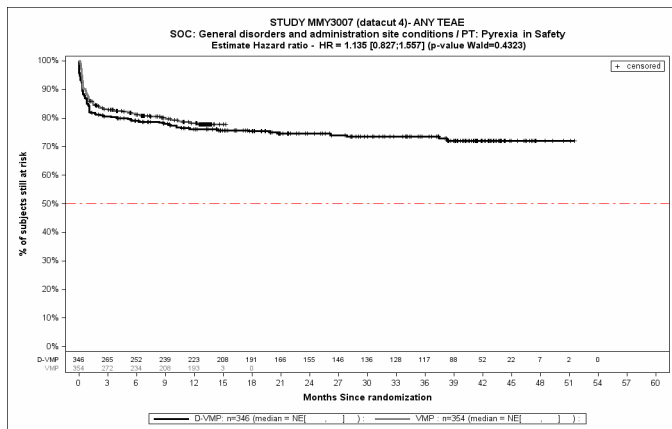
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



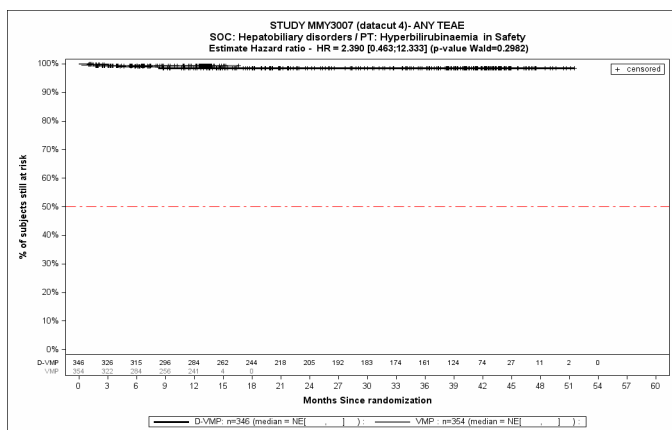
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerz, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



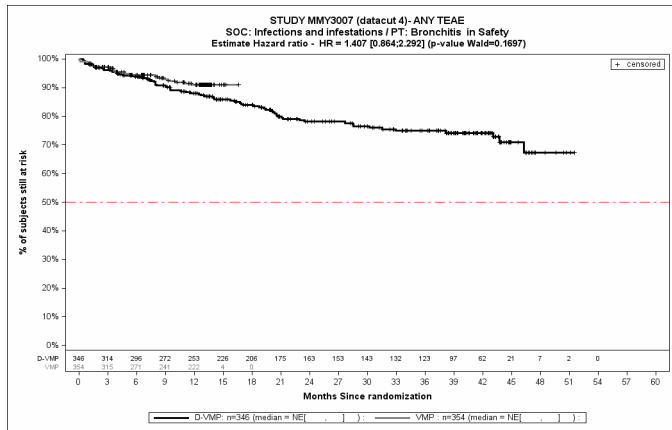
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Periphere Schwellung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



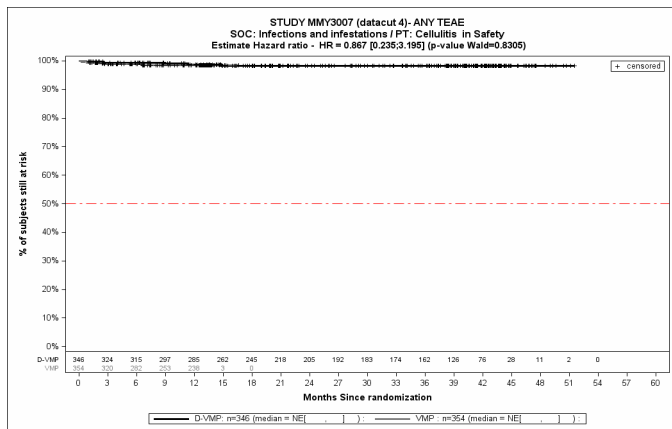
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Fieber, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



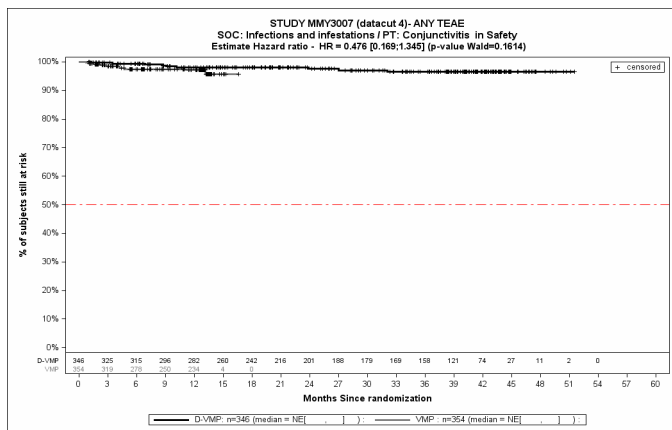
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperbilirubinämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



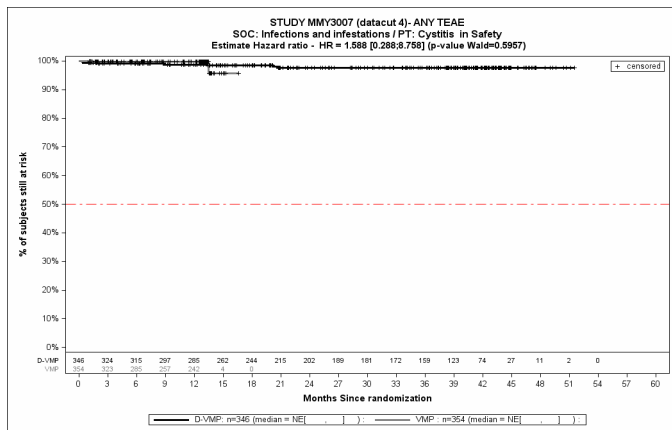
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bronchitis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



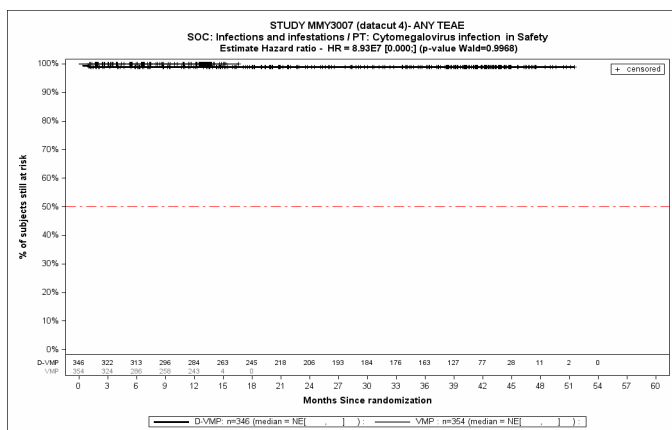
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zellulitis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



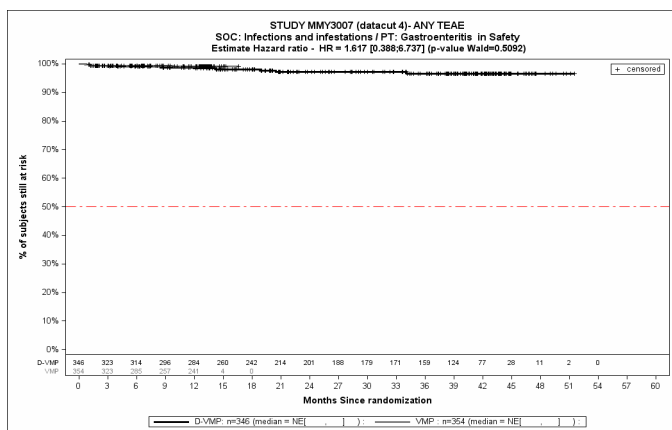
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Konjunktivitis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



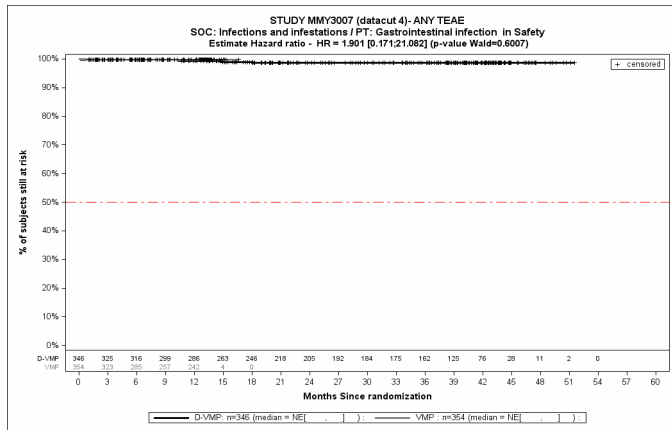
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zystitis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



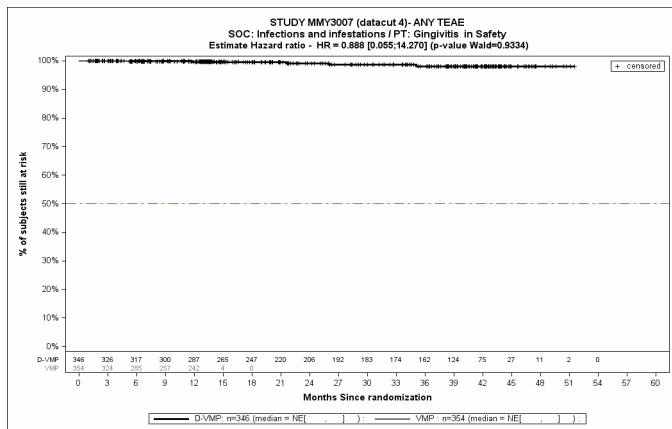
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Zytomegalievirus-Infektion*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



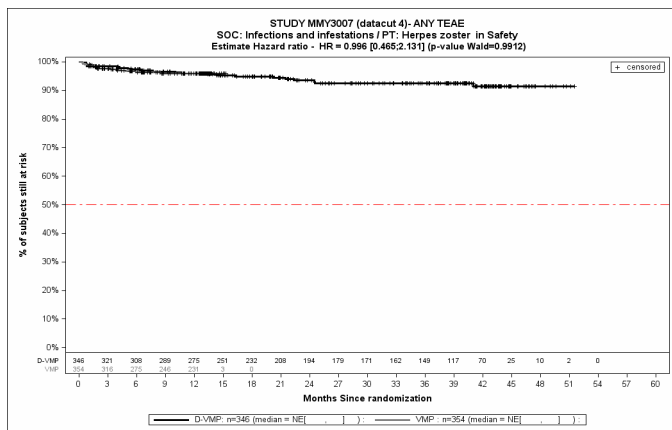
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gastroenteritis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



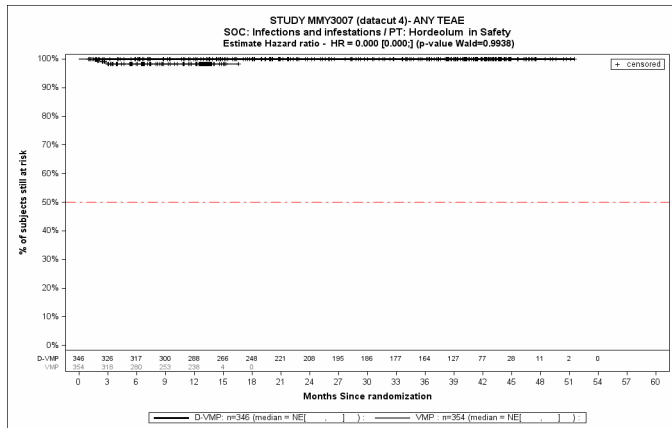
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gastrointestinalinfektion*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



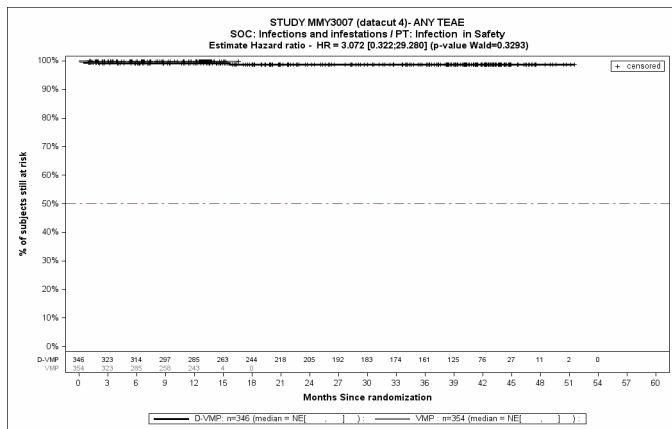
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gingivitis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



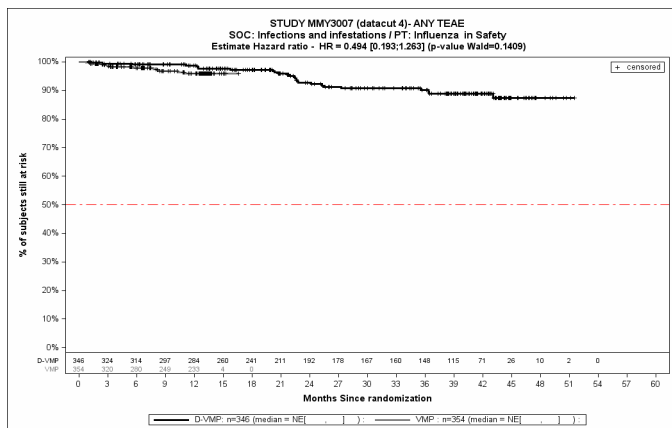
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Herpes zoster*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



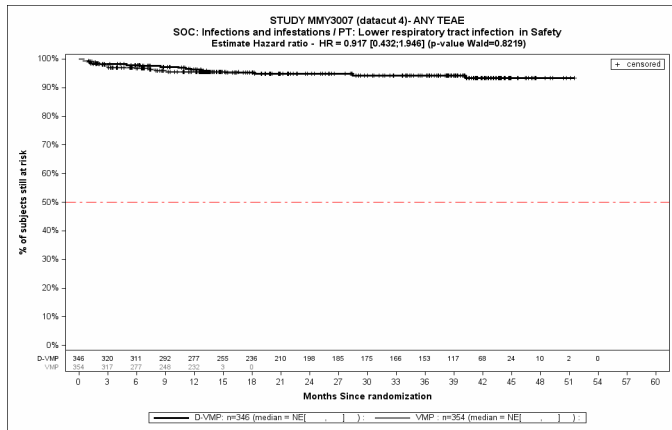
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hordeolum, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



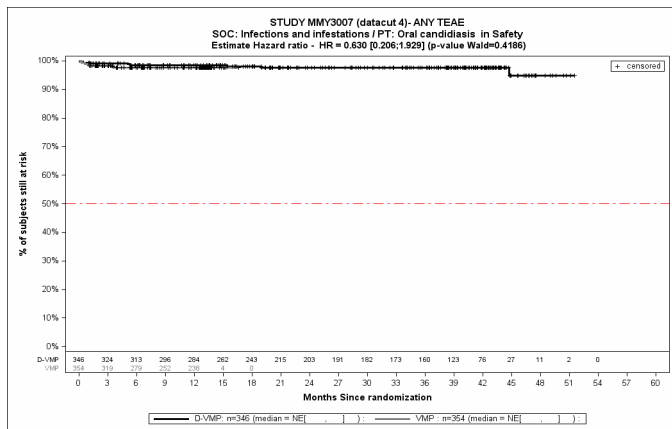
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Infektion, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



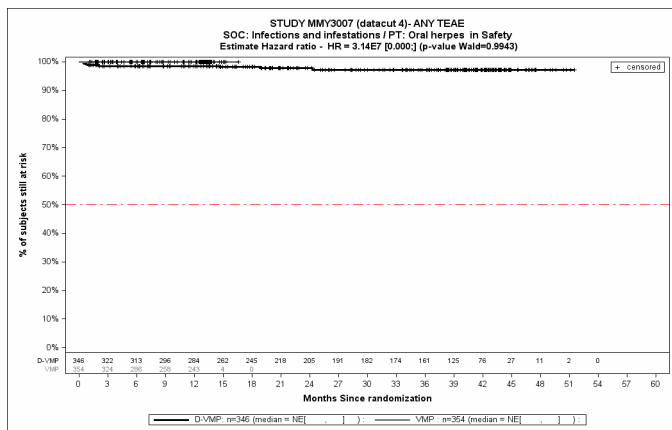
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Grippe, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



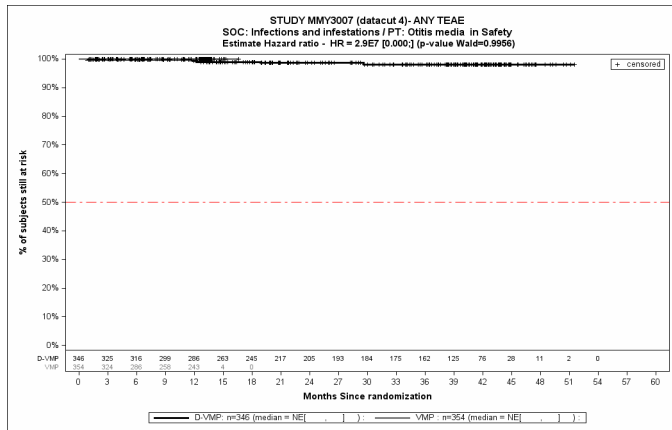
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



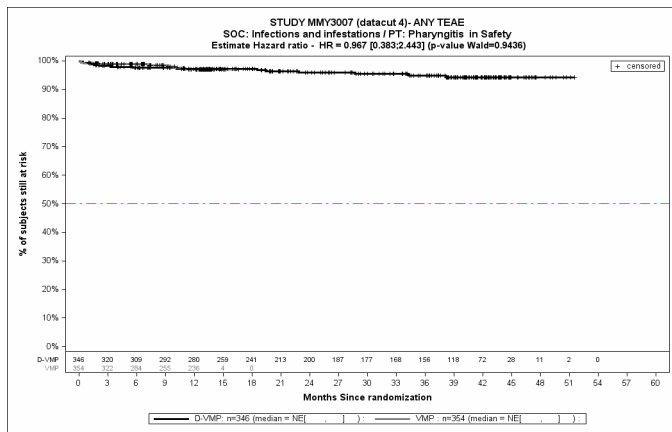
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Orale Candidose*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



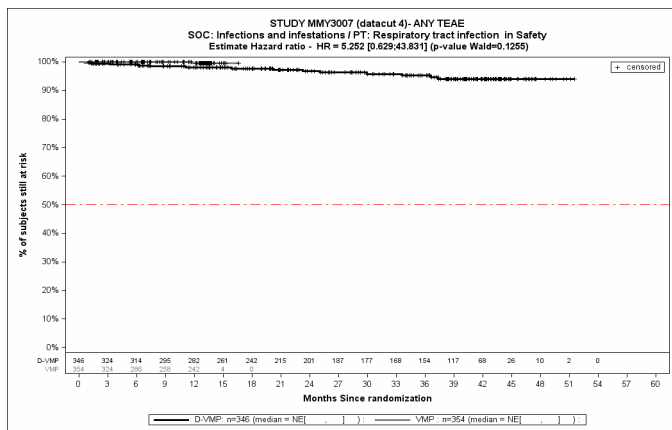
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Oraler Herpes*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



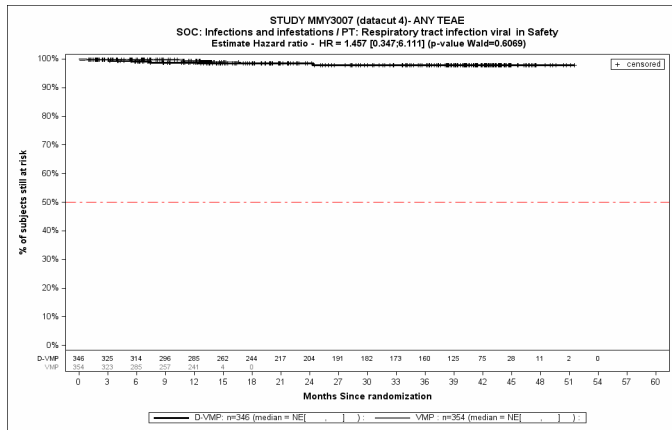
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Otitis media, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



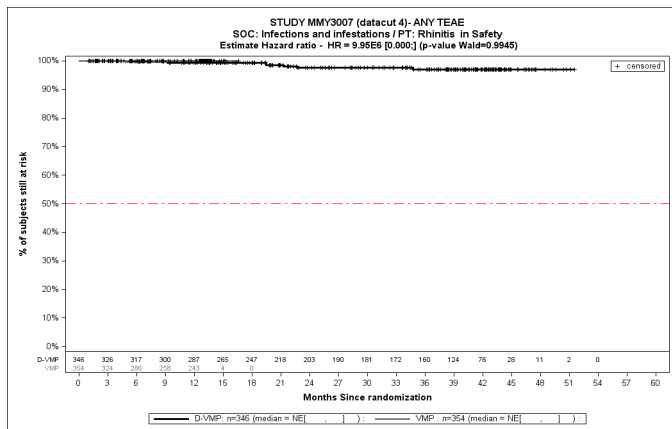
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pharyngitis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



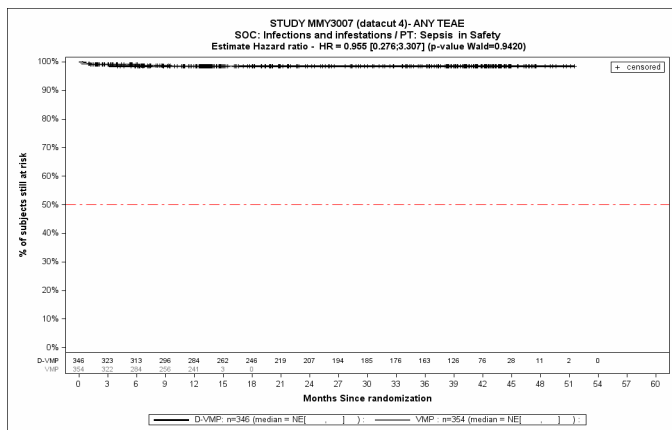
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



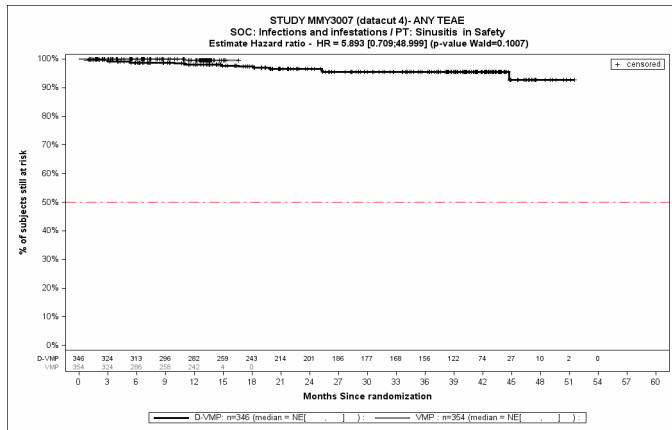
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Virusinfektion der Atemwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



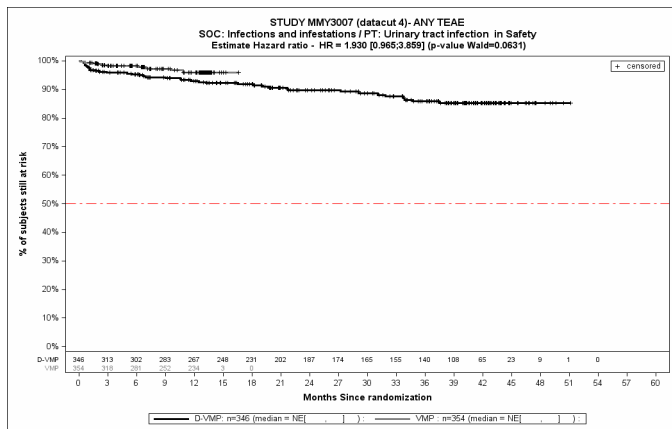
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Rhinitis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



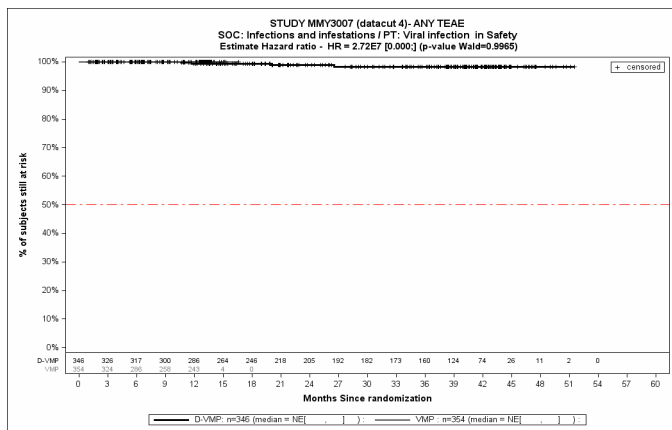
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT* Sepsis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



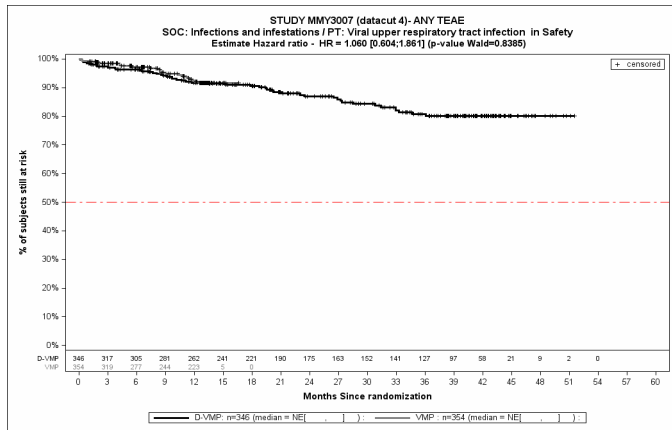
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sinusitis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



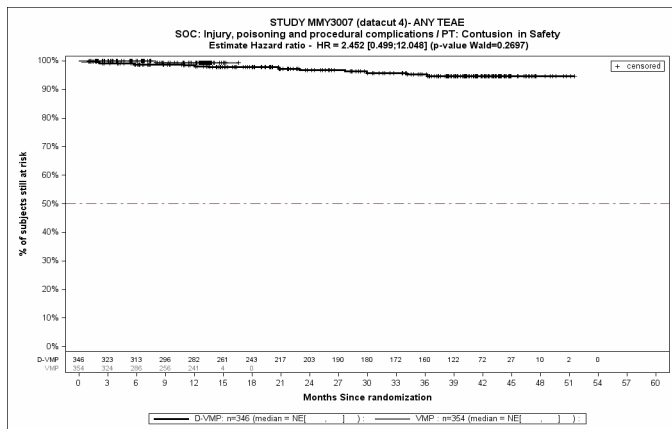
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



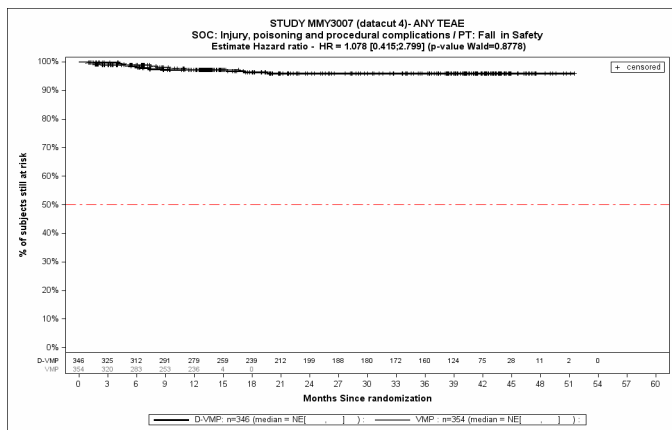
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Virusinfektion, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



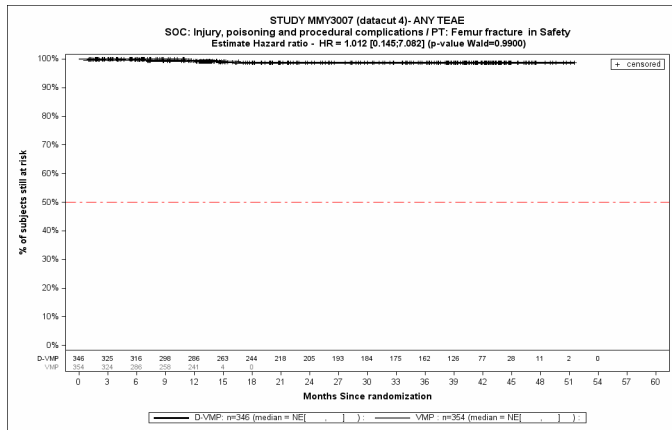
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Virale Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



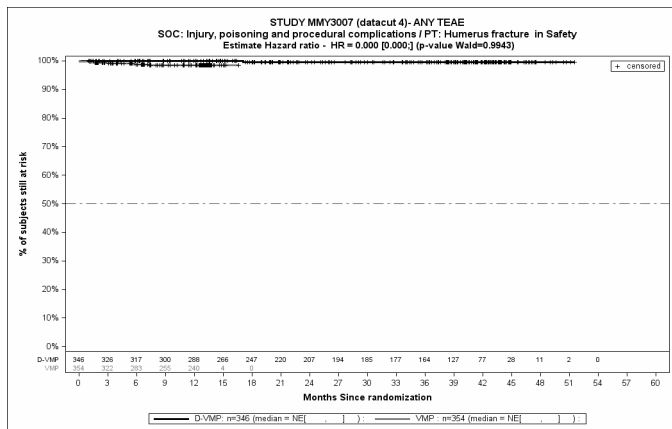
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kontusion, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



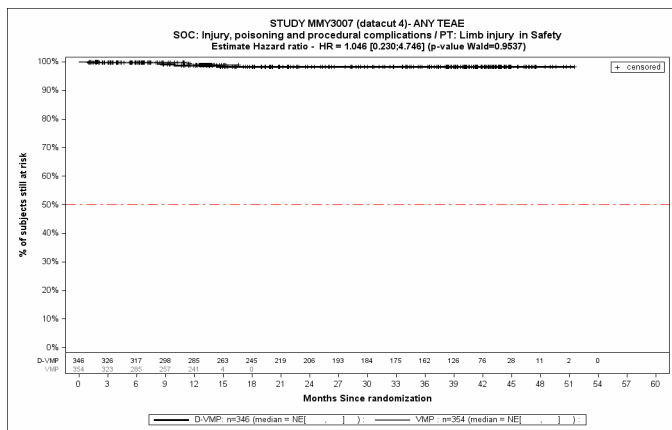
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sturz, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



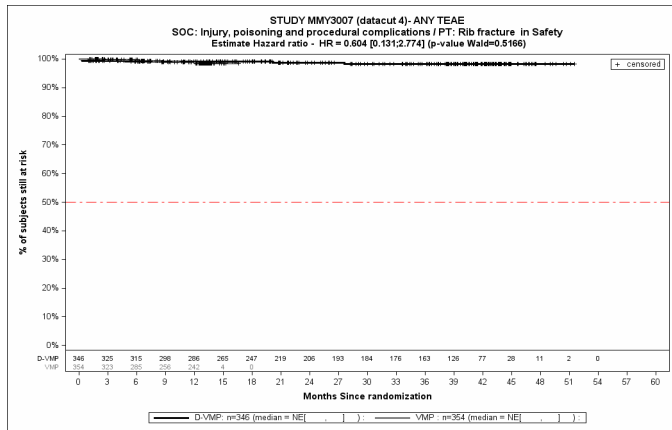
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Oberschenkelfraktur, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



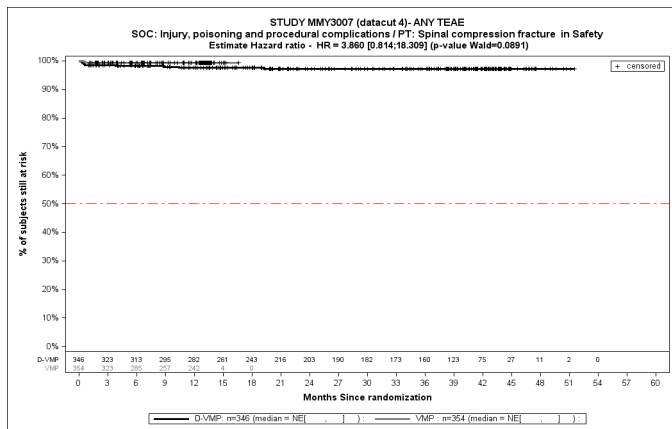
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Humerusfraktur, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



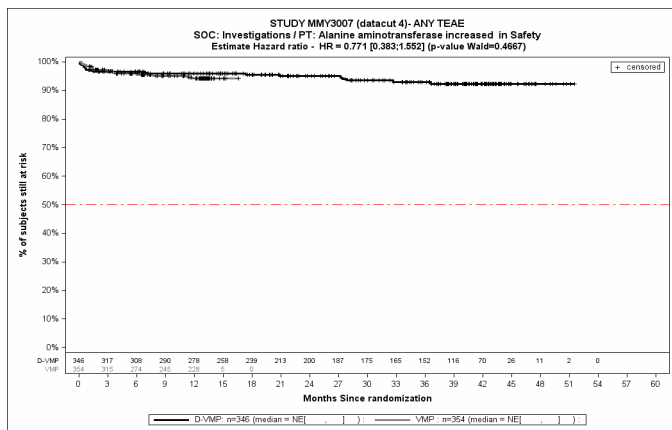
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



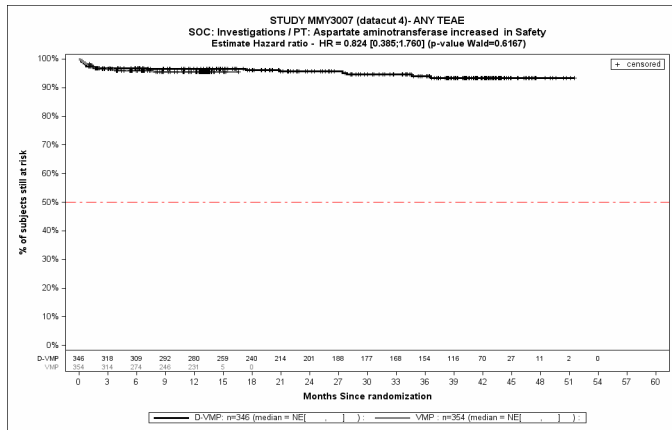
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



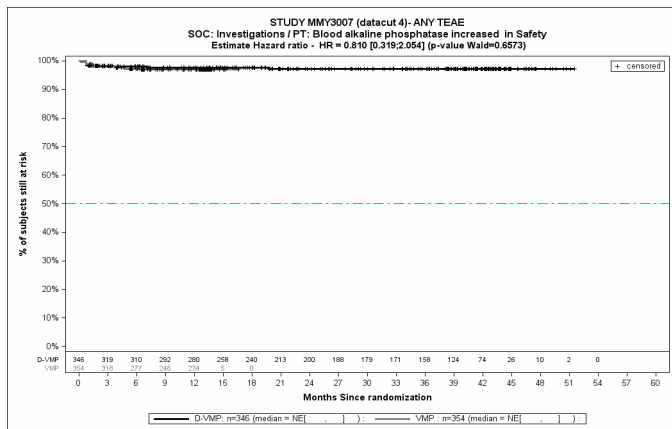
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



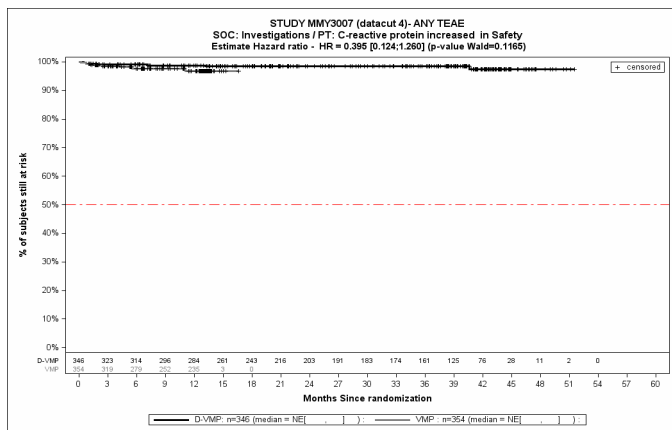
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



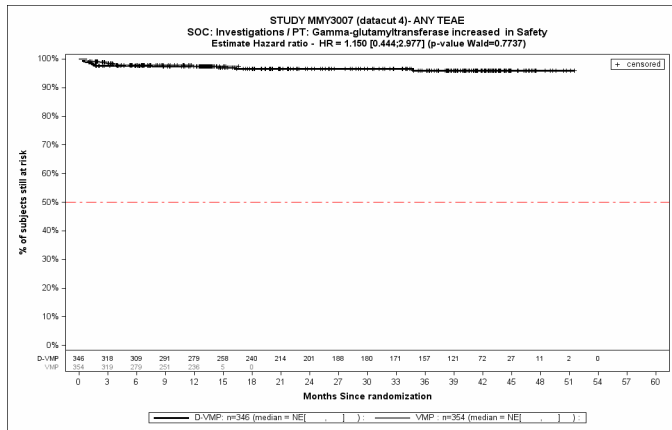
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



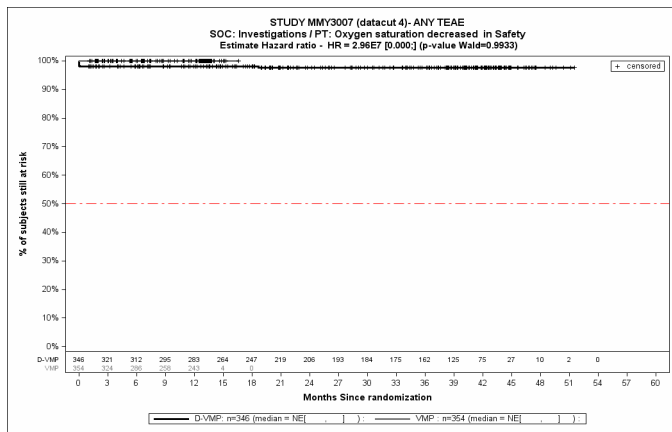
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



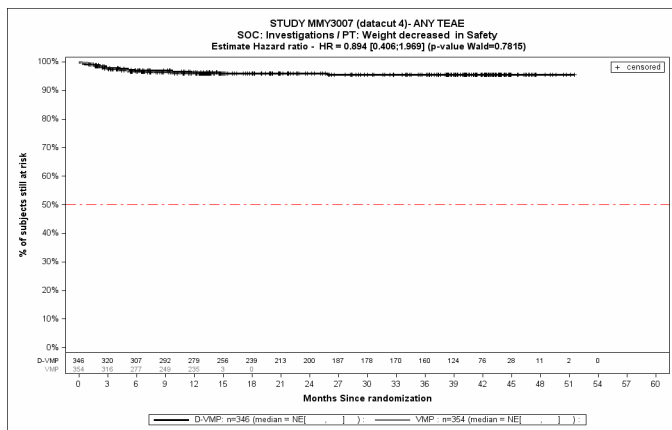
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT C-reaktives Protein erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



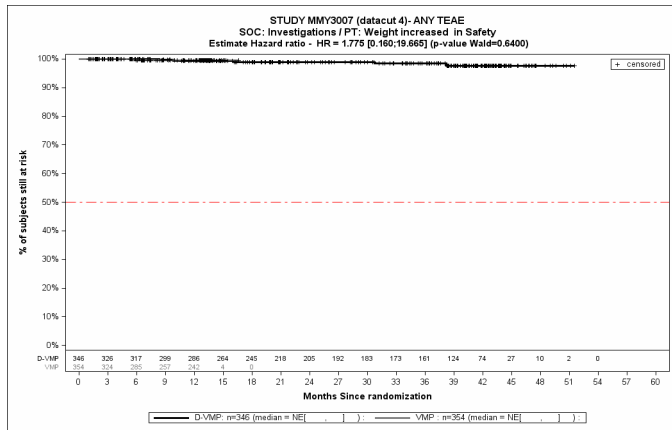
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



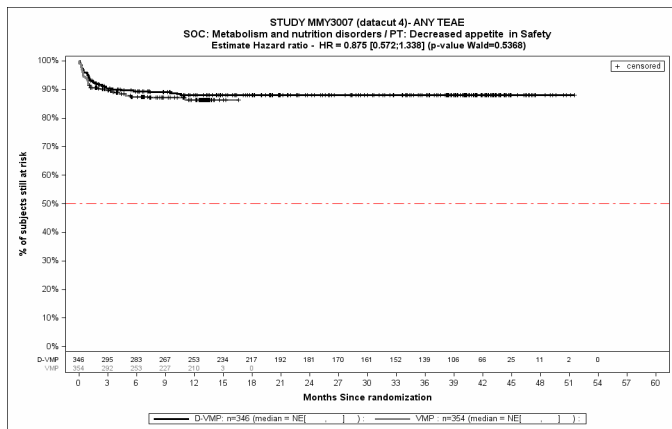
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Sauerstoffsättigung erniedrigt, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



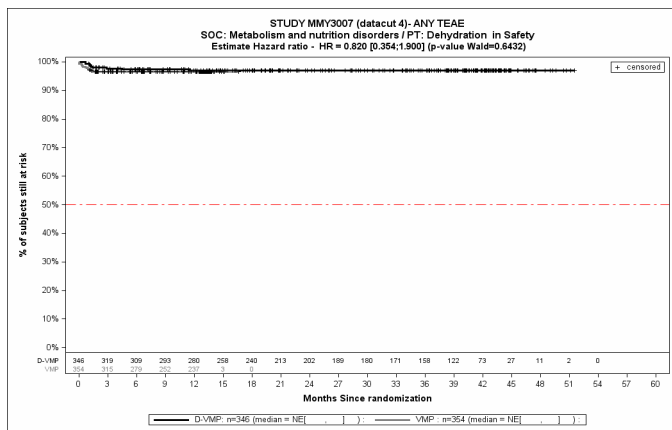
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



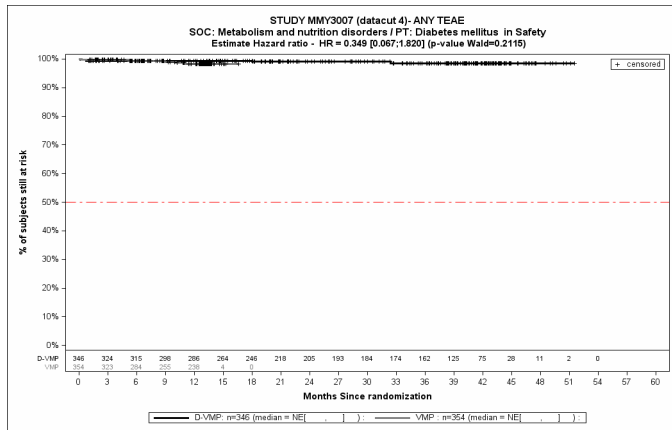
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erhöht*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



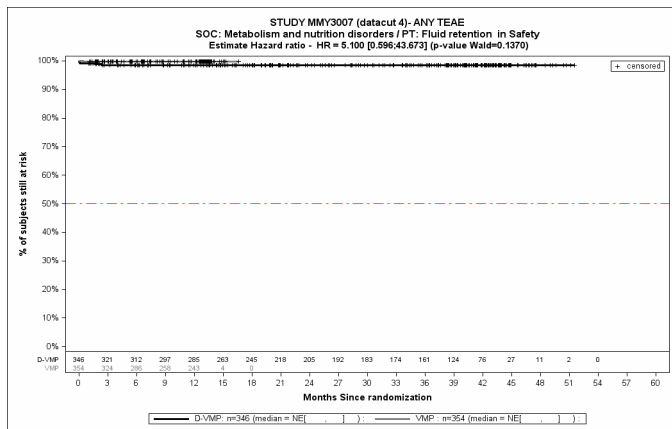
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Appetit vermindert*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



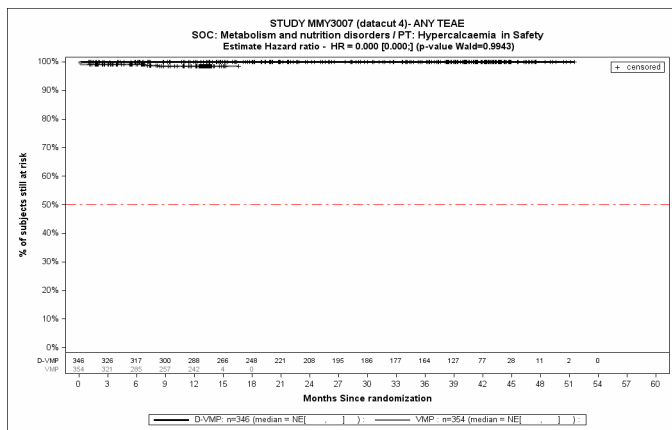
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dehydration*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



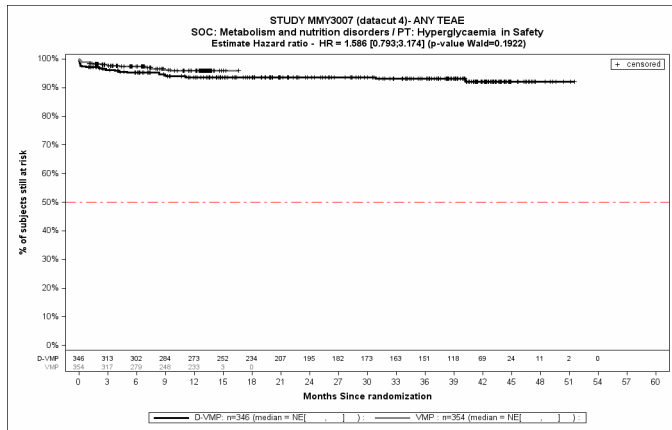
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



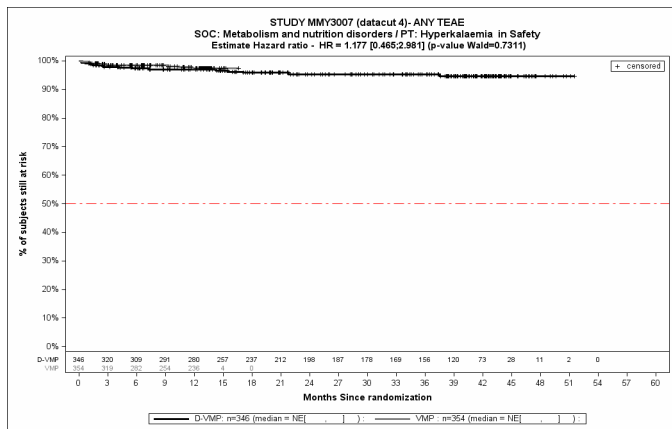
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Flüssigkeitsretention, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



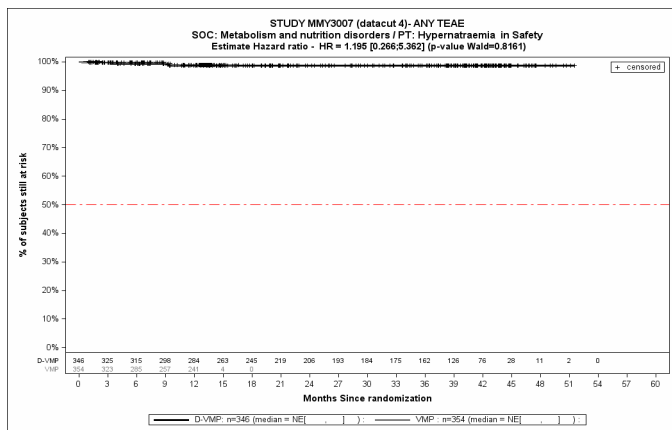
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperkalzämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



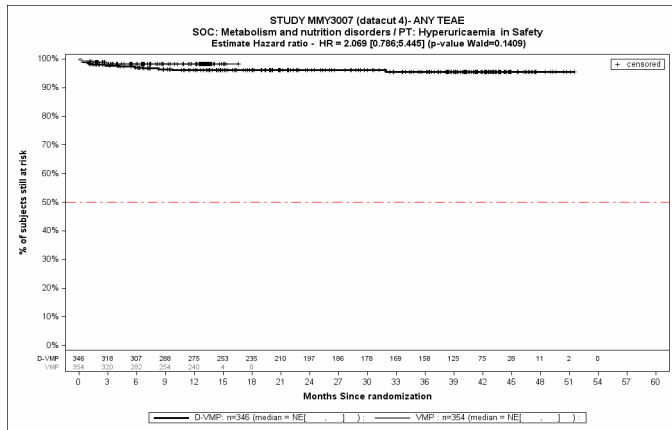
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



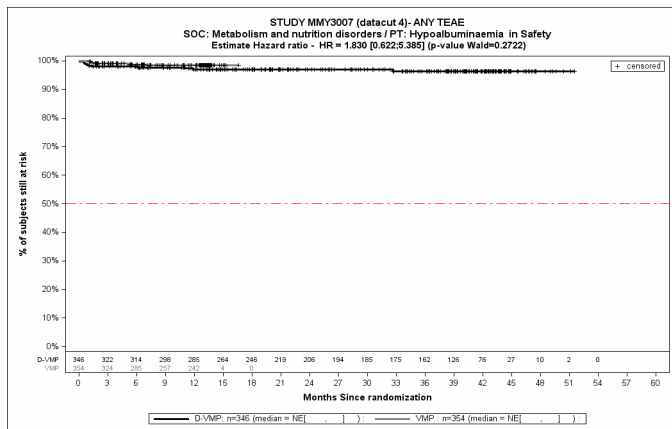
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



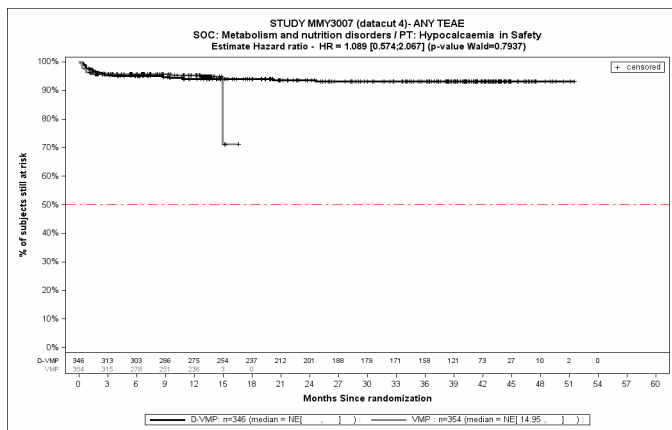
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypernatriämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



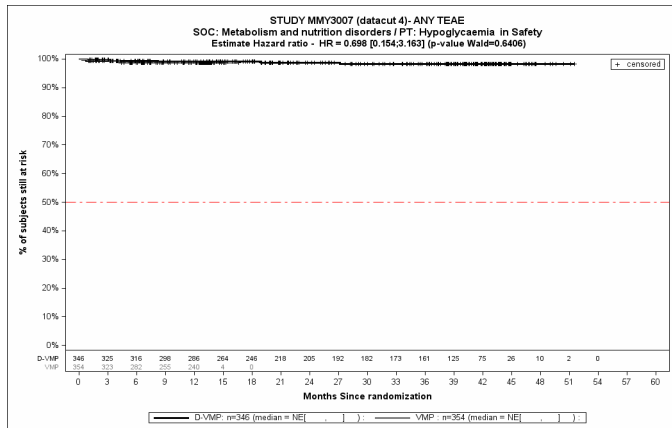
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperurikämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



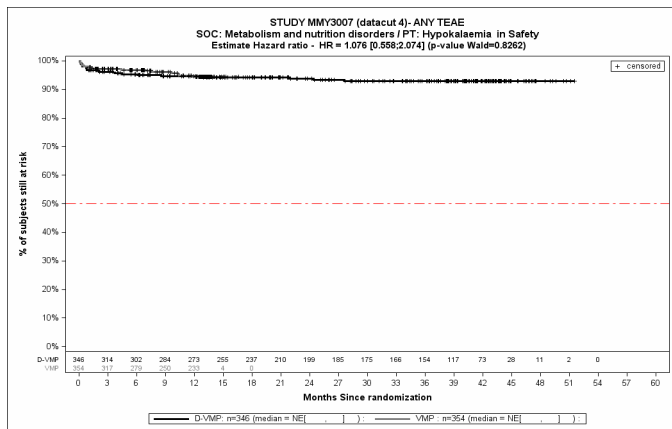
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypoalbuminämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



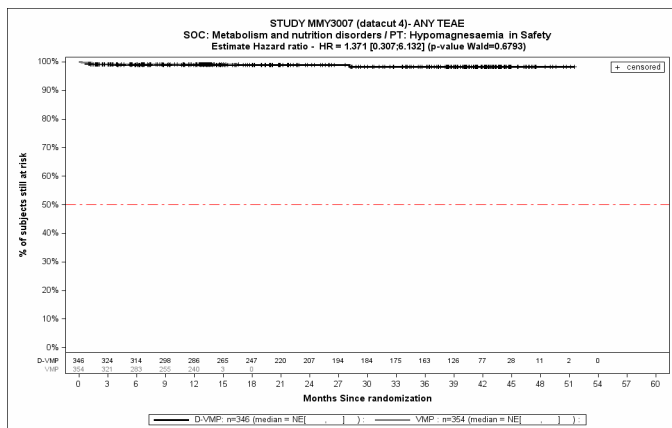
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



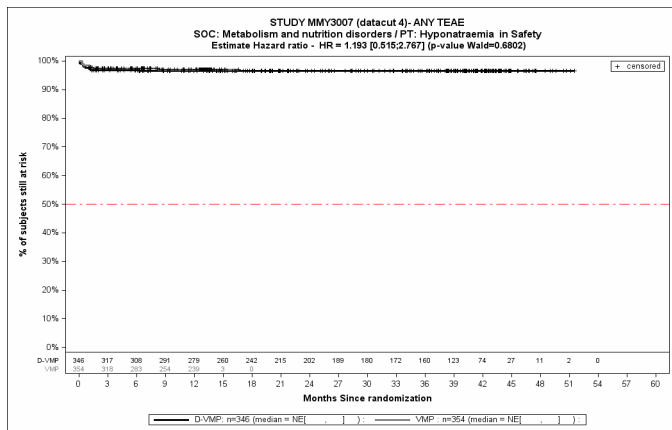
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypoglykämie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



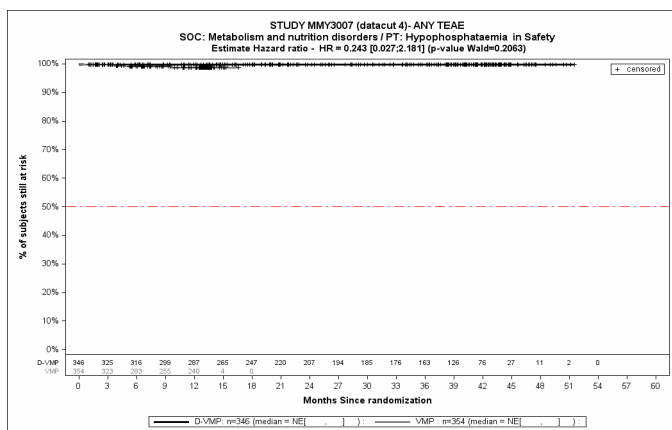
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypokaliämie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



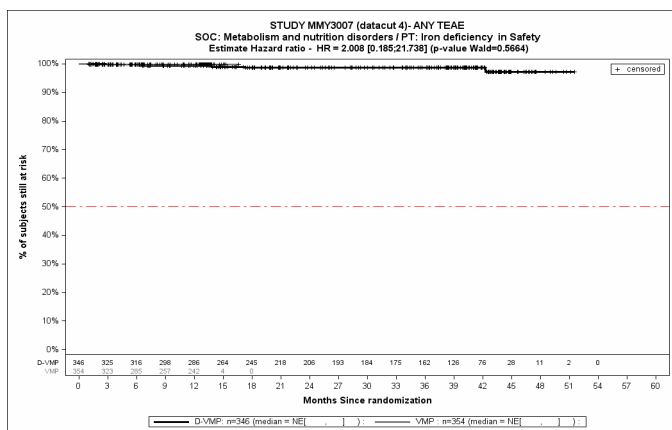
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypomagnesiämie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



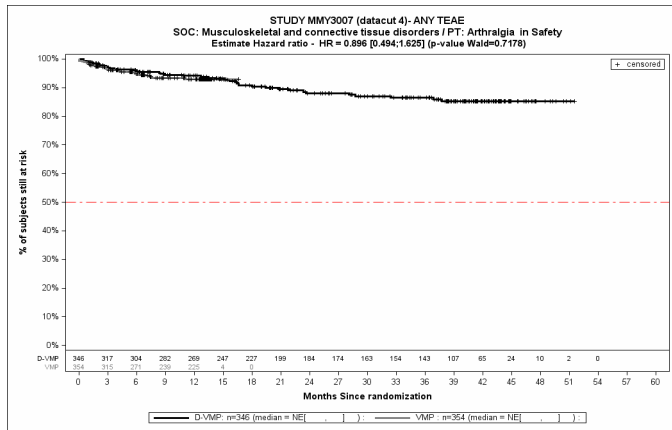
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



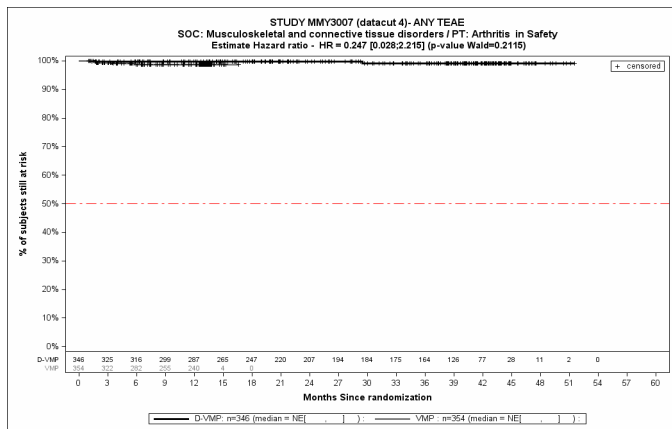
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypophosphatämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



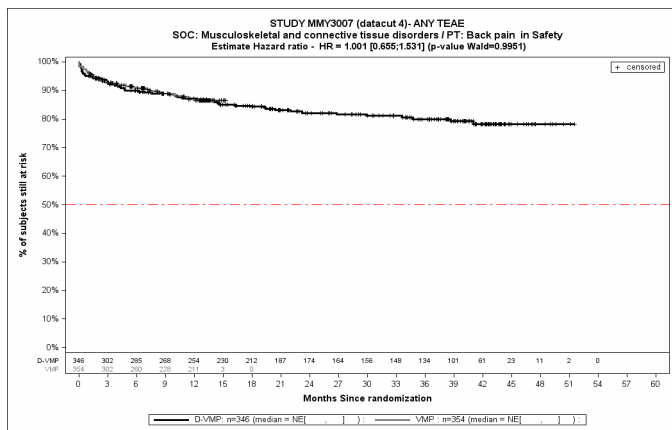
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Eisenmangel, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



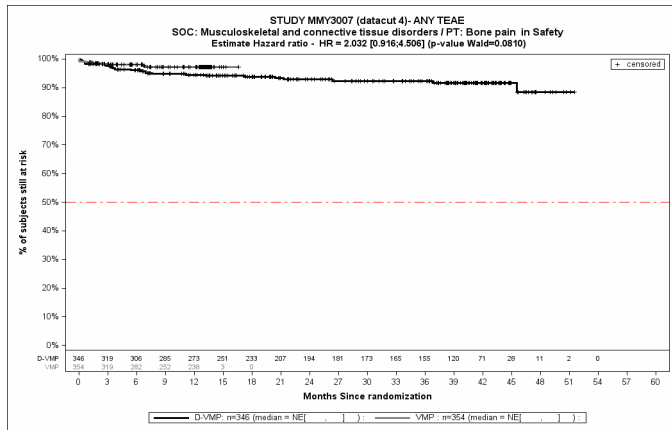
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Arthralgie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



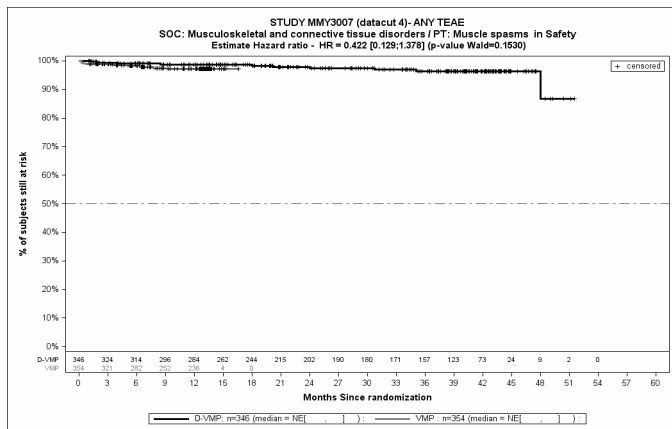
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Arthritis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



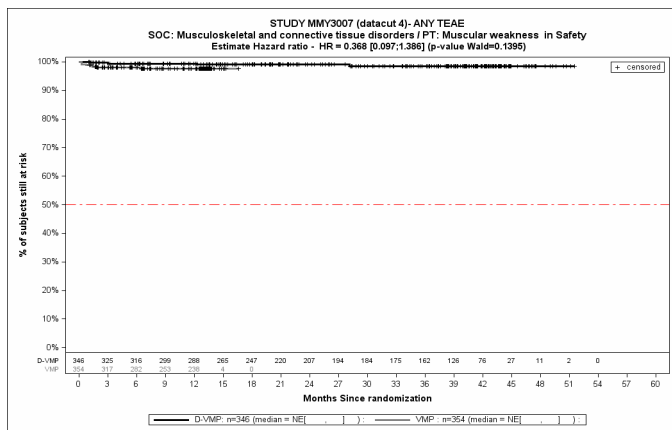
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rückenschmerzen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



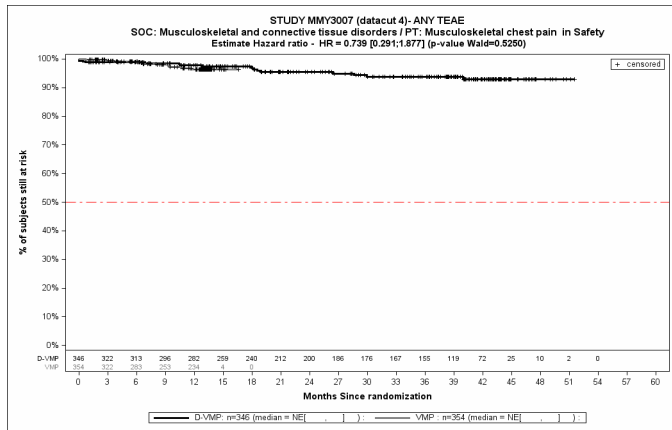
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



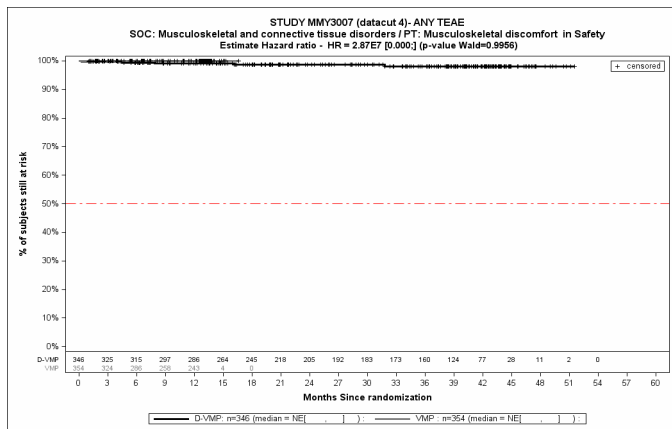
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



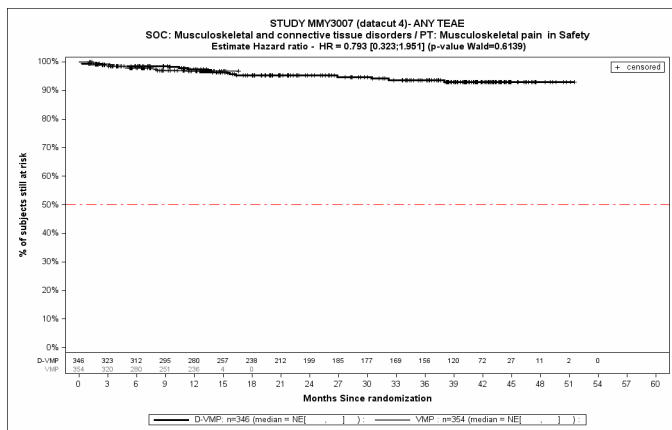
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



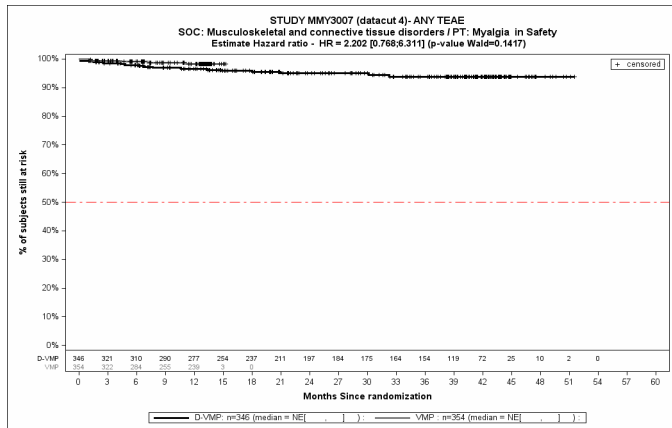
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



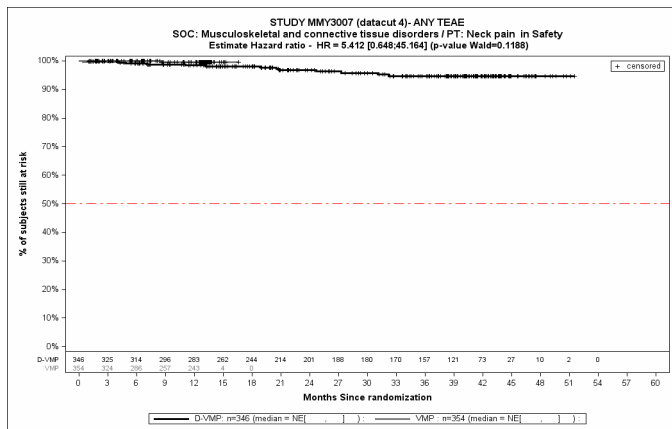
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Muskuloskeletale Beschwerden, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



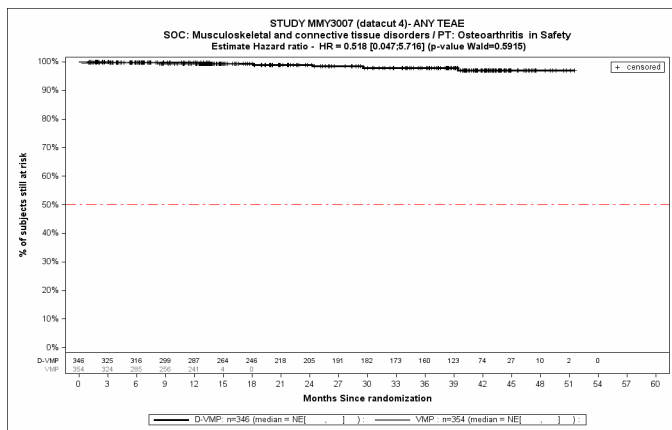
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



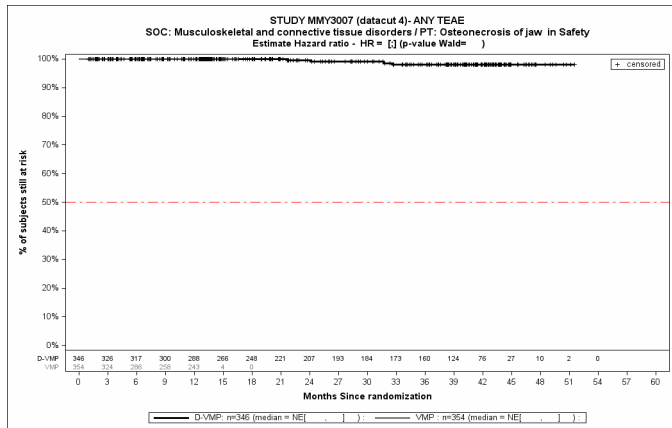
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Myalgie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



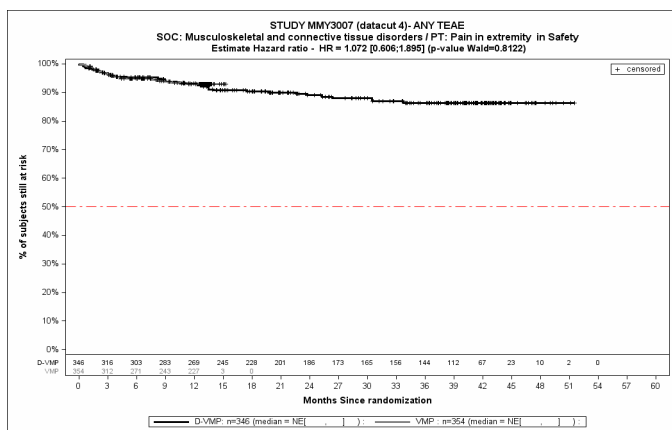
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nackenschmerzen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



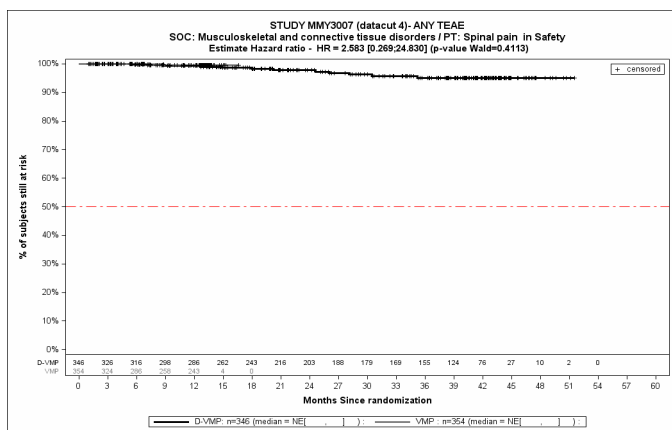
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Osteoarthritis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



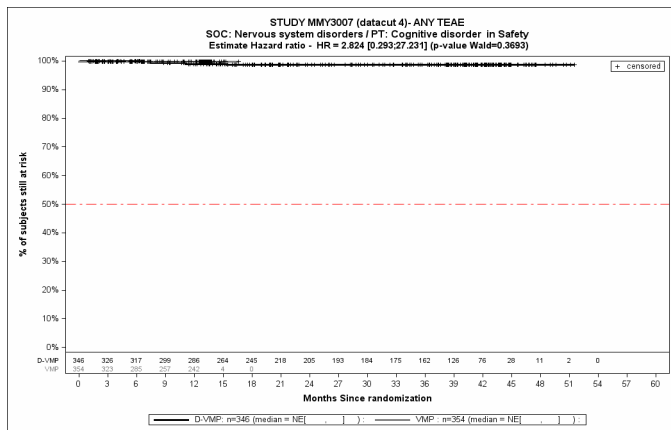
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Osteonekrose des Kiefers*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



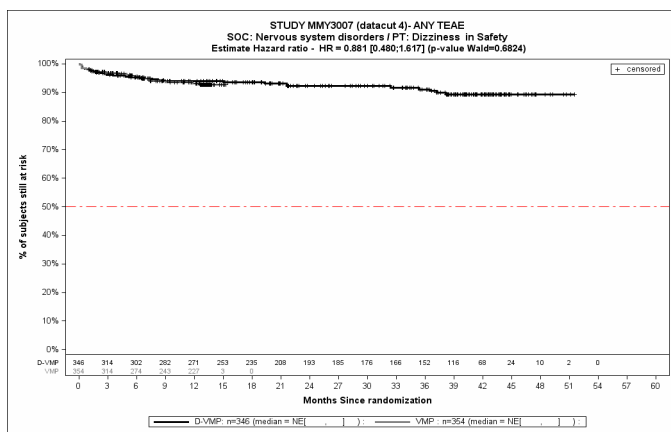
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



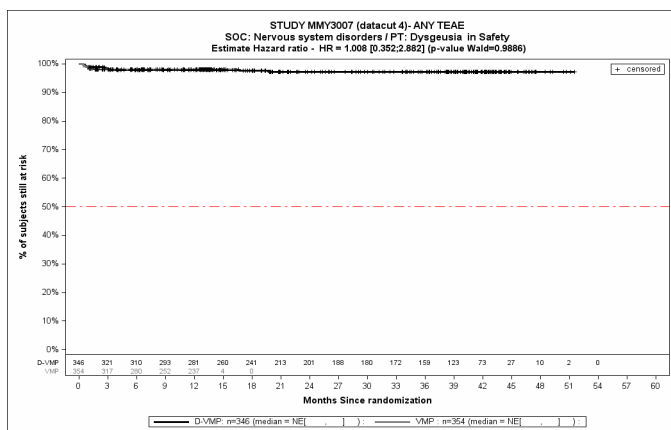
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Wirbelsäulenschmerz*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



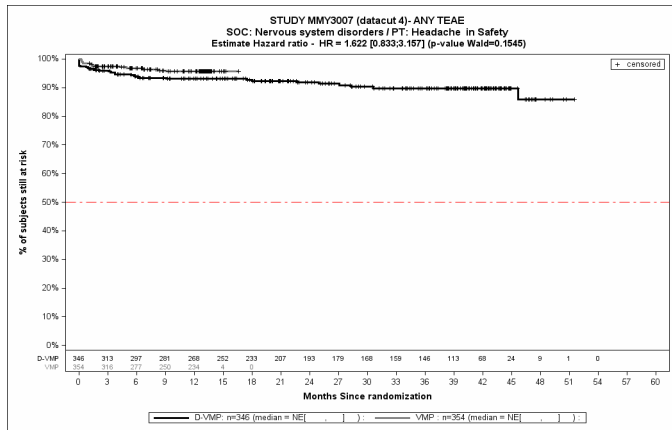
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kognitive Störung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



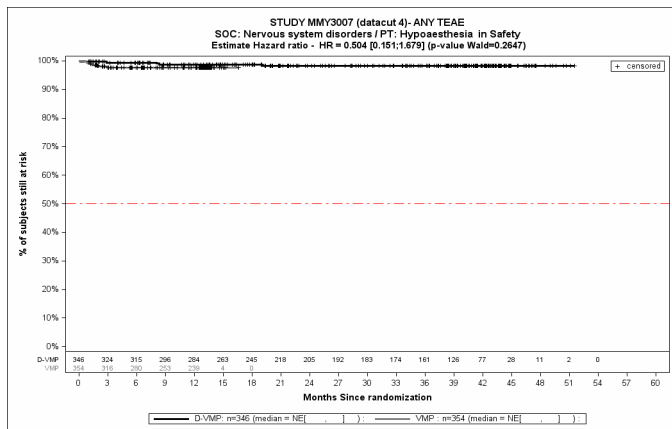
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schwindelgefühl*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



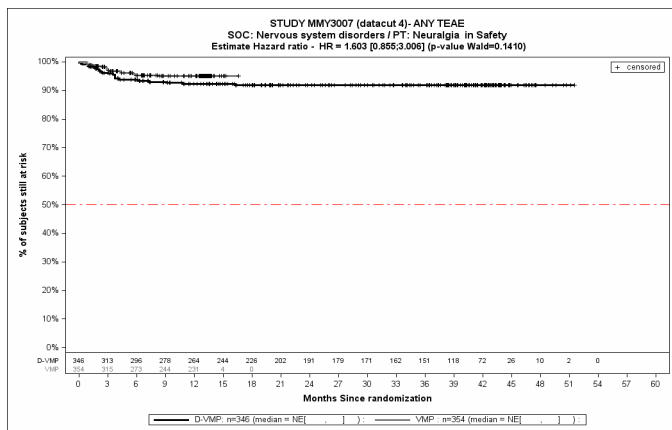
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Geschmacksstörung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



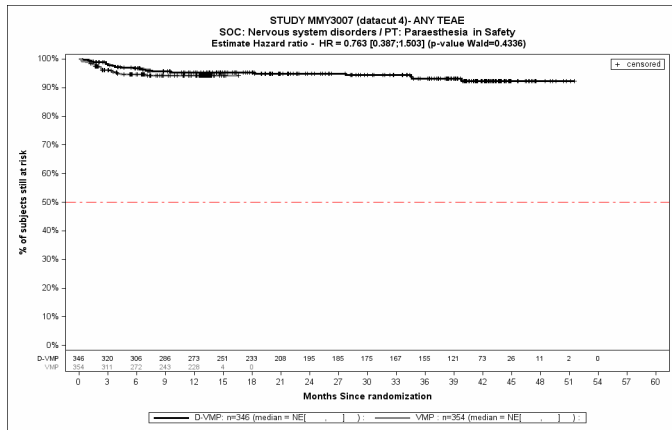
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kopfschmerz*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



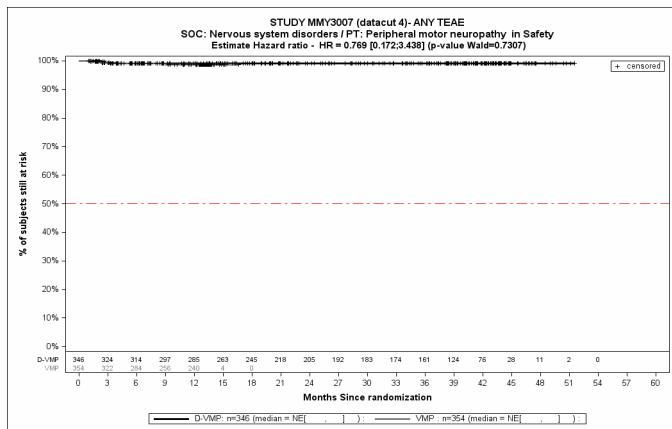
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypästhesie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



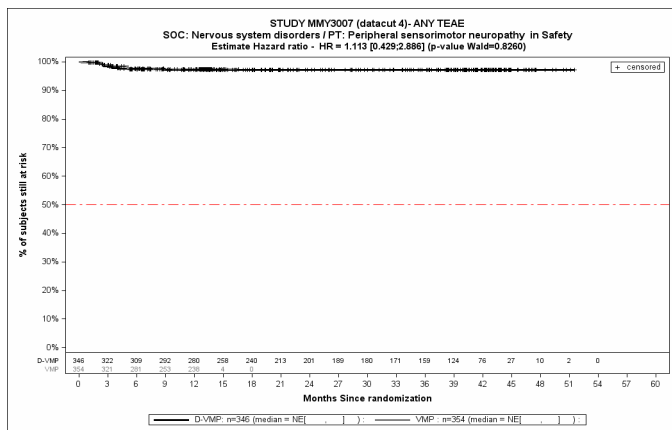
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Neuralgie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



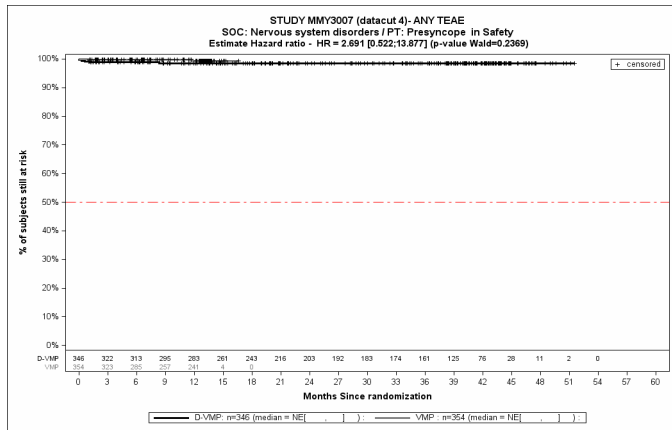
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



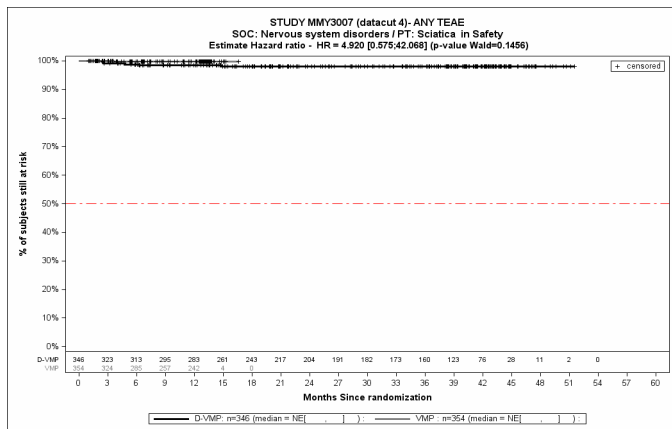
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere motorische Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



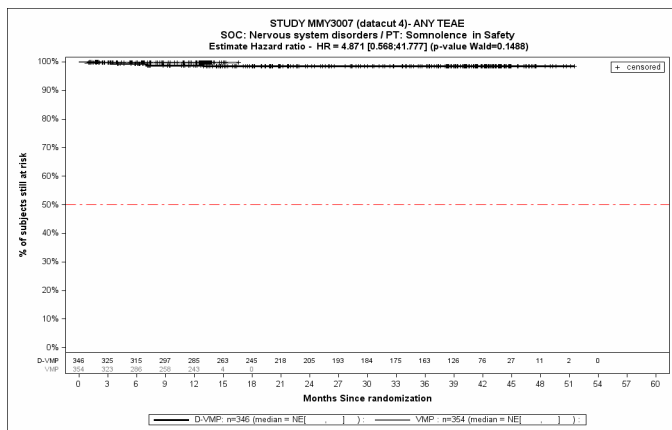
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere sensomotorische Neuropathie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



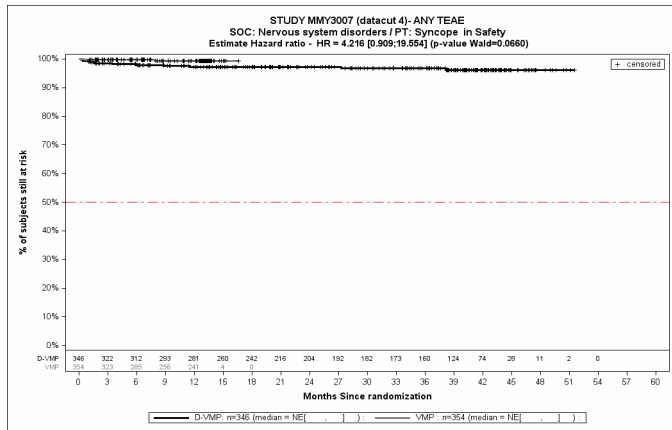
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Präsynkope, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



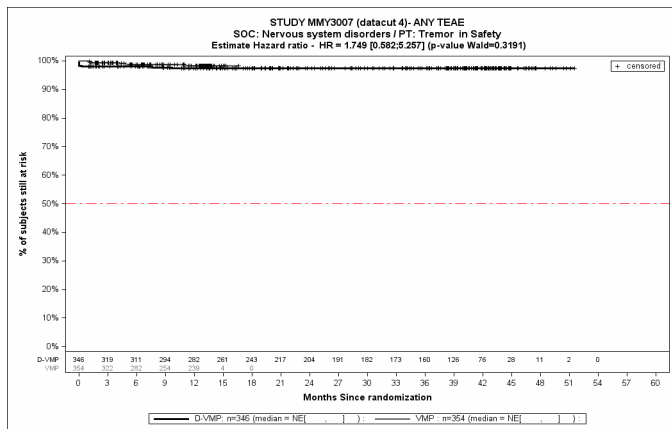
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ischialgie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



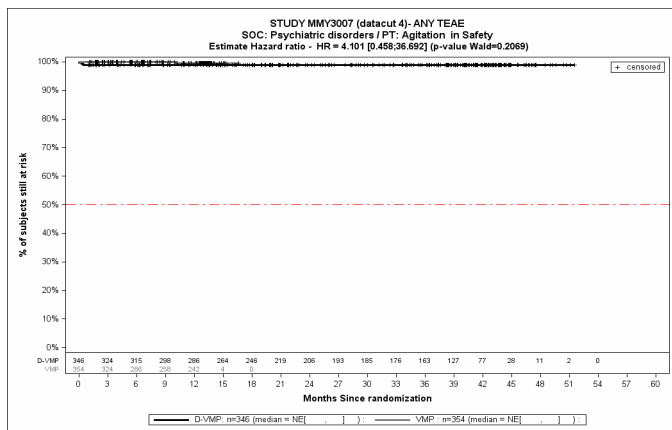
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Somnolenz, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



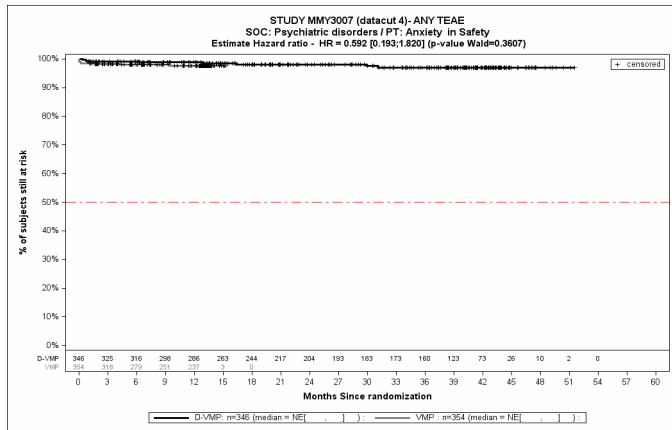
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Synkope*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



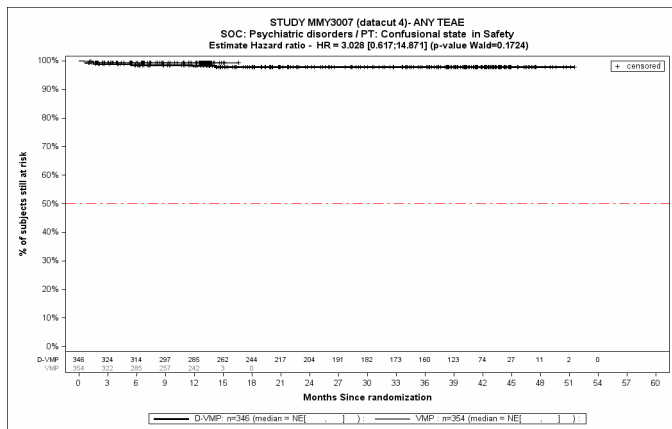
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Tremor*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



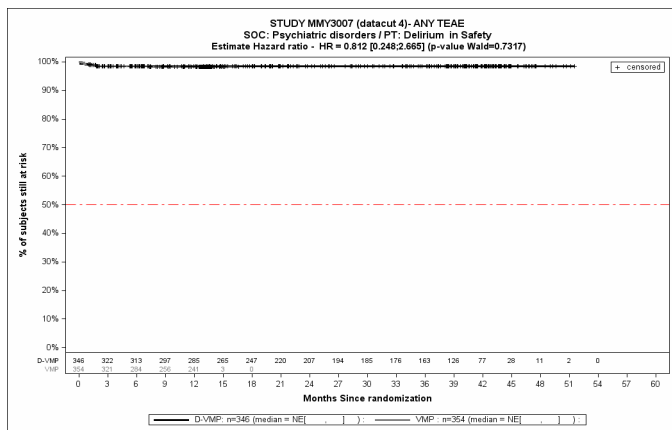
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Agitiertheit*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



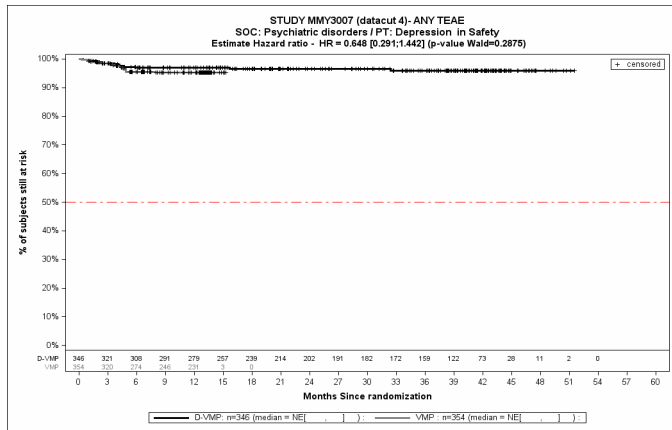
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Angst*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



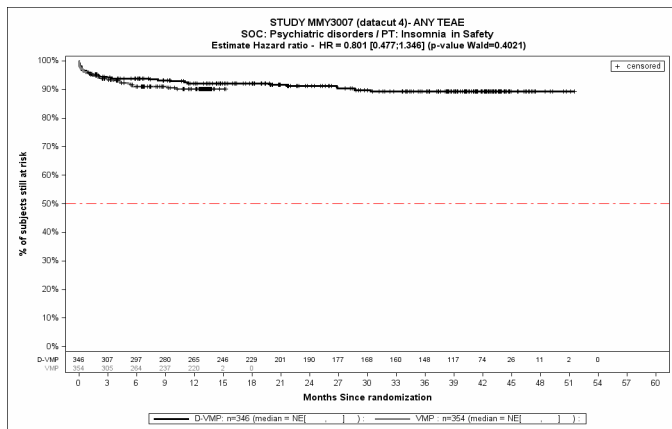
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Verwirrheitszustand*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



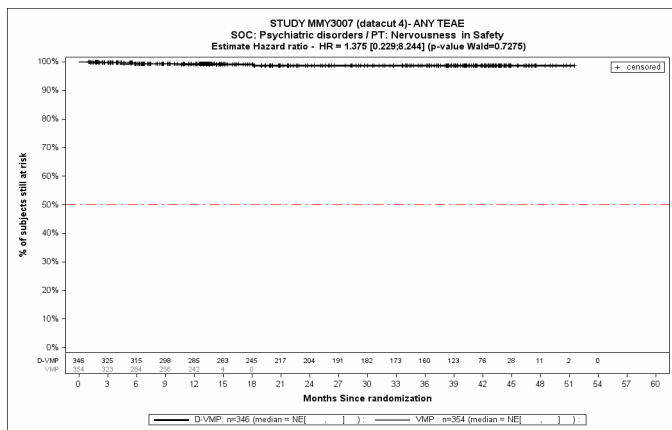
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Delirium*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



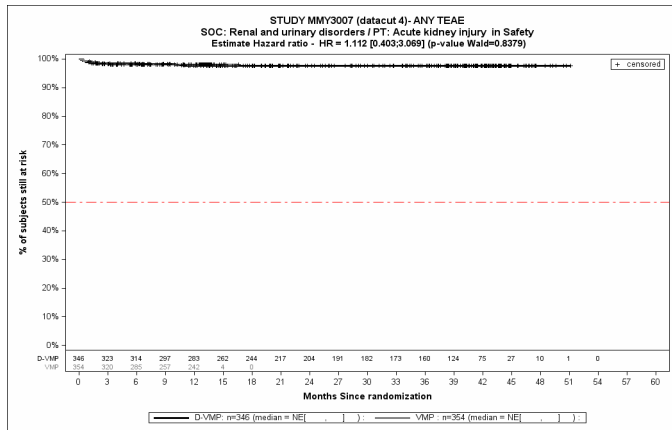
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Depression*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



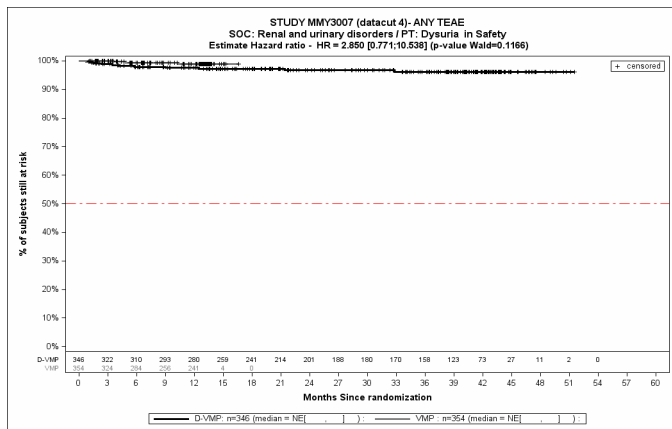
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



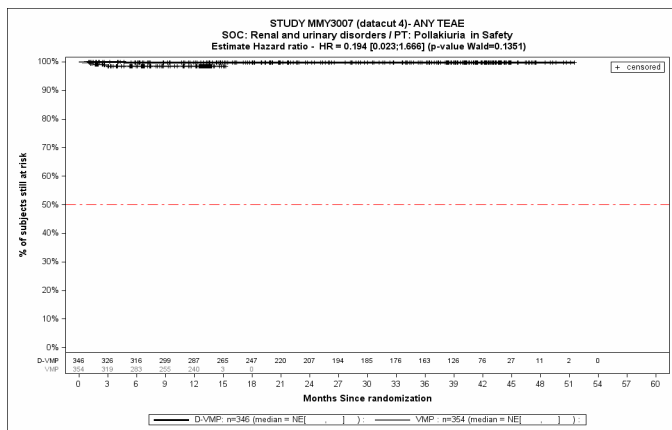
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nervosität*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



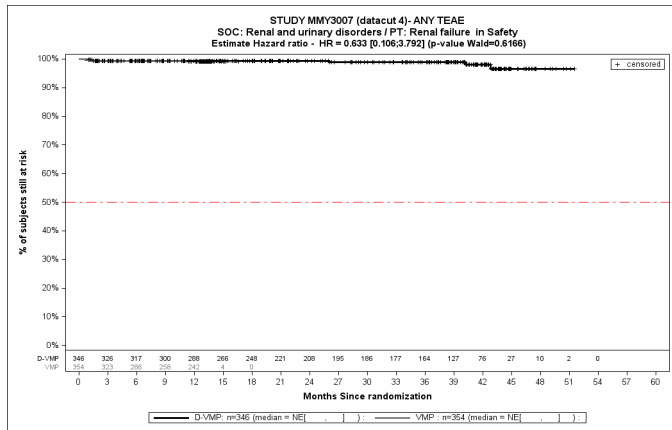
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Akute Nierenschädigung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



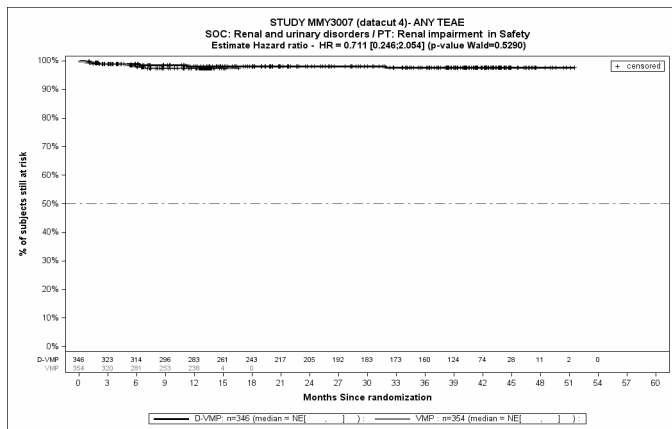
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dysurie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



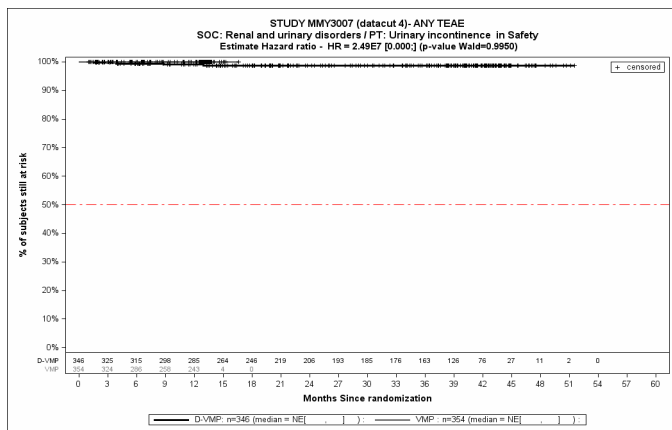
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pollakisurie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



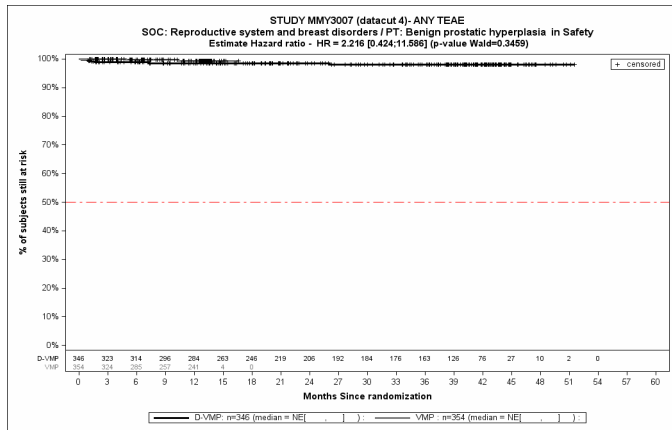
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nierenversagen*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



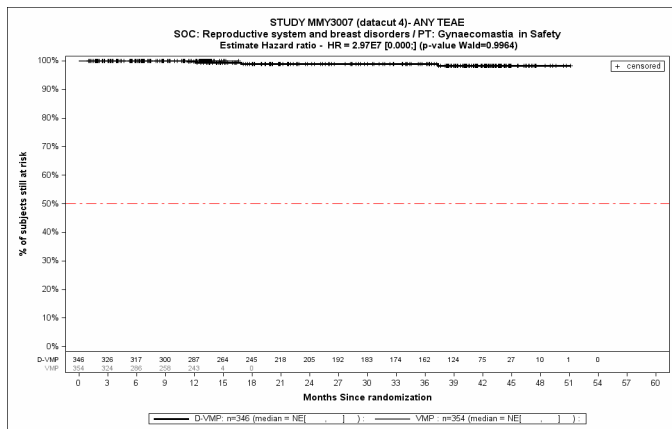
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



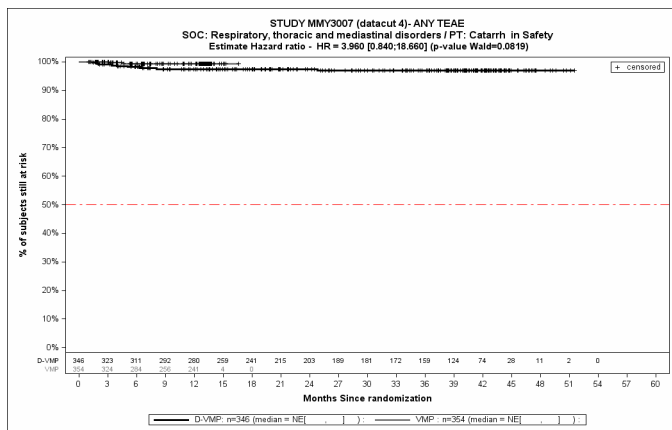
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Harninkontinenz*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



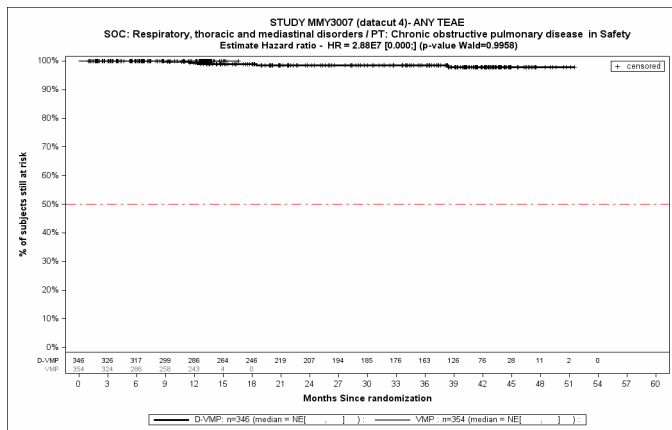
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gutartige Prostatahyperplasie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



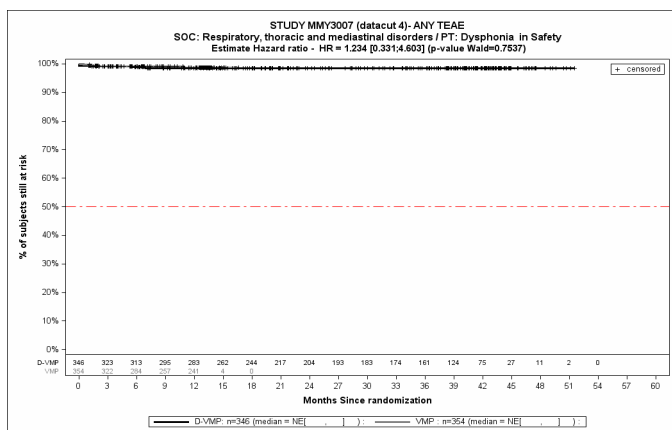
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gynäkomastie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



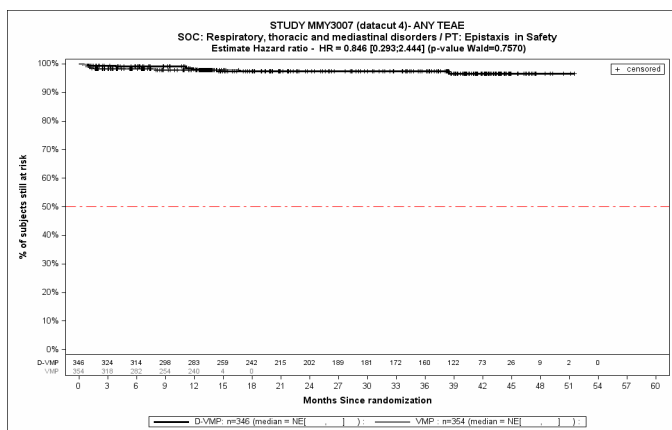
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Katarrh*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



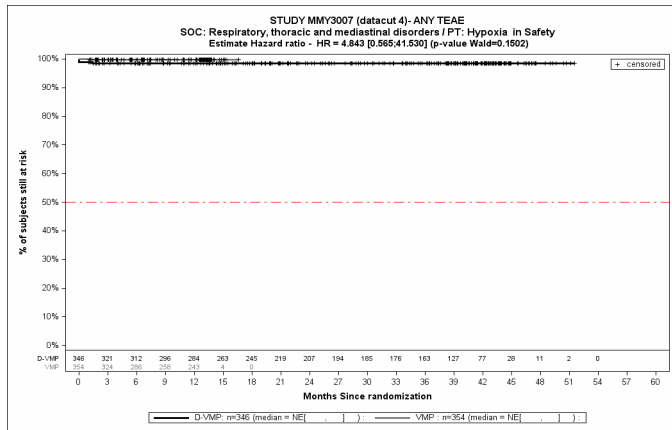
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



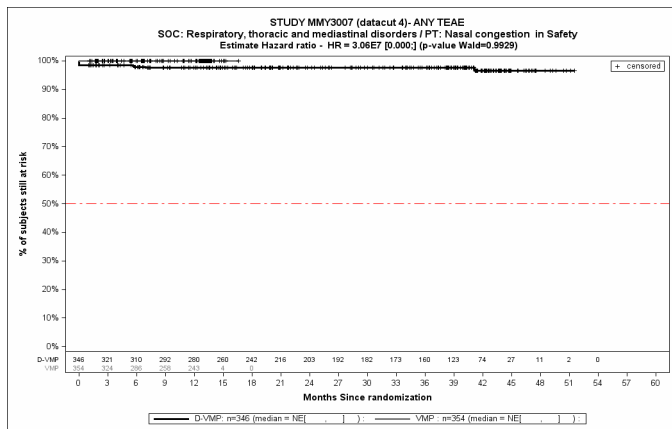
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dysphonie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



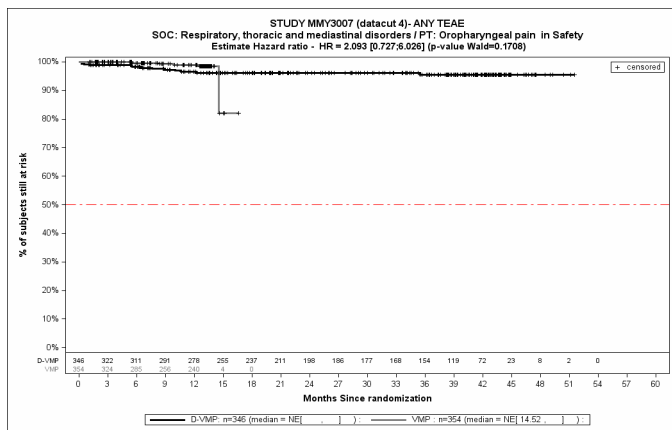
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Epistaxis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



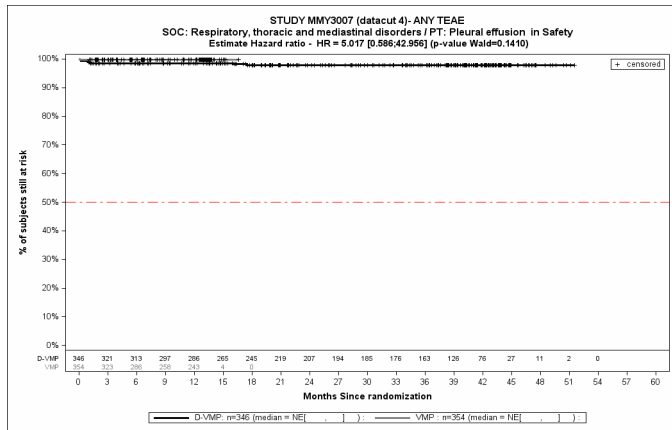
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hypoxie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



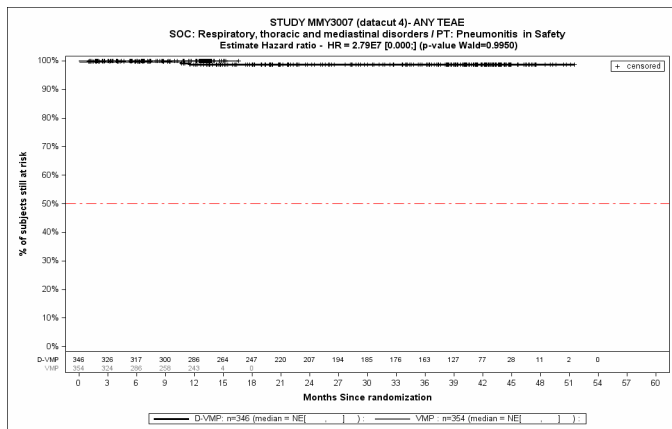
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



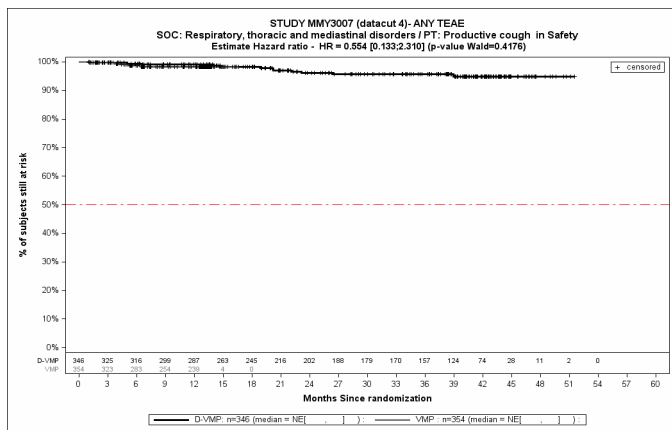
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



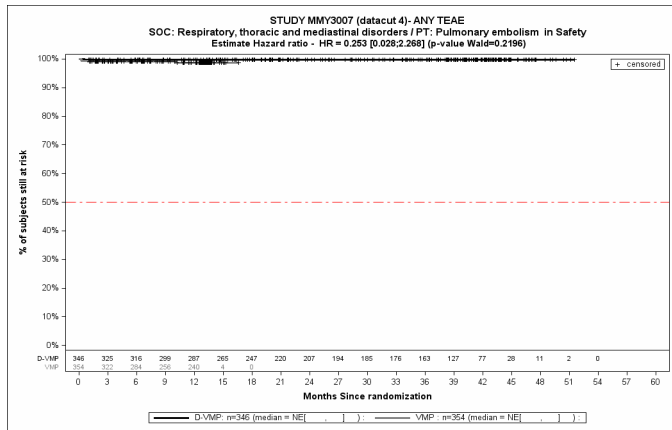
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pleuraerguss*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



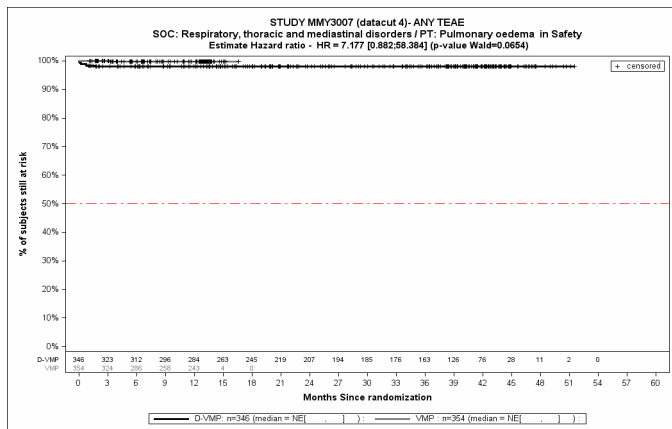
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pneumonitis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



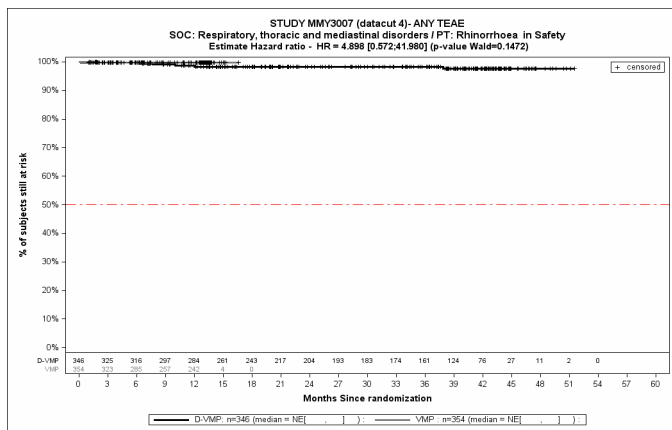
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Husten mit Auswurf*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



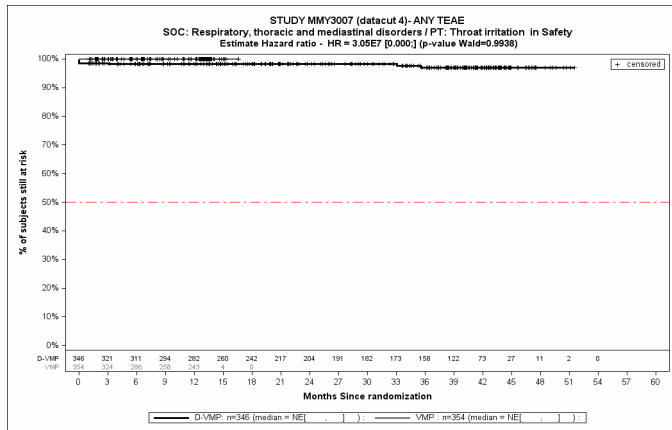
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Lungenembolie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



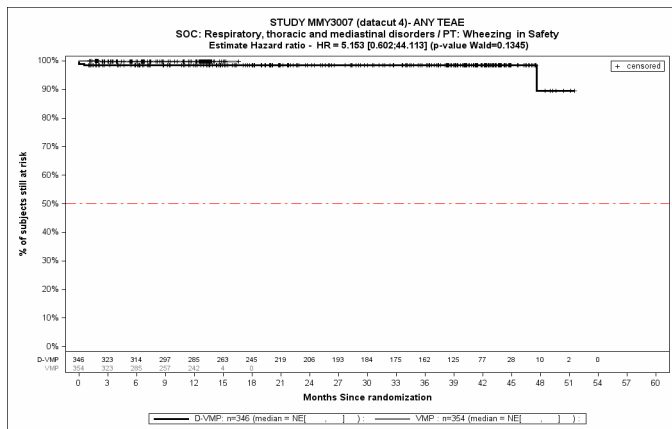
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Lungenödem*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



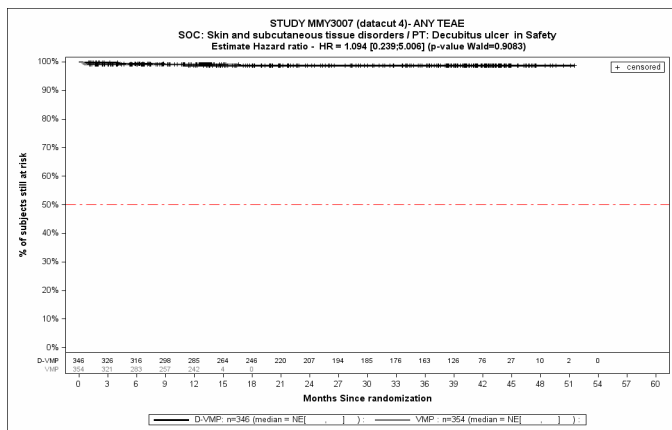
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rhinorrhoe*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



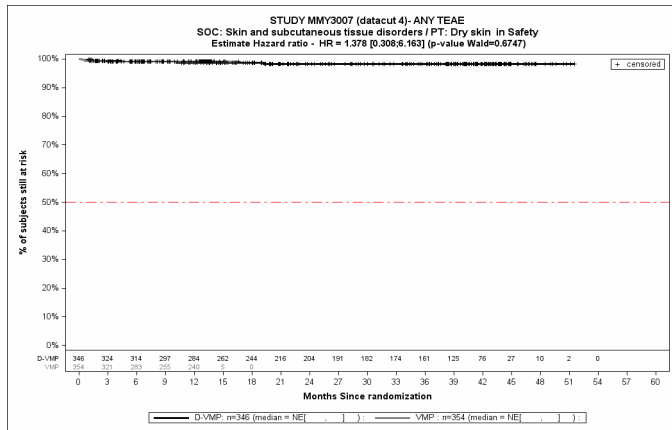
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Rachenreizung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



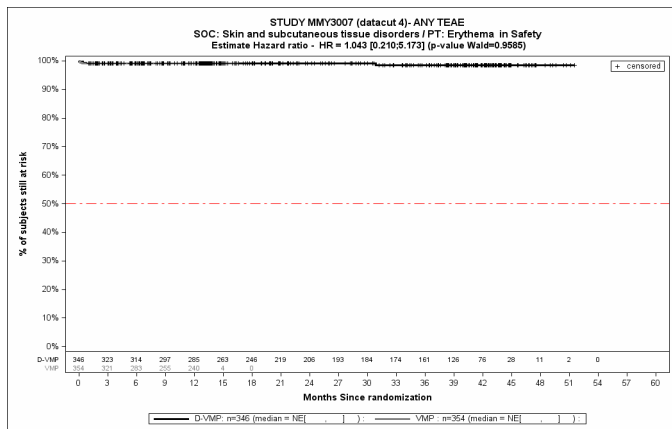
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Giemen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



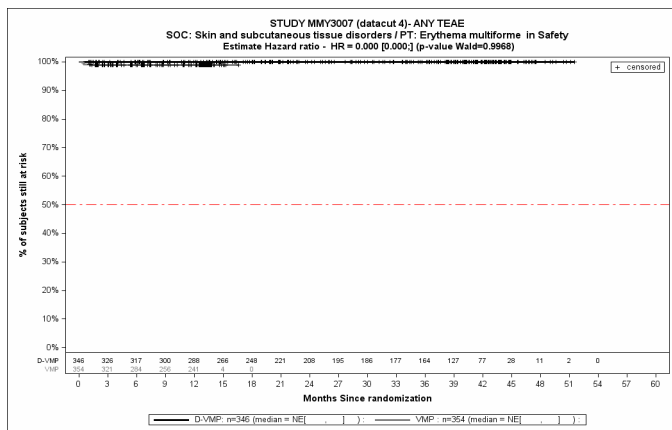
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Dekubitalgeschwür, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



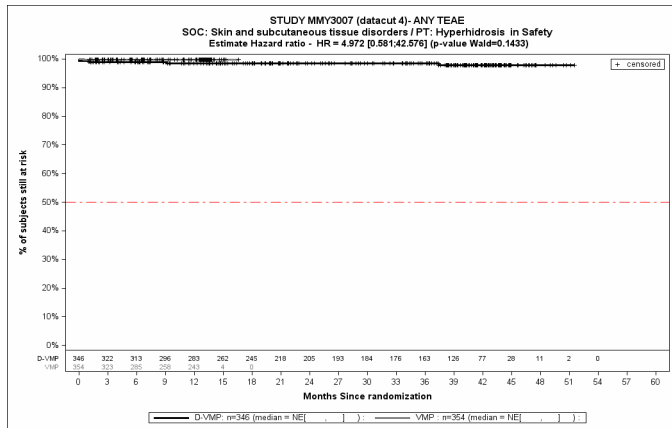
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Trockene Haut, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



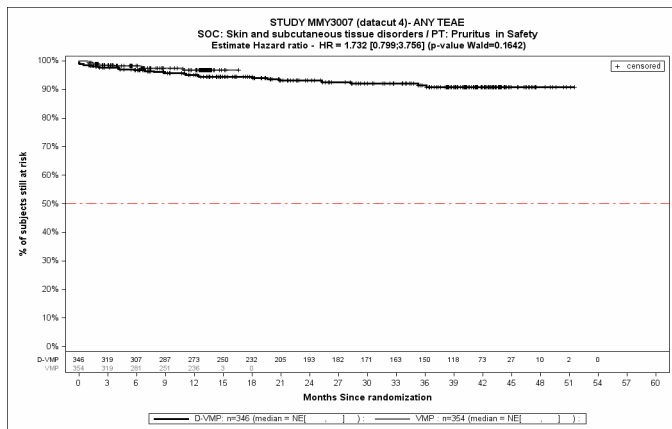
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erythem, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



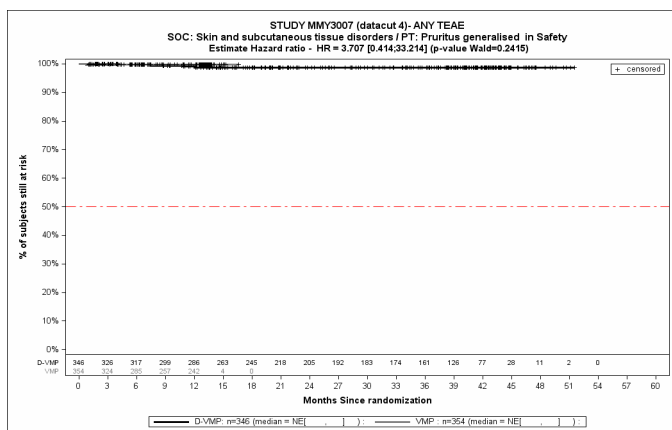
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Erythema multiforme, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



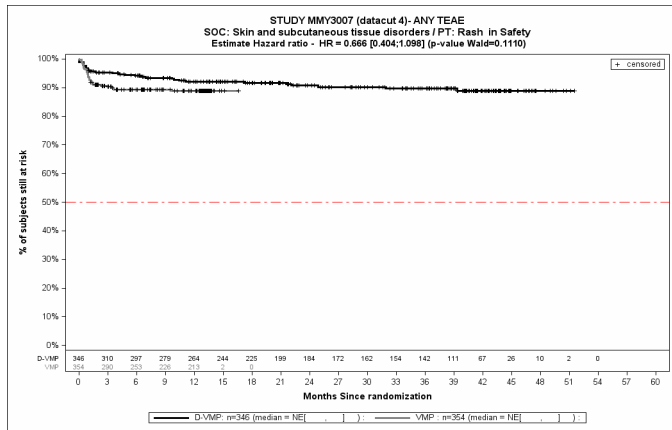
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



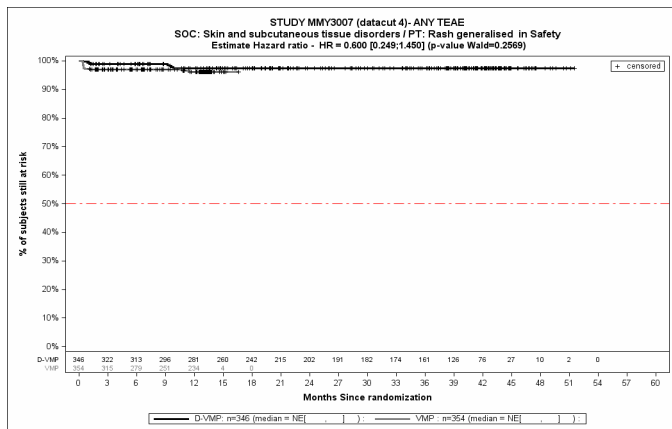
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pruritus, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



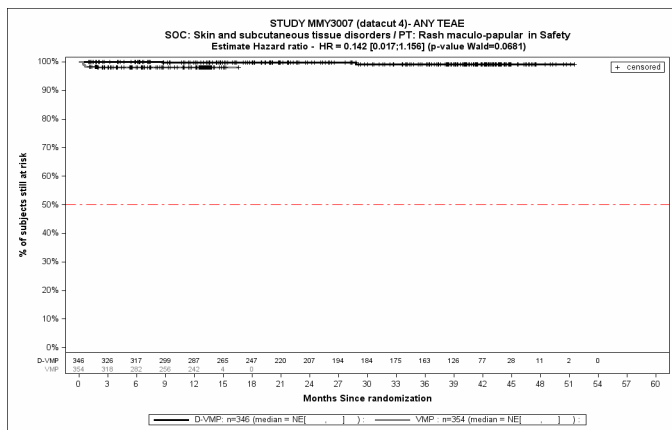
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - PT Pruritus generalisiert, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



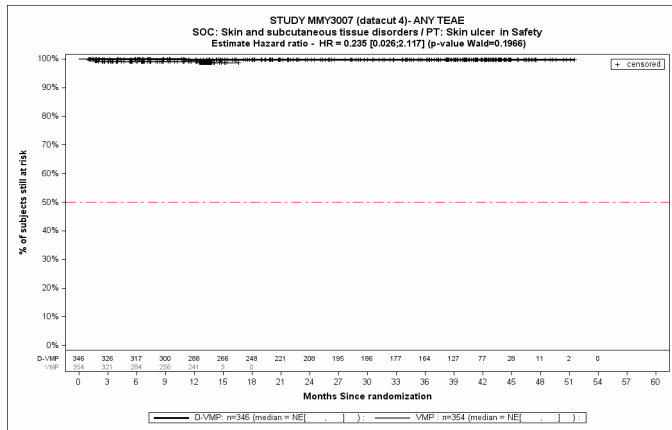
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ausschlag, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



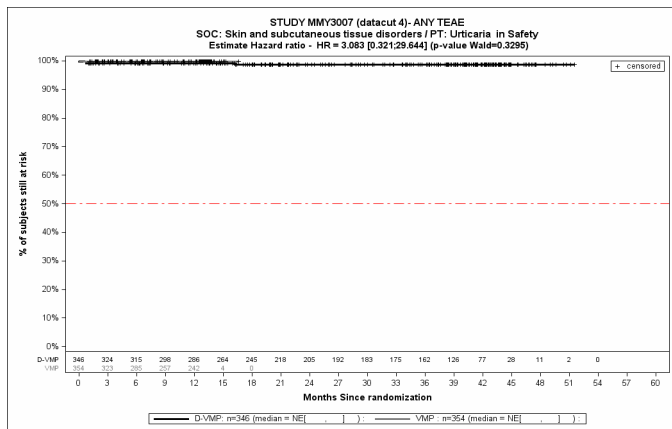
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ausschlag generalisiert, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



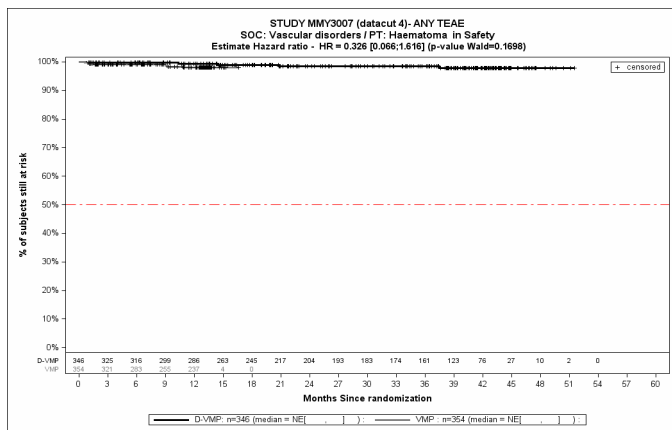
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



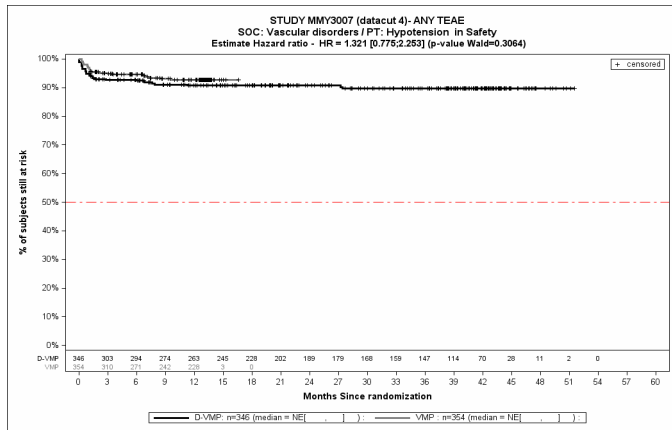
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hautulkus*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



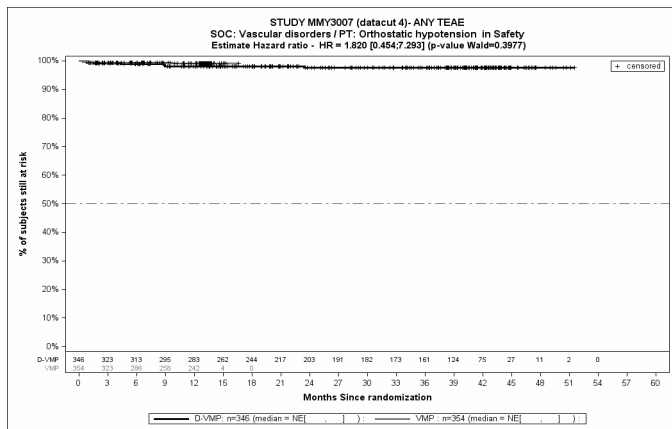
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Urtikaria*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



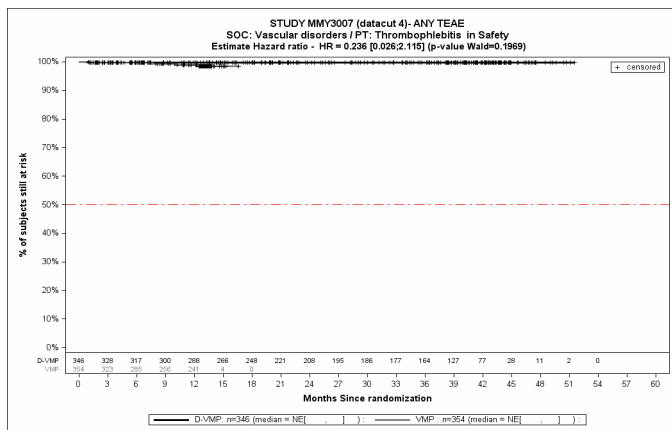
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hämatom*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



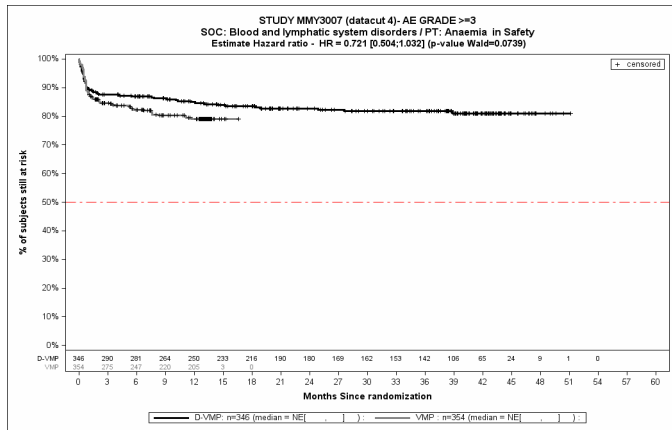
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypotonie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



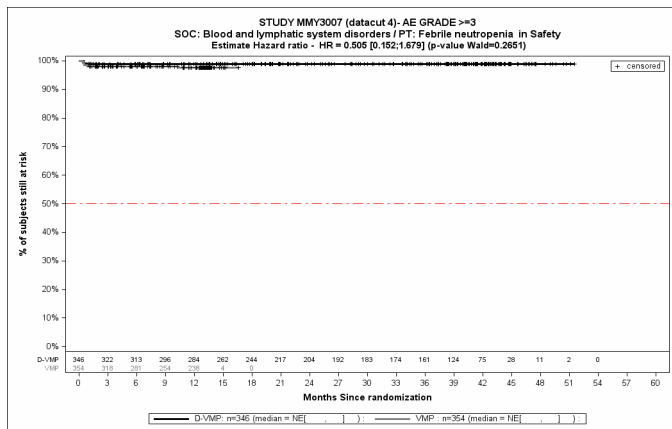
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Orthostasesyndrom*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



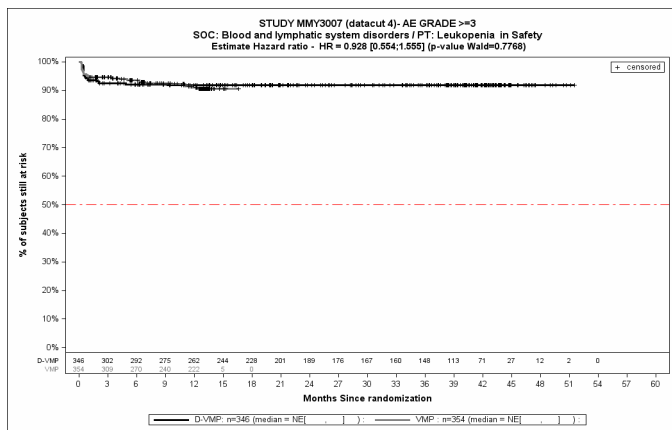
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Thrombophlebitis*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



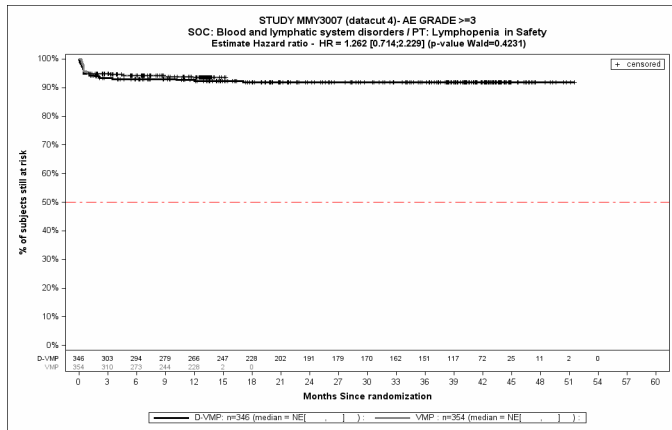
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Anämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



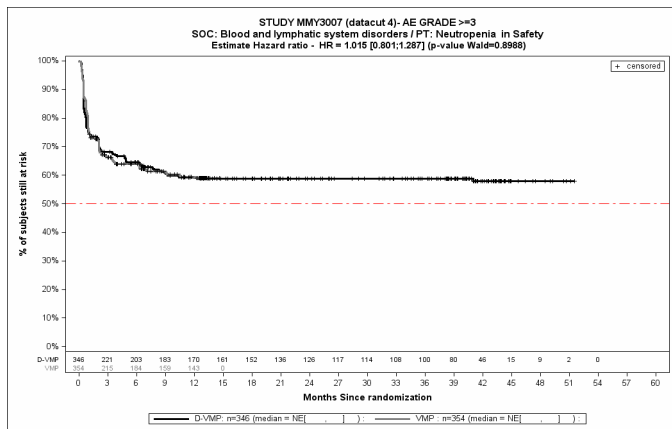
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Febrile Neutropenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



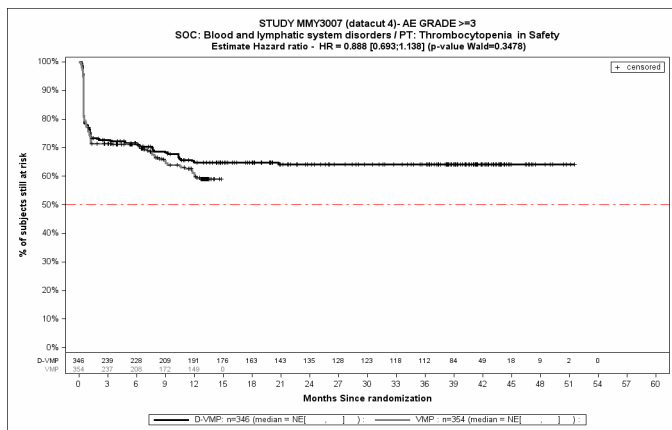
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Leukopenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



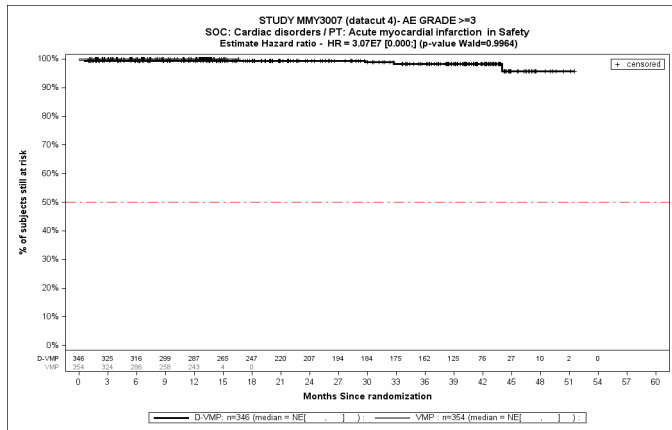
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Lymphopenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



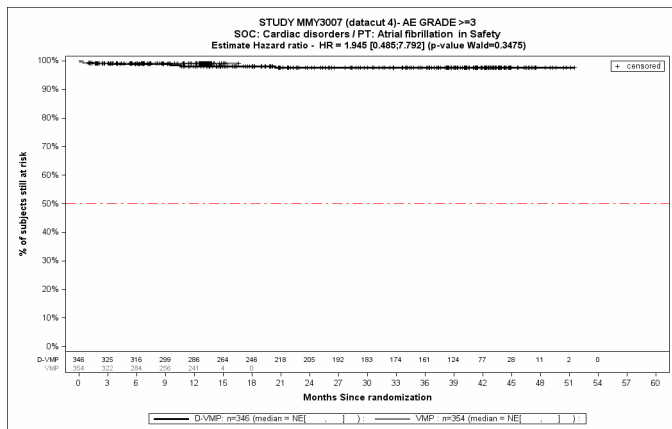
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Neutropenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



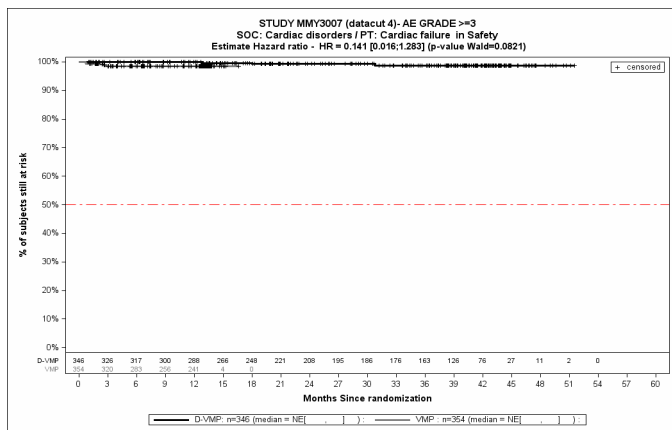
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



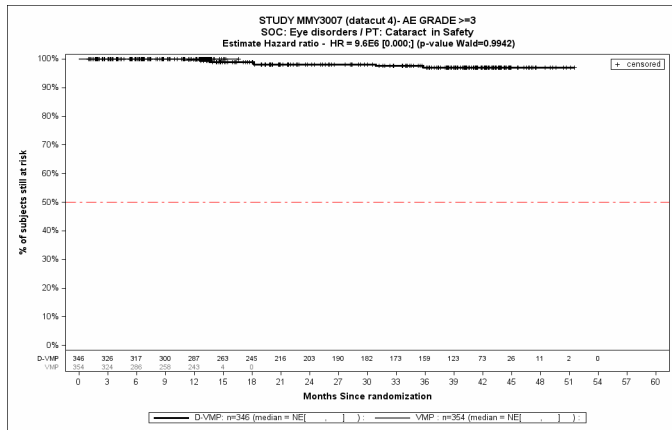
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Akuter Myokardinfarkt, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



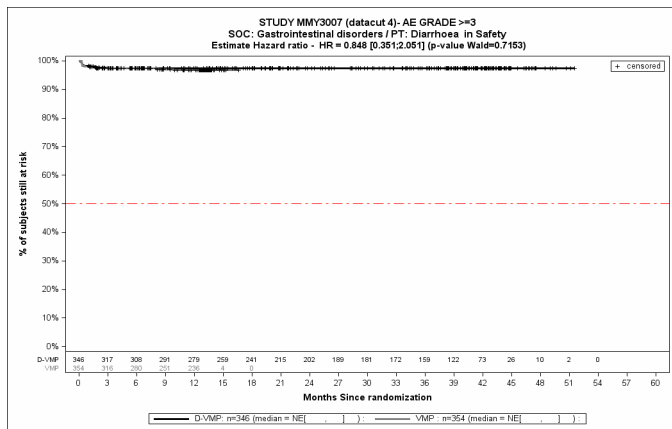
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



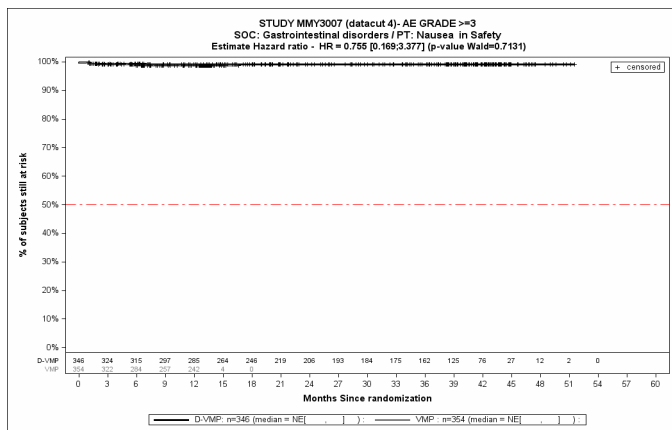
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



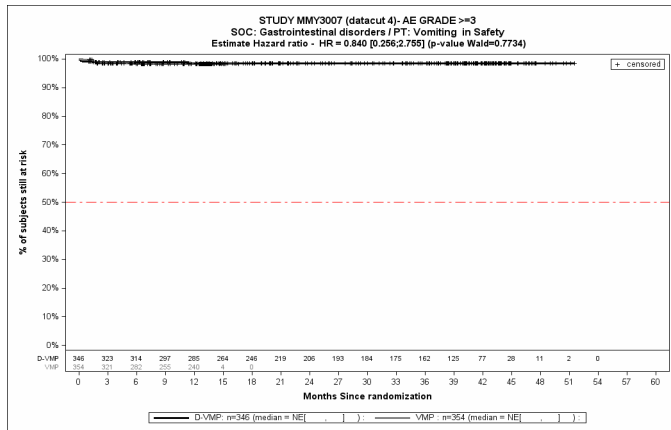
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Katarakt, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



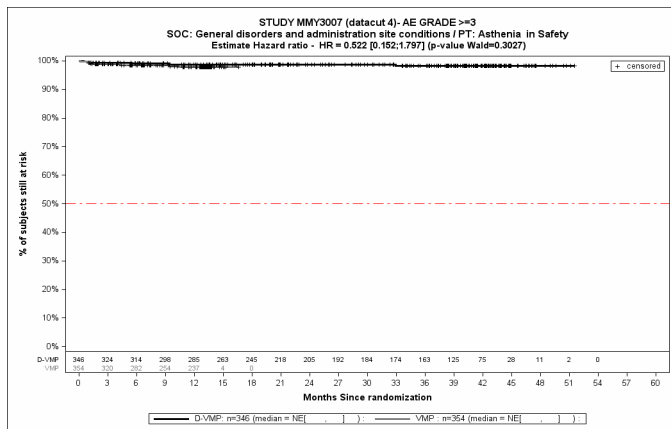
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Diarrhö, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



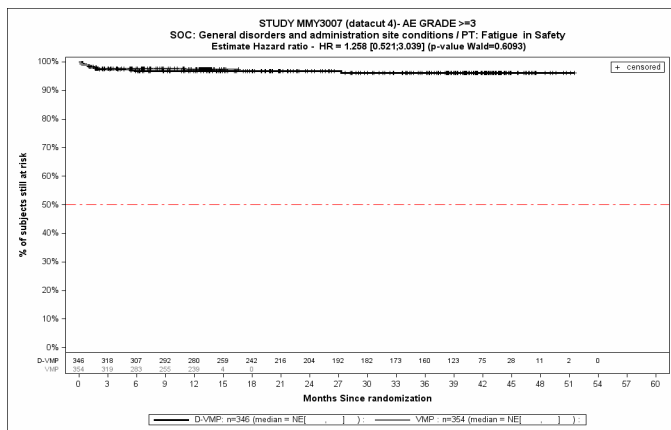
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Übelkeit, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



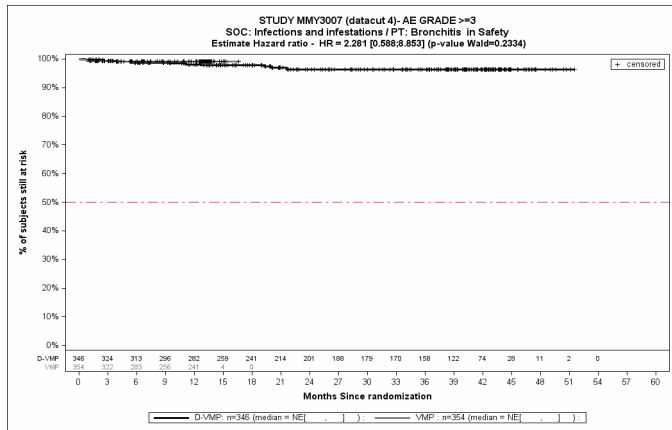
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Erbrechen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



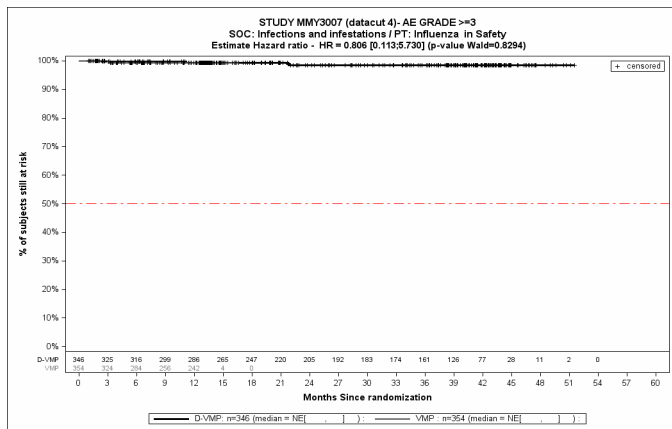
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Asthenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



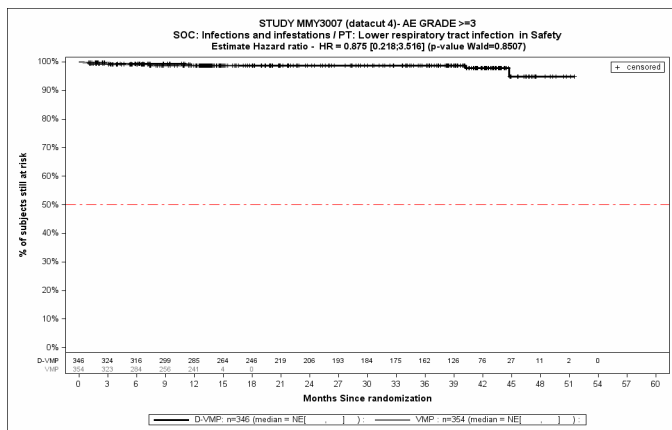
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Ermüdung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



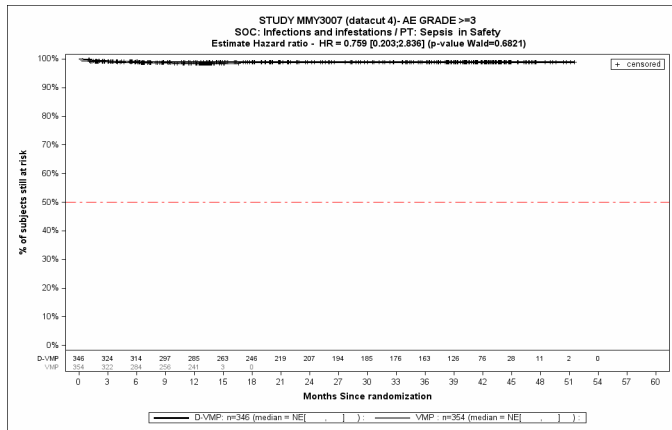
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Bronchitis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



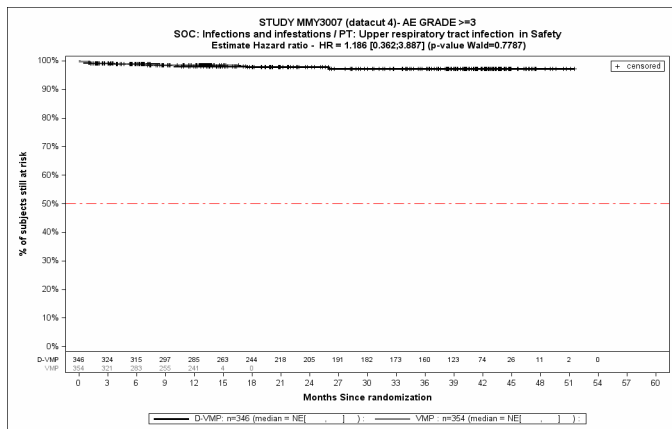
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Grippe, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



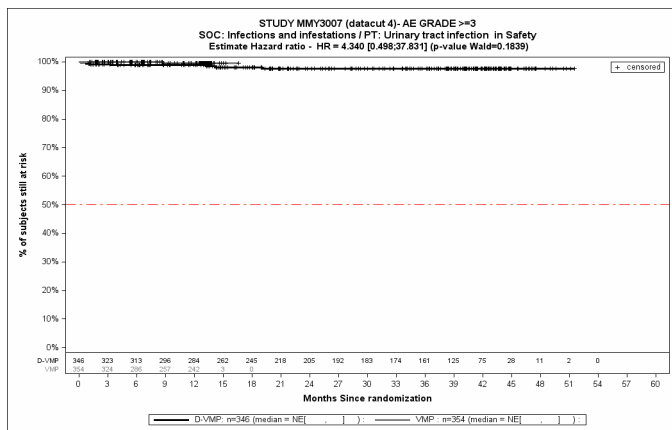
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



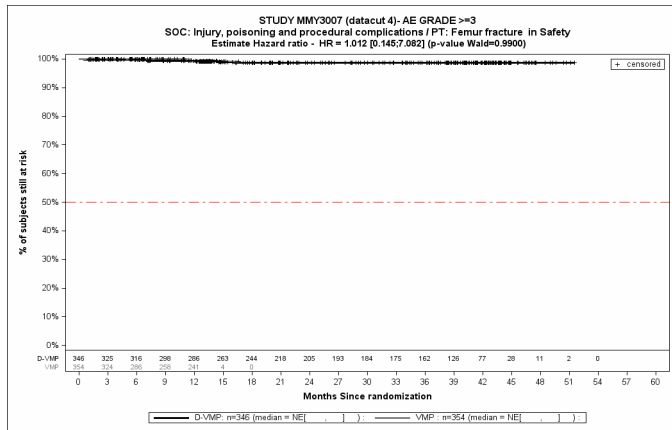
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Sepsis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



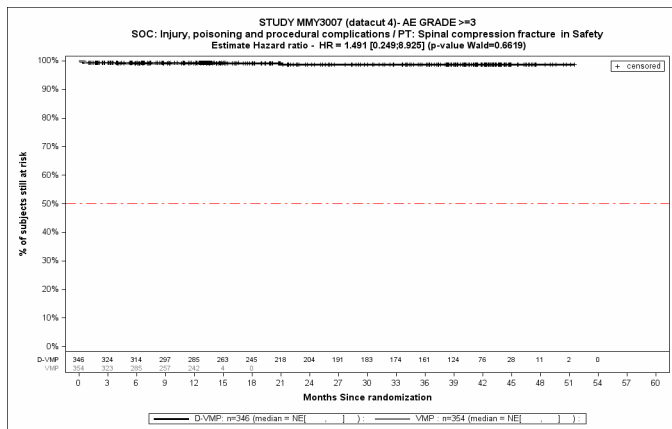
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



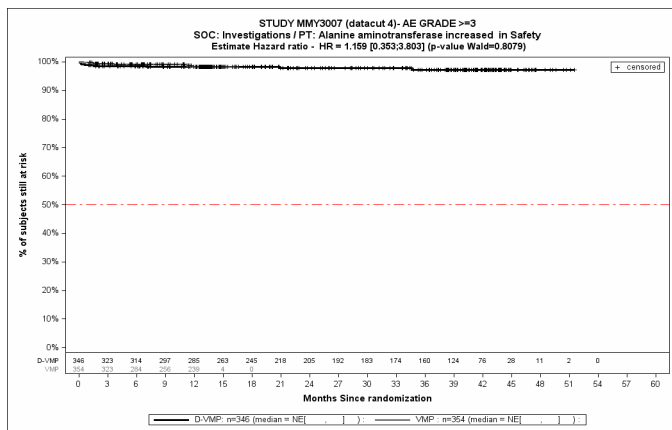
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



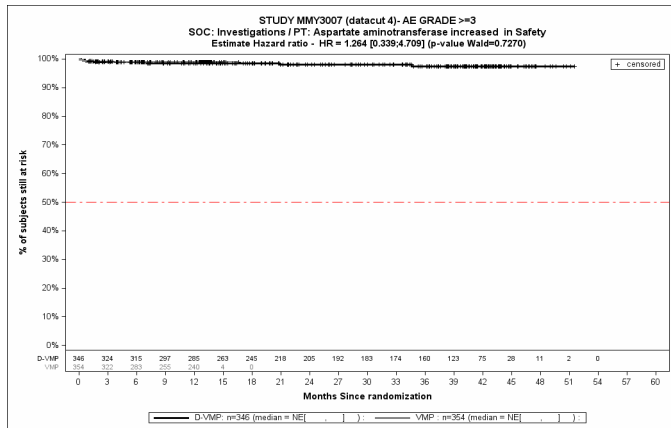
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Oberschenkelfraktur*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



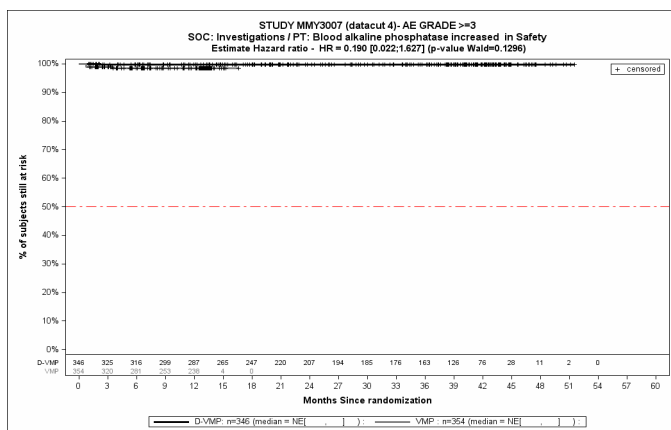
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



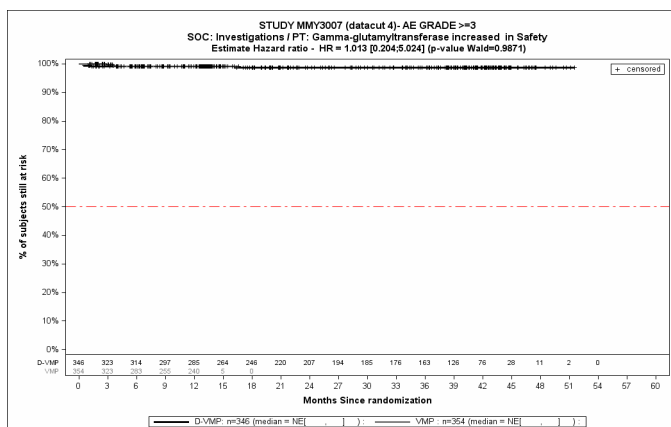
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Alaninaminotransferase erhöht*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



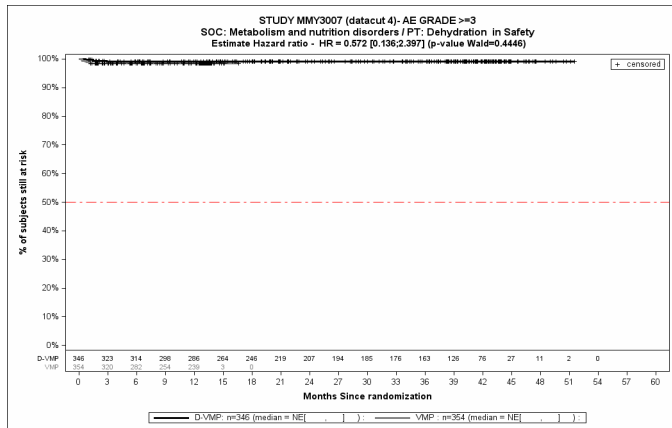
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



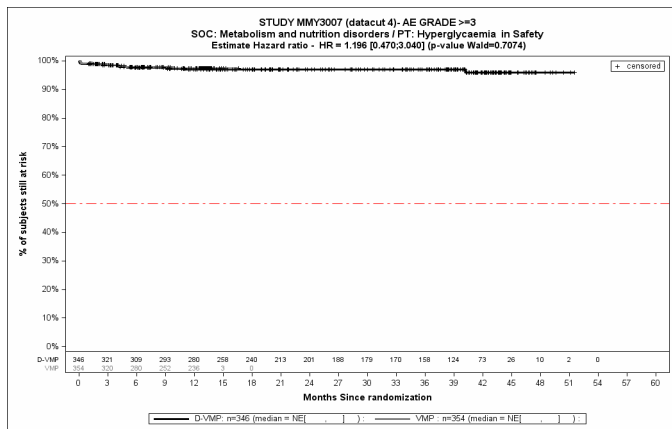
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



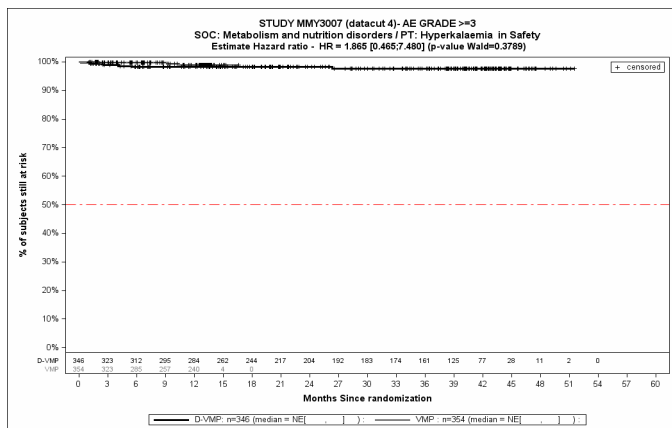
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



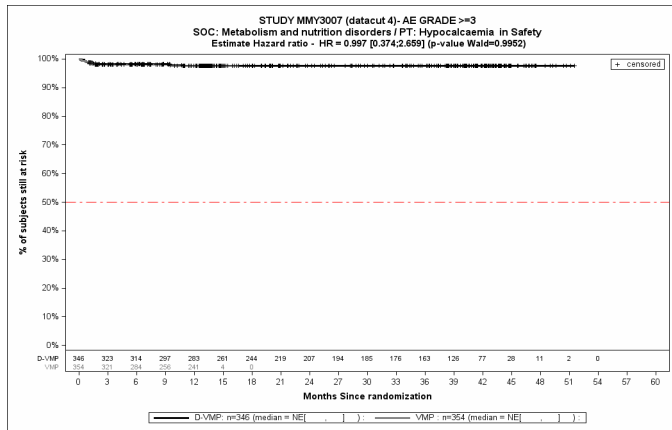
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Dehydration*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



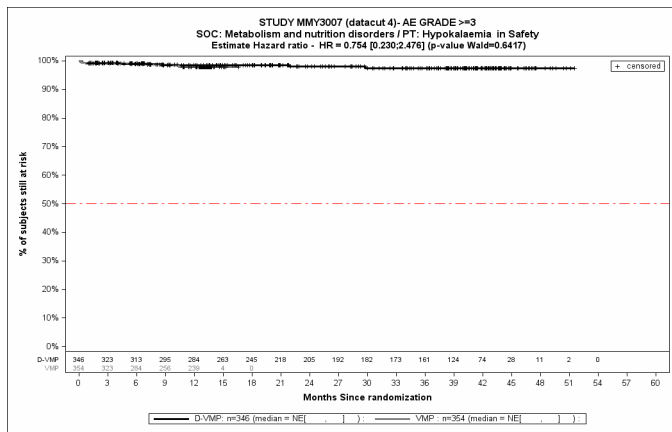
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Hyperglykämie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



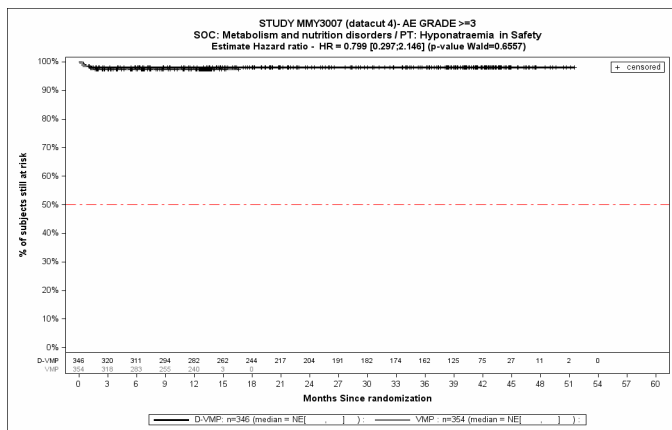
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - PT Hyperkaliämie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



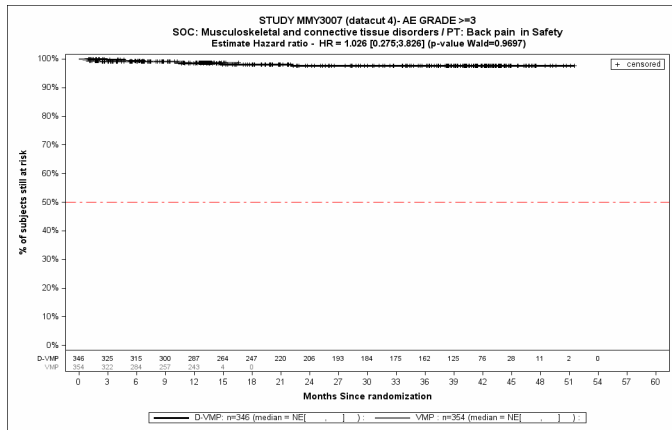
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



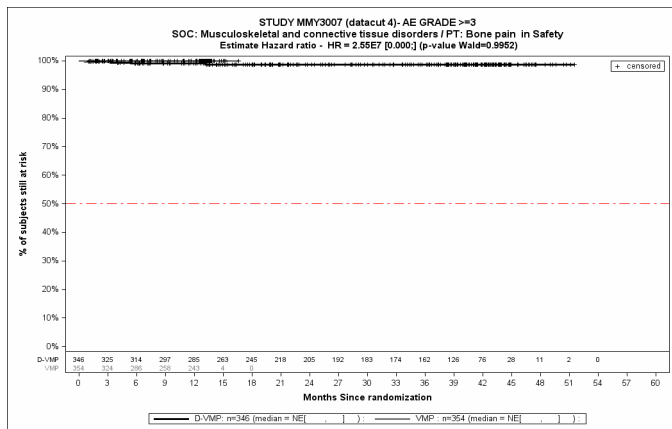
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hypokaliämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



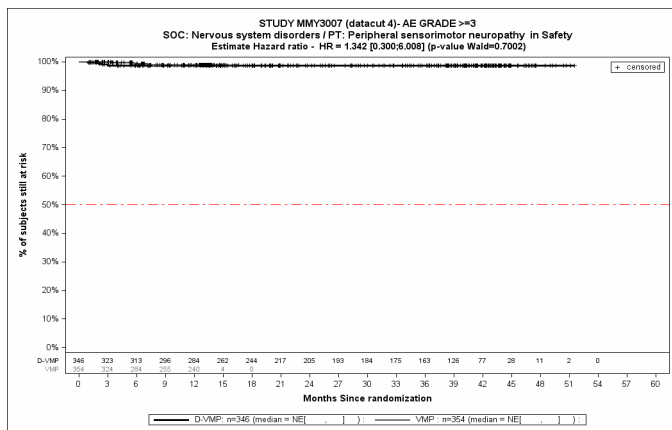
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



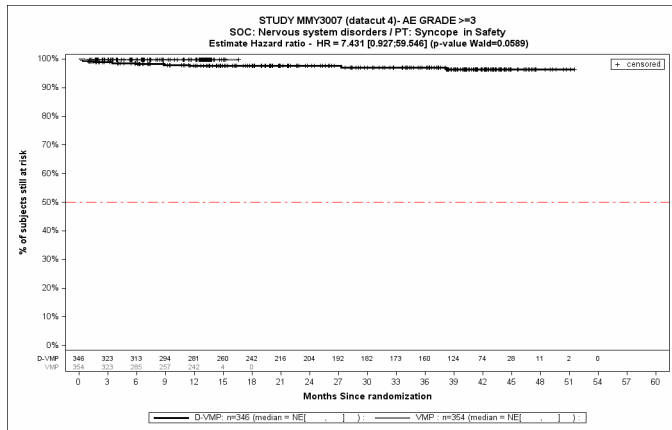
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



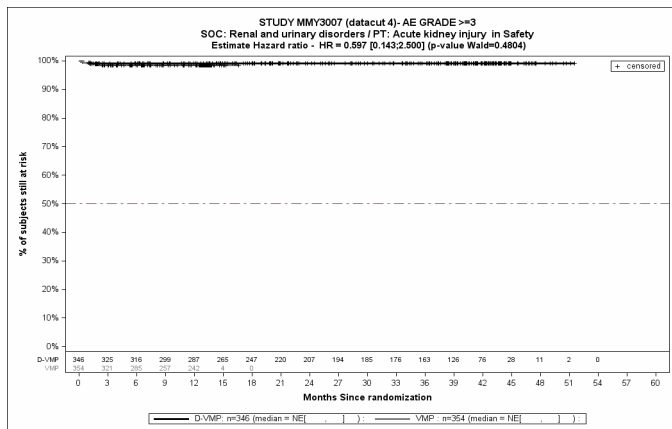
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



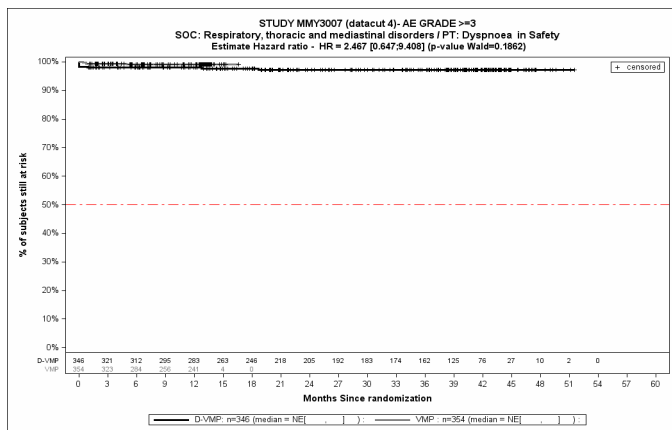
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - PT Periphere sensomotorische Neuropathie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



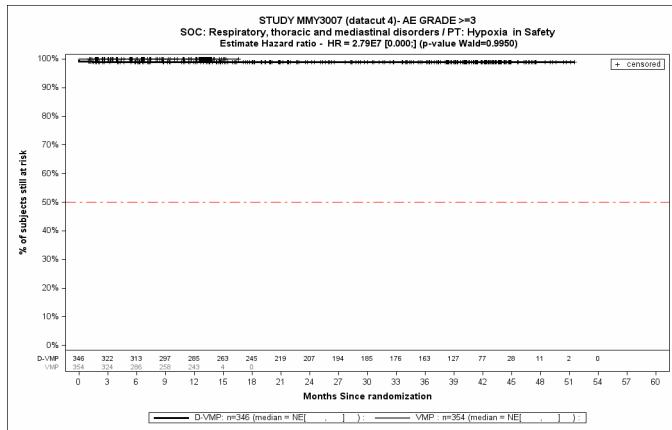
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Synkope, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



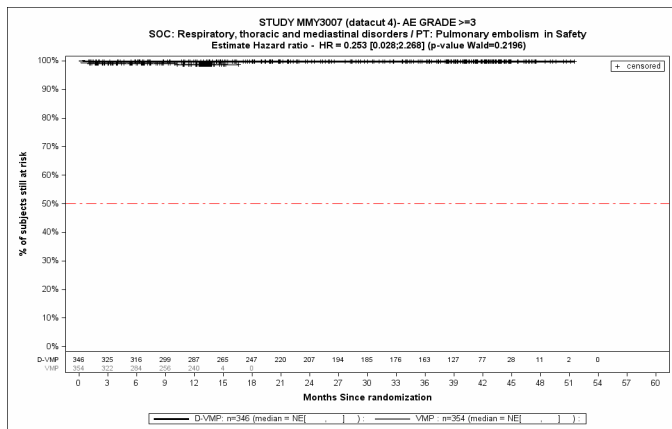
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



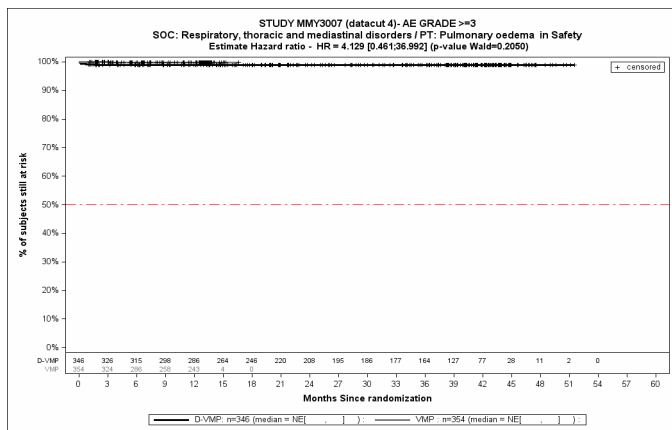
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Dyspnoe, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



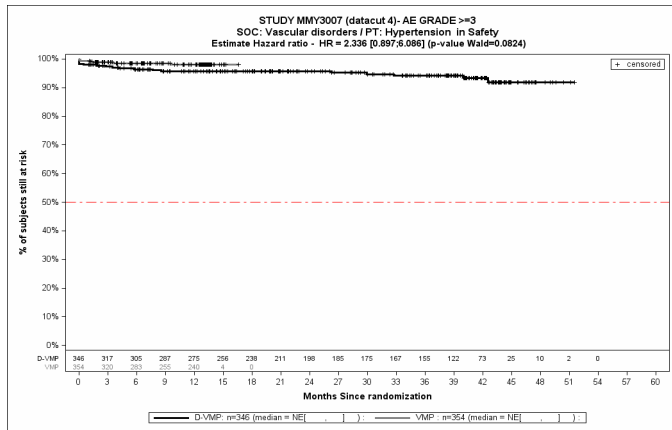
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Hypoxie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



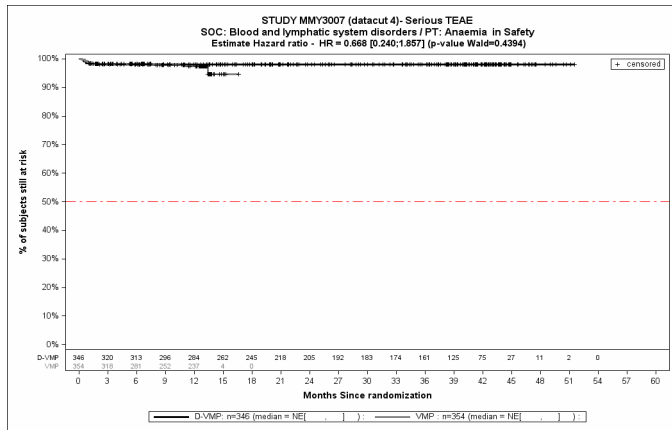
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Lungenembolie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



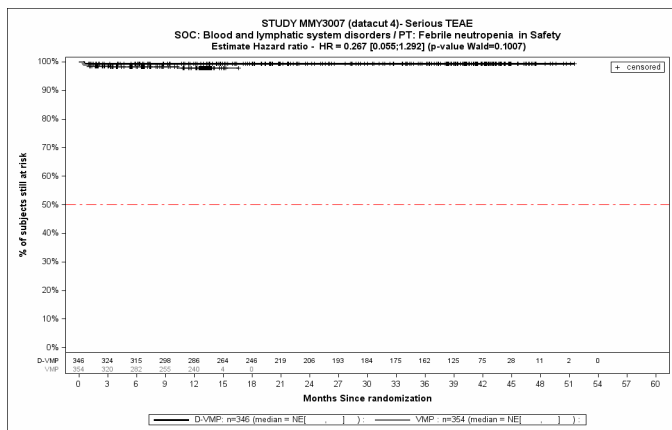
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - PT Lungenödem, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



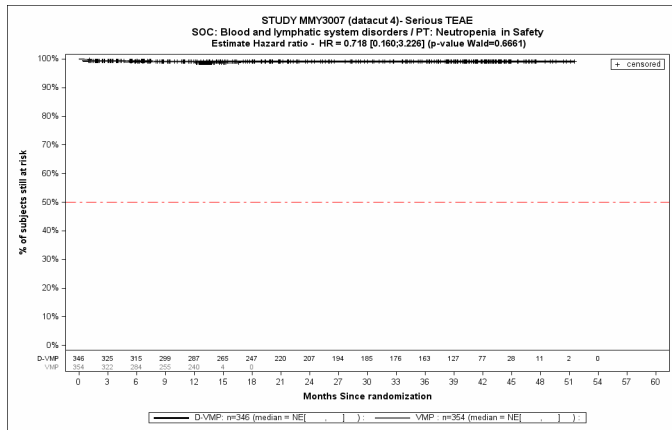
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* - PT Hypertonie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



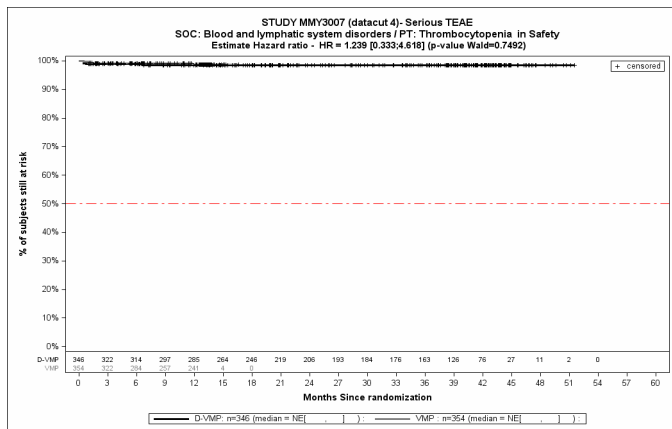
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Anämie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



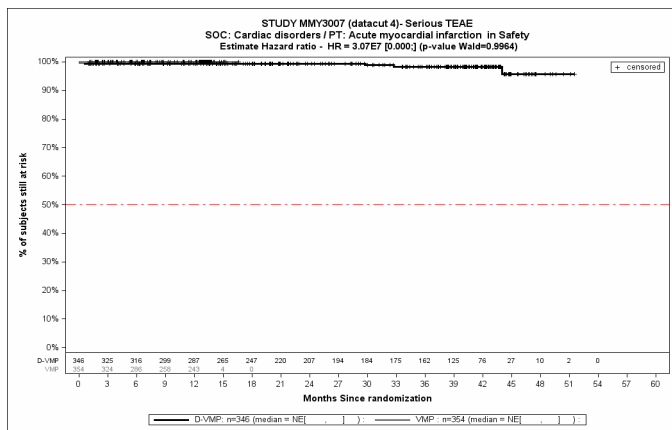
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Febrile Neutropenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



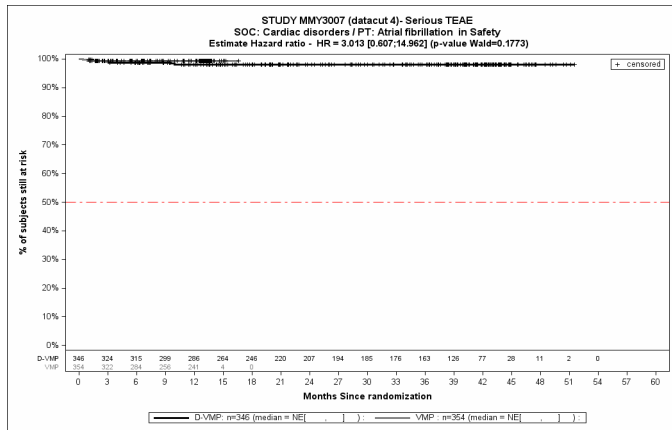
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



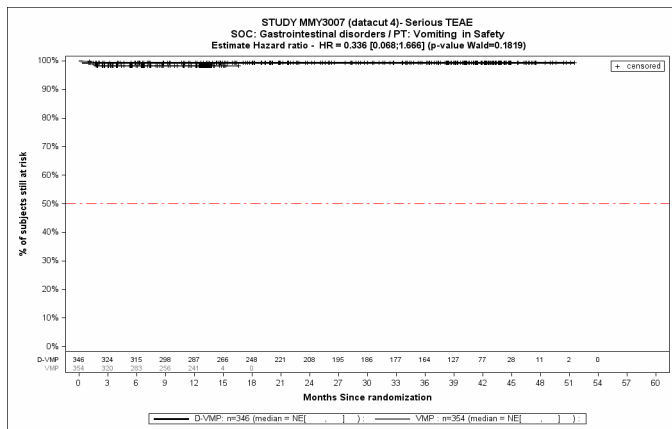
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



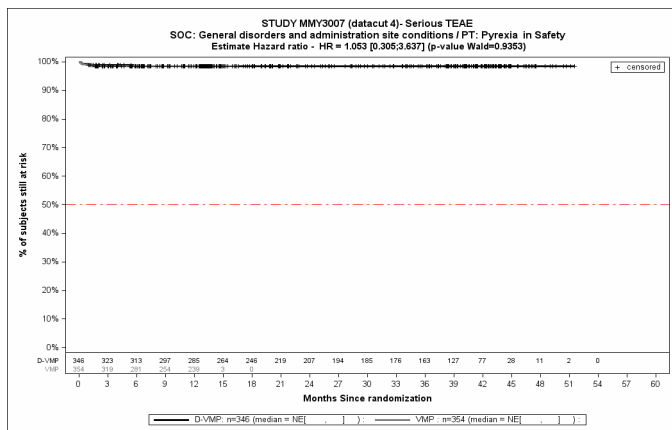
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Akuter Myokardinfarkt, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



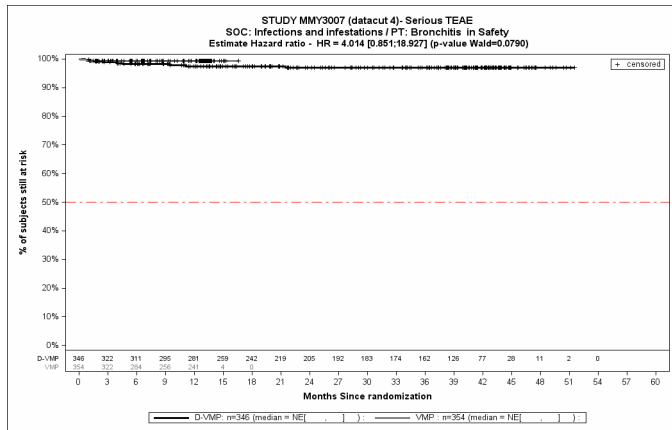
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



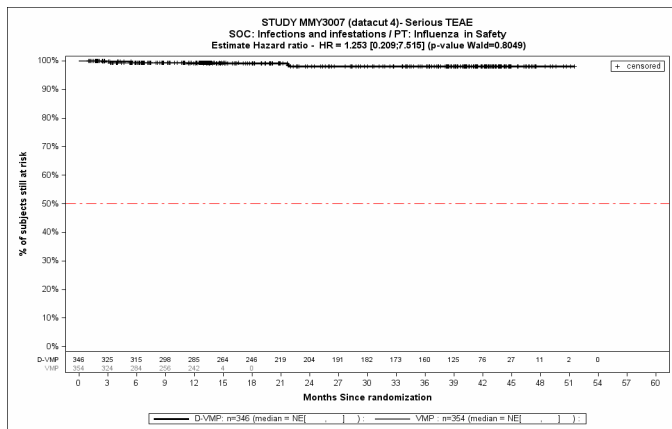
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Erbrechen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



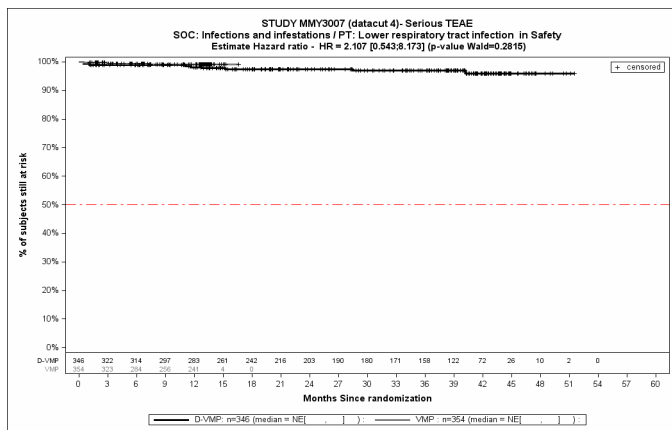
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Fieber, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



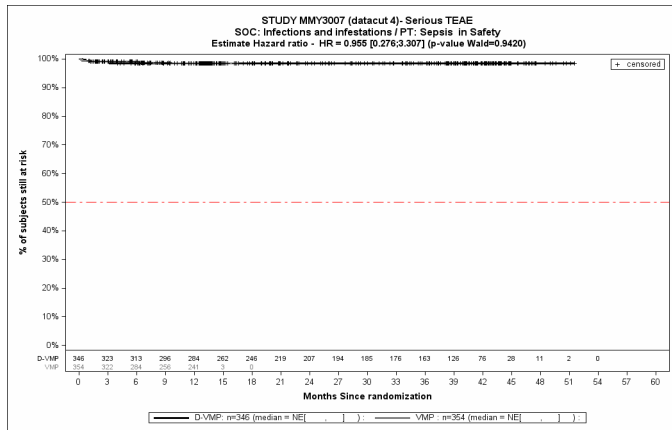
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Bronchitis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



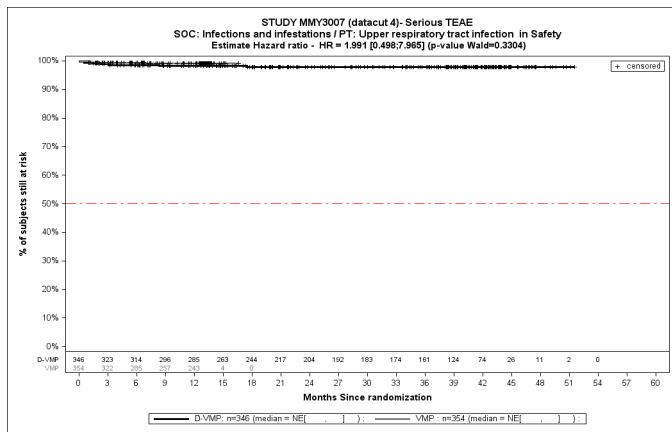
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Grippe, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



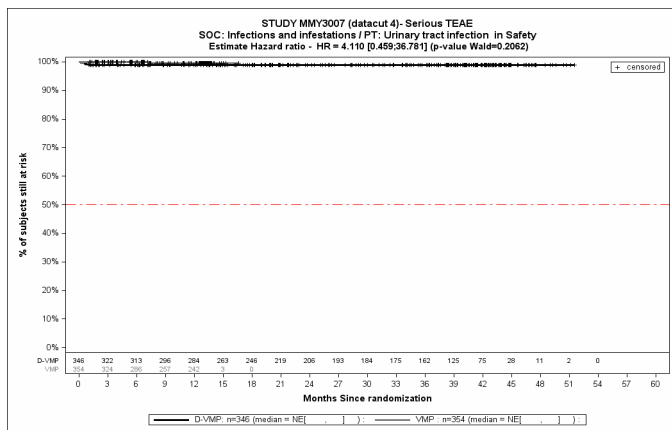
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



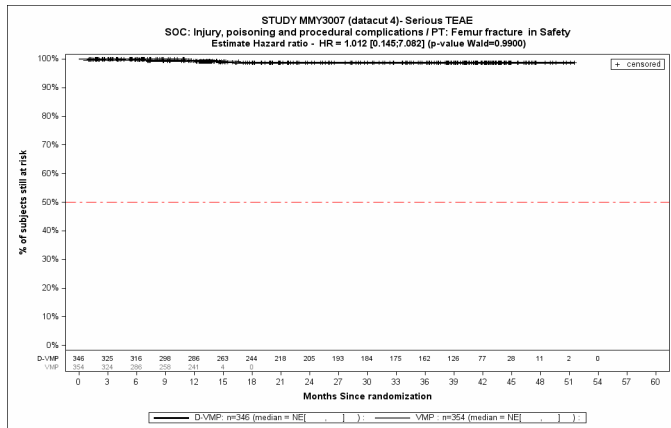
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Sepsis, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



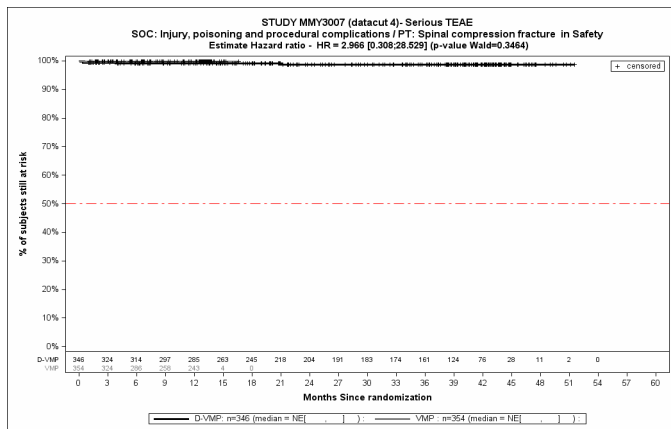
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



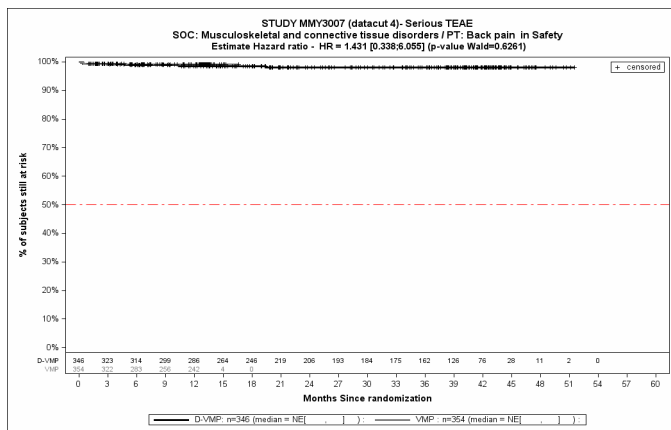
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



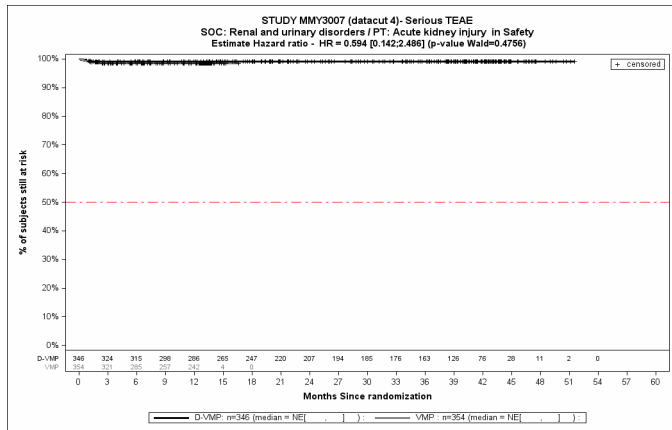
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Oberschenkelfraktur, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



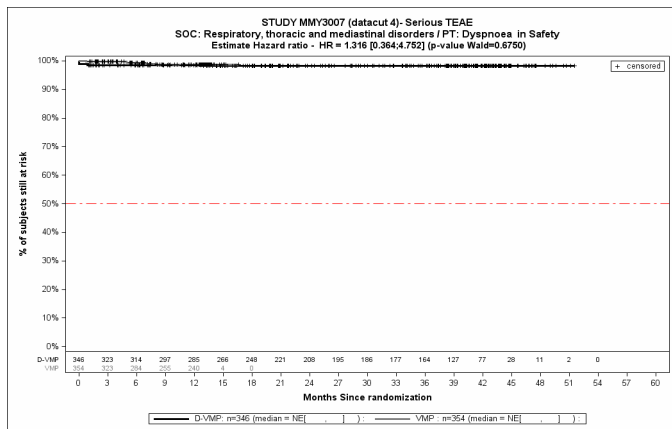
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



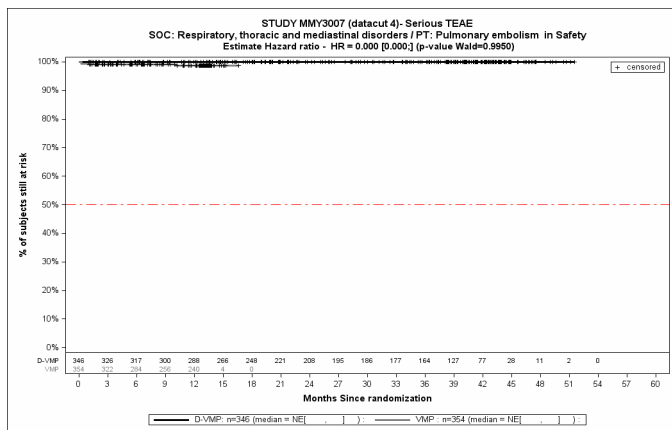
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE*



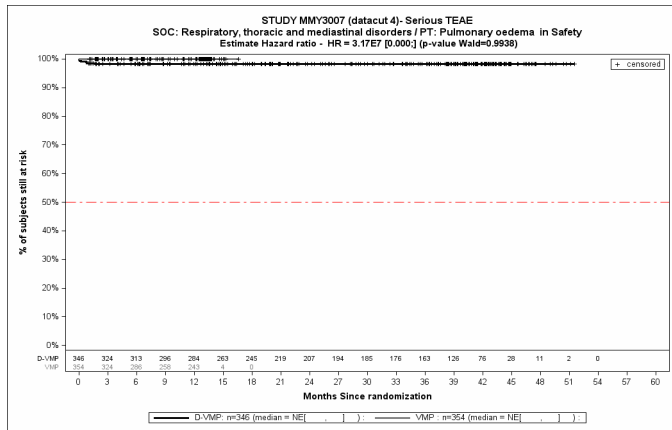
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



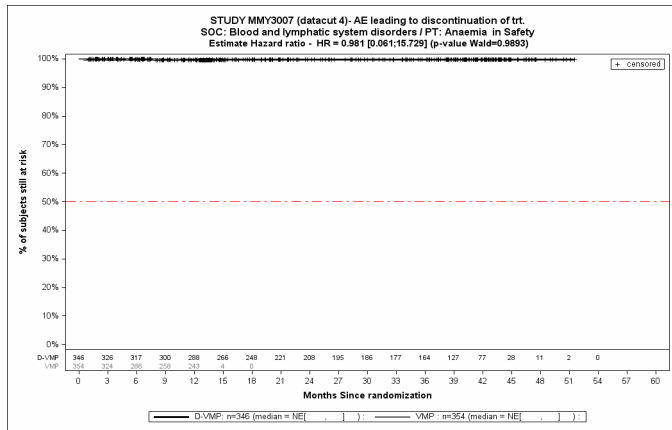
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Dyspnoe*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



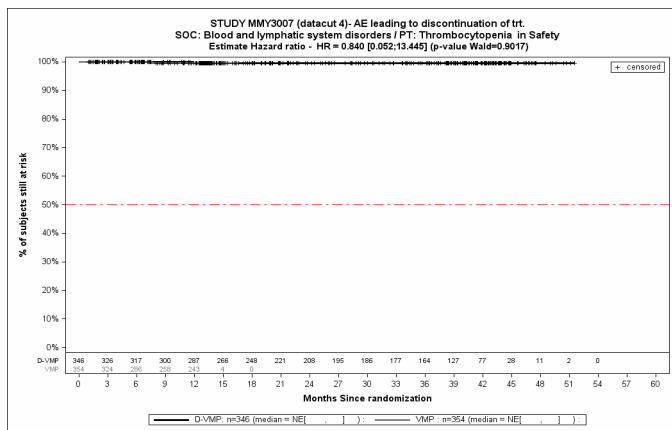
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Lungenembolie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



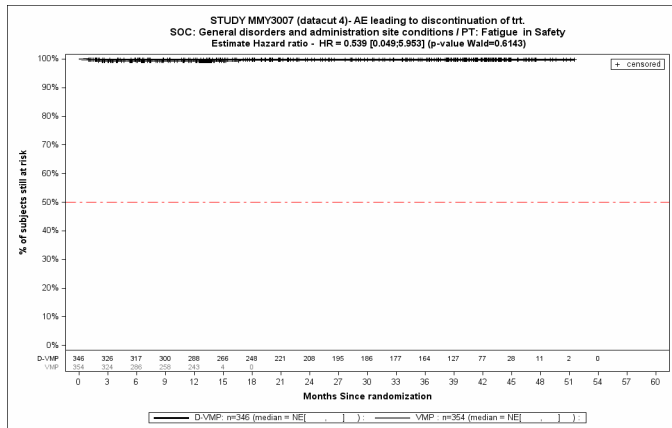
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Lungenödem*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



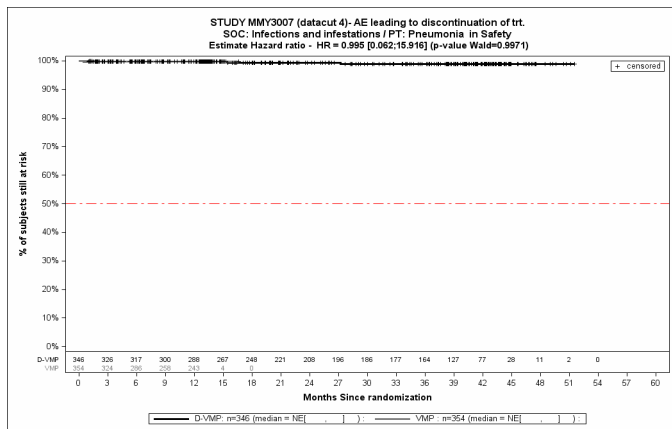
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Anämie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT Ermüdung, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* - PT Pneumonie, Safety-Population, 4. Datenschnitt, Studie ALCYONE