

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.1.1 Mortalität.....	24
4.1.2 Morbidität.....	25
4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	27
4.1.4 Verträglichkeit.....	27
4.1.5 Subgruppenanalysen.....	34
4.1.6 Gesamtbewertung.....	36
4.2 Methodik.....	41
4.2.1 Fragestellung.....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	43
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	57
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	58
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung.....	59
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen.....	74
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	75
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	78
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	79
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	80
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen.....	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86

4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	86
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	88
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	90
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	92
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	93
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	105
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	106
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	107
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	107
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie	119
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	120
4.3.1.2.1.7	Endpunkte.....	120
4.3.1.2.1.8	Patientencharakteristika.....	121
4.3.1.2.1.9	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	121
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	122
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	123
4.3.1.3.1	Endpunkte	124
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung – RCT ..	127
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) ab der 1. Randomisierung – RCT.....	131
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung – RCT	136
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Ansprechen – RCT	139
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – RCT	149
4.3.1.3.1.6	Morbidität – EQ-5D VAS – RCT.....	152
4.3.1.3.1.7	Morbidität –EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT	160
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT ...	176
4.3.1.3.1.9	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	188
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	266
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	267
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	270
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse	311
4.3.1.3.2.4	Begründung für die Nicht-Durchführung von Metaanalysen.....	326
4.3.1.3.2.5	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	326
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	330
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	331

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	331
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	331
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	331
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	332
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	332
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	334
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	335
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	335
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	335
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	335
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	336
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	336
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	338
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	338
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	338
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	338
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	339
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	339
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	339
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	340
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	340
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	341
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	341
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	343
4.4.2.1	Mortalität	344
4.4.2.2	Morbidität	344
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	347
4.4.2.4	Verträglichkeit	347
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	355
4.4.2.6	Gesamtbewertung	355
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	359
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	359
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	359
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	359
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	360
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	360
4.6	Referenzliste.....	361
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		372
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		376

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	379
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	382
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	455
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	488
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen	526
Anhang 4-H : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse	548
Anhang 4-I : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....	551

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	36
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung	46
Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie CASSIOPEIA	74
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie CASSIOPEIA	79
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-13: Übersicht über die geplante kumulierte Dosis von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in den VTD Behandlungsarmen	113
Tabelle 4-14: Ergebnisse zu Gesamtüberleben und PFS aus der Metaanalyse von McCarthy et al.	116
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität – <i>Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung</i>	127
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – <i>Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität – <i>PFS ab der 1. Randomisierung</i>	131
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>PFS ab der 1. Randomisierung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität – <i>PFS ab der 1. Randomisierung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung</i>	136
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität – <i>Ansprechrate sCR nach Konsolidierung</i>	139
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Ansprechrate sCR nach Konsolidierung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate sCR nach Konsolidierung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i>	144
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung</i>	147
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> (nach Konsolidierung).....	149
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> (nach Konsolidierung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> (nach Konsolidierung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i>	152
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie CASSIOPEIA, 1. Datenschnitt	155
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	160

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie CASSIOPEIA, 1. Datenschnitt.....	162
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	176
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geqMCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	188
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> 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	196
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) 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.....	218
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> 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	225
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – <i>Infusionsreaktionen</i> (nur für den D-VTd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT-Aggregation <i>Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SMQ <i>Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – HLT <i>Periphere Neuropathie NEC</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SMQ <i>Tumorlysesyndrom</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT <i>Hypertonie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	268
Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie CASSIOPEIA und Effektmodifikatoren	271
Tabelle 4-70: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen</i>	278
Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>sCR nach Konsolidierung</i>	281
Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate nach Induktion (Schwellenwert 10^{-4})</i>	282
Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EQ 5D VAS</i>	283
Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i>	287

Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie CASSIOPEIA.....	295
Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppen mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie CASSIOPEIA	298
Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , Studie CASSIOPEIA	301
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit für die Studie CASSIOPEIA und Effektmodifikator	312
Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE - Signifikante PT (Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> , Studie CASSIOPEIA	319
Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Signifikante PT (Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> , Studie CASSIOPEIA.....	322
Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE</i> , <i>die zum Therapieabbruch führen – Signifikante PT (Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> , Studie CASSIOPEIA.....	323
Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE</i> <i>von besonderem Interesse – Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> , Studie CASSIOPEIA.....	324
Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE</i> <i>von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> , Studie CASSIOPEIA	325
Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE</i> <i>von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i> , Studie CASSIOPEIA.....	326
Tabelle 4-85: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	330
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	332
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	332
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	333
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	333
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	334
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	336
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	336

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	337
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	337
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	339
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	339
Tabelle 4-97: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	355
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	359
Tabelle 4-99: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	382
Tabelle 4-100: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA.....	449
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CASSIOPEIA.....	455
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CASSIOPEIA (54767414MMY3006)	489

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 4-2: VTD-Therapiezyklen laut Zulassung (7).....	110
Abbildung 4-3: VTD-Therapiezyklen in der Studie CASSIOPEIA (8).....	110
Abbildung 4-4: Dosierung von Thalidomid laut Zulassung (7).....	110
Abbildung 4-5: Dosierung von Thalidomid in der Studie CASSIOPEIA (8).....	111
Abbildung 4-6: Dosierung von Dexamethason laut Zulassung (7).....	111
Abbildung 4-7: Dosierung von Dexamethason in der Studie CASSIOPEIA (8).....	111
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	130
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	130
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS ab der 1. Randomisierung</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	134
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PFS ab der 1. Randomisierung</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	135
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	175
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, 1. Datenschnitt	187
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	280
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS \geq 1</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	280
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	284
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	285
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	285
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	286

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	290
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	290
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> Kategorie <i>Stadium I</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	291
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> Kategorie <i>Stadium II</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	291
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> Kategorie <i>Stadium III</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	292
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	292
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	293
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	293
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	294
Abbildung 4-29: 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> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	296
Abbildung 4-30: 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> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	297
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	299
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion Verbesserung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	300
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung</i> \geq <i>MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><50 Jahre</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA.....	305

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter, Kategorie ≥ 50 Jahre</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	306
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter, Kategorie < 50 Jahre</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	306
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter, Kategorie ≥ 50 Jahre</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	307
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS 0</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	307
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS ≥ 1</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	308
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter, Kategorie < 50 Jahre</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	308
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Alter, Kategorie ≥ 50 Jahre</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	309
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht, Kategorie männlich</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	309
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>Geschlecht, Kategorie weiblich</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	310
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS 0</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	310
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion Verschlechterung</i> , ITT-Population, Subgruppe <i>ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS ≥ 1</i> , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA	311
Abbildung 4-45: Flowchart zur Studie CASSIOPEIA (1. Datenschnitt: 19.06.2018, ITT-Population)	487

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
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
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CFB	Änderung zu Baseline (Change from Baseline)
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
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)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D	Daratumumab
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
D-Mono	Daratumumab-Monotherapie
D-VTd	Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (niedrig dosiertes Dexamethason)
D-VTD	Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (hoch dosiertes Dexamethason)

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
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
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMMG	German-Speaking Myeloma Multicenter Group
GPC	Good Clinical Practice
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HIV	humanes Immundefizienzvirus (Human Immunodeficiency Virus)
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HOVON	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
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
IPW	Methode des inversen Wahrscheinlichkeitsgewichts (inverse probability weight)
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)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance)
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	multiples Myelom
mmol	Millimol
M-Protein	monoklonales Protein
MR	geringes Ansprechen (Minor Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRMM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
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
NEC	nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified)
NGF	Next Generation-Durchflusszytometrie (Next Generation Flow Cytometry).
NGS	Next Generation Sequencing
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrte (Overall Response Rate)
p.o.	per os
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PFS2	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie
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
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)
SSQ	Subjective Significance Questionnaire
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
t	Zeit
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
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)
VAS	visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

Abkürzung	Bedeutung
VCd	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (niedrig dosiertes Dexamethason)
VCD	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (hoch dosiertes Dexamethason)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	versus
VTD	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

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 4.4)

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 Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes,
- gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
Lenalidomid.

Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd).

Datenquellen

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrance Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und in dem *Arzneimittelinformationssystem* (AMIS) sowie dem *Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency* (EMA) ergänzt wird. Darüber hinaus wird die Internetseite des G-BA durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie 54767414MMY3006 (Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason vs. Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason, NCT02541383, im Folgenden "CASSIOPEIA") bewertet. Die Studie CASSIOPEIA ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Daratumumab. Infrage kommende Studien liefern Ergebnisse in mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie CASSIOPEIA wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden die Studienprotokolle, die statistischen Analysepläne, die Studienberichte sowie die Registereinträge zur Studie CASSIOPEIA.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Informationssynthese und -analyse

Die eingeschlossene Studie wird anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Es erfolgt die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Studienpopulation, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Anzahl der Patienten, der Studienabbrüche und Ausschlüsse). Die Ergebnisse der im Dossier berücksichtigten Endpunkte der eingeschlossenen Studie werden berichtet. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wird nicht durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie CASSIOPEIA erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier berichtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS) ab der 1. Randomisierung
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung
 - Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) nach Konsolidierung (primärer Endpunkt)
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

- Verträglichkeit
 - Verträglichkeit nach Induktion / ASCT / Konsolidierung

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

- Gesamtüberleben
- 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 CASSIOPEIA werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung von 2 Datenschnitten berichtet. Der **1. Datenschnitt** stellt den im Statistischen Analyseplan präspezifizierten finalen Datenschnitt für Teil 1 der Studie CASSIOPEIA dar (19.06.2018), welche mit Beendigung der Konsolidierungstherapie endet. Der 1. Datenschnitt dient zur Ableitung des Zusatznutzens. Daten zu allen Endpunktkategorien werden darin vollständig berichtet. Der 2. Datenschnitt ist ein auf Nachfrage an die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens übermittelter Datenschnitt, der in diesem Dossier unterstützend für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *PFS* und *Zeit bis zur Krankheitsprogression* dargestellt wird (01.05.2019).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

4.1.1 Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 18,79 Monaten wird das mediane Gesamtüberleben in der Studie CASSIOPEIA in keinem Studienarm erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 57 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Diese Ergebnisse werden von dem 2. Datenschnitt bestätigt, der nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,24 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion

des Sterberisikos um 48 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab zeigt. Publierte Daten zum medianen Gesamtüberleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASCT geeignet sind, liegen in dem Bereich von fünf bis zehn Jahren (1-3), weshalb die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie CASSIOPEIA auch mit der medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 1 ½ Jahren noch relativ unreif sind. Der Nachweis eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben zu einem solch frühen Zeitpunkt ist daher bemerkenswert und relevant, vor allem da die Studie CASSIOPEIA mit über 1.000 Patienten vergleichsweise groß ist und eine robuste Ergebnissicherheit aufweist.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.2 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 abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte PFS, Erreichen der MRD-Negativität und Ansprechrate sCR nach Konsolidierung dargestellt.

EQ-5D VAS

In der Studie CASSIOPEIA wird in den Endpunkten zur *EQ-5D VAS* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* gibt es einen signifikanten Unterschied in der Symptomskala *Schmerz*. Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung* für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala *Schmerz* ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane *Zeit bis zur Verschlechterung* in der Symptomskala *Schmerz* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 12,03 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 26 %.

Um zu überprüfen, wie viele der Patienten der Studie CASSIOPEIA 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 (4). 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 CASSIOPEIA hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung 38,3 % der Patienten einem Schmerzwert von ≥ 66 . Zusätzlich haben zum Zeitpunkt der Randomisierung 12,3 % der Patienten mit einem Schmerzwert von < 66 Opioide zur Schmerztherapie erhalten. Insgesamt litten somit 50,6 % 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.

Für alle weiteren Subskalen sind in der Studie CASSIOPEIA keine signifikanten Unterschiede bei der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

PFS

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im *PFS* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* wird in der Studie CASSIOPEIA in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 53 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

MRD-Negativitätsrate

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen nach der Konsolidierung bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^5 Zellen. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch eine Steigerung der MRD-Negativität um 20 Prozentpunkte.

AnsprechratesCR nach Konsolidierung

Die *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ist der primäre Endpunkt der Studie CASSIOPEIA. In der Studie CASSIOPEIA zeigt der Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm einen statistisch signifikanten Vorteil durch eine Steigerung der *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* um 8,5 Prozentpunkte.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie **Morbidität** ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie CASSIOPEIA wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrückt. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitssymptomatik schon zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie, bevor eine Erhaltungstherapie gegeben wird. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt berichtet wird.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason konsistente Vorteile in der Symptomskala *Schmerz*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 13,18 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* zu erleiden, um 23 %.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ein Vorteil in der *EORTC QLQ-C30 Skala Allgemeiner Gesundheitszustand*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten längeren 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 **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.4 Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

In den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen* ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich 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 *Endokrine Erkrankungen*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit den PT *Bronchitis, Nasopharyngitis, Gastroenteritis, Infektion der oberen Atemwege* und *Rhinitis*, der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit den PT *Husten* und *Rhinorrhoe*, der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* mit dem PT *Ekzem*, der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* mit dem PT *Hypogammaglobulinämie*, der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* und in den PT *Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Brustkorbbeschwerden, Hypertonie* und *Hyperästhesie* auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA 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 aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen 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 Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich 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 dem PT *Lungenembolie*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den PT *Neutropenie* und *Thrombozytopenie* auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA 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 aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich dabei 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 dem PT *Lungenembolie*.

Weiterhin treten dabei statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

In den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA 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 aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*.

In der Detailbetrachtung tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankung des Nervensystems* mit dem PT *periphere sensorische Neuropathie* auf.

Weitere Betrachtungen zu Unerwünschten Ereignissen

Zuerst werden in diesem Abschnitt folgende prädefinierte und statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) diskutiert:

- AESI SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* inklusive dem PT *Bronchitis*
- AESI PT-Aggregation *Neutropenie*
- AESI PT-Aggregation *Thrombozytopenie*
- AESI PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*
- AESI HLT *Periphere Neuropathie NEC*
- AESI *Infusionsreaktionen*.

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

- SpUE SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* inklusive den PT *Husten* und *Lungenembolie*.

AESI SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen / PT Bronchitis

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

Klinische Betrachtung

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* treten überwiegend nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. Die Ereignisse dieser SOC werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (5). Es treten fünf Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab und zwei im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC ein geringfügiger Nachteil in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

In dem PT *Bronchitis* treten die Ereignisse überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In diesem PT treten keine Therapieabbrüche 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 Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation Neutropenie

In der PT-Aggregation *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 den PT *Neutropenie* verursacht. In dem PT *Neutropenie* treten 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.

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 führen vermehrt zur Verwendung von Wachstumsfaktoren in dem Behandlungsarm mit Daratumumab (5). Therapieabbrüche treten in der PT-Aggregation *Neutropenie* und dem PT *Neutropenie* nicht auf. In der PT-Aggregation *Neutropenie* zeigen sich Nachteile unter anderem in *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu Therapieabbrüchen führen. In dem PT *Neutropenie* zeigen sich Nachteile unter anderem in

Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation *Thrombozytopenie*

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

Klinische Betrachtung

In dieser PT-Aggregation treten im Behandlungsarm mit Daratumumab ein Therapieabbruch und im Kontrollarm kein Therapieabbruch auf. Insgesamt zeigt sich in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie* und dem PT *Thrombozytopenie* ein Nachteil unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Blutungsereignissen führen (5).

AESI PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*

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

Klinische Betrachtung

In dieser PT-Aggregation treten überwiegend nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser PT-Aggregation treten im Behandlungsarm mit Daratumumab zwei Therapieabbrüche und im Kontrollarm kein Therapieabbruch auf. Insgesamt zeigt sich in der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* ein Nachteil in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht vermehrt zu Therapieabbrüchen führen.

AESI HLT *Periphere Neuropathie NEC*

In dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* treten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* auf. Der Unterschied in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* wird ausschlaggebend durch den PT *Periphere sensorische Neuropathie* verursacht.

Klinische Betrachtung

Periphere Neuropathien treten sehr häufig als unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Thalidomid und Bortezomib auf (6, 7). Die durch Thalidomid verursachten peripheren Neuropathien können irreversibel sein und so zu einem dauerhaften Schaden führen, sodass empfohlen wird, bei peripheren Neuropathien ab einem CTCAE-Grad 2 Thalidomid dauerhaft abzusetzen (6). Das komplette Absetzen von Thalidomid könnte zum Wirksamkeitsverlust der

Therapie führen. In dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab elf und im Kontrollarm 29 Therapieabbrüche auf. In dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab zehn und im Kontrollarm 23 Therapieabbrüche auf. Insgesamt zeigt sich in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* ein Vorteil, da seltener Therapieabbrüche auftreten. Insgesamt zeigen sich in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und PT *Periphere sensorische Neuropathie* Vorteile in *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt sind.

AESI Infusionsreaktionen

In der Studie CASSIOPEIA 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 (8). In der Studie CASSIOPEIA treten in dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* bei insgesamt 190 Patienten 144 Ereignisse bei der ersten Infusion auf und 25 Patienten erlitten mehr als einmal Infusionsreaktionen. *Infusionsreaktionen* treten überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf (5). Die unerwünschten Ereignisse der *Infusionsreaktionen* führen in zwei Fällen zu Therapieabbrüchen. Insgesamt zeigt sich in den *Infusionsreaktionen* ein Nachteil vor allem in *Jeglichen unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

SpUE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums / PT Husten / PT Lungenembolie

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und dem PT *Husten* tritt einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf. In dem PT *Lungenembolie* treten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und dem PT *Husten* treten die Ereignisse überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser SOC treten sieben Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab und zwei Therapieabbrüche im Kontrollarm auf. In dem PT *Husten* treten keine Therapieabbrüche auf.

Die unerwünschten Ereignisse dieser SOC 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 zeigen sich in dieser SOC und diesen PT Nachteile in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Lungenembolie ist eine häufige Nebenwirkung von Thalidomid (6). In dem PT *Lungenembolie* treten keine Therapieabbrüche auf. In dem PT *Lungenembolie* zeigt sich ein Vorteil unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, 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.

Es ergeben sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in dem PT *Lungenembolie* sowie in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* Vorteile.

Es ergeben sich Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in *Jeglichen unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* mit dem PT *Husten*, der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*, dem PT *Bronchitis*, den *Infusionsreaktionen* sowie in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in dem PT *Neutropenie* als auch in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie* mit dem PT *Thrombozytopenie* und in der PT-Aggregation *Neutropenie*.

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 Dexamethason vorgenommen, aber sowohl die mittlere relative Dosisintensität von Dexamethason als auch die kumulative Dosisintensität von Dexamethason waren in den Behandlungsarmen vergleichbar. Die mittlere relative Dosisintensität und die kumulative Dosisintensität von Bortezomib und Thalidomid waren ebenfalls in den Behandlungsarmen vergleichbar (5). Insgesamt führen die aufgeführten unerwünschten Ereignisse nicht zu einem Unterschied der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen stellen hierbei die SOC *Erkrankungen des Nervensystems* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* dar, in

denen es zu einem statistisch signifikanten Unterschied in den Therapieabbrüchen zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab kommt.

Einfluss der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Um zu überprüfen, ob die unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der Behandlungsarme einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wird die Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung des patientenberichteten Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand* aus dem Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 betrachtet. Dabei zeigt sich, dass bei Hinzunahme von Daratumumab der Vorteil in der *Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes* auftritt (Abbildung 4-13), der nicht mit einem Unterschied im Auftreten von *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* oder *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, assoziiert ist.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** gleichen sich die Vor- und Nachteile in den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen, Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* aus. Darüber hinaus wird die gute Verträglichkeit der Daratumumab-Kombination durch die Ergebnisse zur Lebensqualität, wie auch die vergleichbaren Gesamtdosen von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in beiden Behandlungsarmen, gestützt.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

4.1.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie CASSIOPEIA 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 Kombinationstherapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusammenfassung

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung dieses Symptoms um 26 %.

Dieser patientenrelevante Vorteil wird durch die Ergebnisse bekräftigt, die sich im primären Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* sowie dem *PFS* und der *MRD-Negativität* zeigen. Im primären Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ergibt sich ein Vorteil durch eine Steigerung der *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* um 8,5 Prozentpunkte. Weiterhin zeigt sich ein Vorteil durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 53 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab durch eine Steigerung der *MRD-Negativität* um 20 Prozentpunkte.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie CASSIOPEIA wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrückt. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitssymptomatik schon zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie, bevor eine Erhaltungstherapie gegeben wird. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt berichtet wird.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason konsistente Vorteile in der Symptomskala *Schmerz*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ein Vorteil in der *EORTC QLQ-C30* Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten längeren 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 **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in der Studie CASSIOPEIA in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die weiteren Betrachtungen von AESI und SpUE zeigen Vor- und Nachteile des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es zeigen sich Vorteile in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* sowie den PT *Periphere sensorische Neuropathie* und *Lungenembolie*. Das unerwünschte Ereignis *Lungenembolie* ist gut behandelbar und führt nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Vergleichsarm. Die unerwünschten Ereignisse in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* sind zwar bekannt und behandelbar, führen jedoch zu weniger Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab.

Es zeigen sich Nachteile, die im Zusammenhang mit den ersten Infusionen stehen, wie den *Infusionsreaktionen* und in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit dem PT *Bronchitis*. Weiterhin zeigen sich in der Studie CASSIOPEIA Nachteile hinsichtlich der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*, in der PT-Aggregation und dem PT *Neutropenie* und in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie*. 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* gleichen sich die Vor- und Nachteile in den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen*, *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* aus. Darüber hinaus wird die gute Verträglichkeit der Daratumumab-Kombination durch die Ergebnisse zur Lebensqualität, wie auch die vergleichbaren Gesamtdosen von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in beiden Behandlungsarmen, gestützt.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

4.1.6 Gesamtbewertung

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,74 [0,57; 0,95]; p=0,0183

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7 und ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz Verbesserung/Verschlechterung, \geq MCID 10
<i>Schmerz – Verschlechterung \geq MCID 10:</i> 12,03 vs. NA Monate HR=0,74 [0,57; 0,95]; p=0,0183
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, \geq MCID 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Ansprechrate sCR nach Konsolidierung
28,9 % vs. 20,3 % RR = 1,42; 95 %-KI: [1,15; 1,76]; p = 0,0012
Progressionsfreies Überleben (PFS)
NA vs. NA Monate (HR=0,47 [0,33; 0,67]; p<0,0001)
MRD-Negativitätsrate (10^{-5})
63,7 % vs. 43,5 % RR = 1,46; 95 %-KI: [1,30; 1,64]; p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung \geq MCID 10
Kein patientenrelevanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung \geq MCID 10
13,18 vs. NA Monate HR=0,77 [0,60; 0,99]; p=0,0427
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung, \geq MCID 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
46,8 % vs. 47,4 % RR = 0,99; 95 %-KI: [0,87; 1,13]; p = 0,8920
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
80,6 % vs. 76,0 % RR = 1,06; 95 %-KI: [1,00; 1,13]; p = 0,0690
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
7,5 % vs. 8,4 % RR = 0,89; 95 %-KI: [0,59; 1,33]; p = 0,5585
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)
<i>Infusionsreaktionen</i>
<i>Jegliche UE</i> D-VTd n/N = 190/536 (35,4 %)
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,15; 95 %-KI: [1,04; 1,26]; p = 0,0047
<i>PT Bronchitis</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,57; 95 %-KI: [1,19; 2,09]; p = 0,0015
<i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,57; 95 %-KI: [1,10; 2,23]; p = 0,0120
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> RR = 1,52; 95 %-KI: [1,24; 1,85]; p < 0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>
<i>Schwerwiegende UE</i> RR = 3,02; 95 %-KI: [0,98; 9,31]; p = 0,0426
<i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i>
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> RR = 0,38; 95 %-KI: [0,19; 0,74]; p = 0,0030
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SpUE)
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,41; 95 %-KI: [1,22; 1,63]; p < 0,0001
<i>PT Lungenembolie</i>
<i>Schwerwiegende UE</i> RR = 0,40; 95 %-KI: [0,18; 0,90]; p = 0,0215

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
PT Husten <i>Jegliche UE</i> RR = 1,84; 95 %-KI: [1,33; 2,56]; p = 0,0002
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: 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 NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); OR: Odds Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; vs: versus.

Gesamtschau

Die Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Mortalität, Morbidität, und Lebensqualität sowie ein ausgeglichenes Verträglichkeitsprofil. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich daher folgendes Bild für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteil in der Symptomskala *Schmerz*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz*. Die Aussagekraft dieses Vorteils wird durch eine fehlende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nicht beeinflusst. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich ein Vorteil in der *EORTC QLQ-C30* Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt 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 **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für 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 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der monoklonale Antikörper Daratumumab in der Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (8).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 06. Mai 2014 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2014-B-019) (9, 10). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautete:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason

Das letzte von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV erfolgte am 27. Juni 2019 (Vorgangsnummer 2019-B-098) (11). Ziel des Beratungsgesprächs war es, sich vor der Einreichung des vorliegenden Dossiers nach der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet zu erkundigen. In dem Beratungsgespräch legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes,
- gefolgt von einer Hochdosismethotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
Lenalidomid.

Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV (9) Daten für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, erfolgt laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (12, 13) 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 infrage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason infrage kommen (8).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in der Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (8).

Dosierung

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (8) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in der Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason wie folgt verabreicht:

Daratumumab

Im Rahmen der Induktionstherapie wird Daratumumab in den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22, in den Zyklen 3-4 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht.

Im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird Daratumumab in den Zyklen 5-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht.

Bortezomib

Im Rahmen der Induktionstherapie wird Bortezomib in den Zyklen 1-4 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird Bortezomib in den Zyklen 5-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Thalidomid

Im Rahmen der Induktionstherapie wird Thalidomid in den Zyklen 1-4 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen verabreicht.

Im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird Thalidomid in den Zyklen 5-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen verabreicht.

Dexamethason

Im Rahmen der Induktionstherapie wird Dexamethason in den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23, in den Zyklen 3-4 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1 und 2 und in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 8, 9, 15 und 16 verabreicht.

Im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird Dexamethason in den Zyklen 5-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. An den Tagen der Daratumumab-Infusion kann Dexamethason auch i.v. über 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion gegeben werden.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 06. Mai 2014 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2014-B-019) (9, 10). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautete:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason

Das letzte von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV erfolgte am 27. Juni 2019 (Vorgangsnummer 2019-B-098) (11). Ziel des Beratungsgesprächs war es, sich vor der Einreichung des vorliegenden Dossiers nach der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet zu erkundigen. In dem Beratungsgespräch legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes,
- gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
Lenalidomid.

Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV (9) Daten für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (12, 13) 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 Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation von Daratumumab (8)
Intervention	E2	Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (8)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Dosierung	E3 Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gemäß der Beschreibung zu diesem Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Daratumumab (8)	A3 Dosierung abweichend	Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab (8)
Vergleichstherapie	E4 Eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehende aus: Lenalidomid Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)	A4 Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch am 27.06.2019 (11)
Endpunkte	E5 Mortalität Morbidity 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 Trial); 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 (14, 15). 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <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 Bortezomib, Thalidomid 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 Bortezomib, Thalidomid 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

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

bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason.

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 4-8 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 4-9) 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 4-9) 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 4-9) 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 Verzerrungspotentials 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.

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie CASSIOPEIA erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend 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 CASSIOPEIA, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 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

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CASSIOPEIA werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Patienten dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- 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)
- Zellularität des Knochenmarks
- Zytogenetisches Risikoprofil

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CASSIOPEIA werden folgende Endpunkte erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) ab der 1. Randomisierung
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung
 - Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) nach Konsolidierung (primärer Endpunkt)
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- Verträglichkeit
 - Verträglichkeit nach Induktion / ASCT / Konsolidierung

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 (16). 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 ab der 1. Randomisierung* in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die Validität ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign gegeben.

In der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie CASSIOPEIA wird das *Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung* als der Zeitraum zwischen dem Datum der 1. 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)* (17). *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 (18, 19). 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 (20).

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 (21). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression ein wichtiger Parameter für die Kontrolle der Therapie. Das damit bestimmbare Fortschreiten der Erkrankung ist ein Indikator bei der Überprüfung, ob eine Rezidivtherapie erforderlich ist.

Die Endpunkte *PFS ab der 1. Randomisierung* bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung* werden zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt *PFS ab der 1. Randomisierung* wird in der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der 1. Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (22-24) oder des Todes, je nachdem, was in der gesamten Studie zuerst eintritt.

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung* wird in der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der 1. Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (22-24) oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was in der gesamten Studie zuerst eintritt.

Die so operationalisierten Endpunkte *PFS ab der 1. Randomisierung* bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung* 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 (22-24) gegeben ist. Daher ist auch die Validität der Endpunkte *PFS ab der 1. Randomisierung* bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung* 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 (17). 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 Tumormasse, 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 (25) und essenziell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten.

Die Endpunkte des Ansprechens betreffend werden zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Das *Ansprechen* ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer in Prozent der ITT-Population, die ausgehend von der 1. Randomisierung in Teil 1 der Studie gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (22-24) 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 (17). Die Validität der das *Ansprechen* betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der 1. Randomisierung und dem Datum der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer in Teil 1 der Studie alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat.

Die *Dauer des Ansprechens* ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA operationalisiert für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens in Teil 1 der Studie 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 (22-24) 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 (26). 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 (27-29). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (25, 30). Vor allem der Nachweis einer frühen *MRD-Negativität* korreliert als unabhängiger und bedeutender Prädiktor mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben (31).

Infolge der Korrelation einer *MRD-Negativität* mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben (31) 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 (32).

Auch die Leitlinien der ESMO (33) und des NCCN (34) 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 (35).

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-Negativitätsrate* handelt es sich um einen validen Endpunkt im Rahmen klinischer Studien. Ausstehend ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt eine Validierung als Surrogatendpunkt. Die *MRD-Negativitätsrate* zu einem gegebenen Zeitpunkt ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die zu dem gegebenen Zeitpunkt keine minimale Resterkrankung (negativer MRD-Status) aufweisen. Als Schwellenwerte werden 10^{-4} und 10^{-5} Zellen festgelegt. Die Bestimmung erfolgt mittels Aspiration des Knochenmarks nach der Induktion in Zyklus 4 an Tag 28 und nach der Konsolidierung an Tag 100 nach ASCT.

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 (36), unter anderem für Deutschland (37).

Validität / Operationalisierung

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (38). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (39). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (40). 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) (41). 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 (41). Die Konstruktvalidität wird mittels des Rangkorrelations-Koeffizienten 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 (42). 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. (41) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien auch in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (43), Ösophaguskarzinom (44)). 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 (45). 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 (45). 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 (46-48). 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 (49).

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 (50), Mammakarzinom: 5-6 (51)). 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 (49). 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].“ (49). 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 (49), 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 (52) und Tragenden Gründen (53) 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. Darstellung der MMRM-Analyse findet sich im Studienbericht zu der Studie CASSIOPEIA (5). Eine

In der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA 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 28 Tagen vor der 1. Randomisierung (zu Baseline)
- in Zyklus 4 an Tag 28
- an Tag 100 nach der ASCT

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 (physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) 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 (54) 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 (13) 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 (55)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (56)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (57), Carfilzomib (58), Daratumumab (48, 59)) 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 (60). 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 (61) 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 (62). 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 Funktionskalen 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. (60) 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 (63). Dieser Frage geht die Studie von Groenvold et al. nach (63). 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 (64). 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) (63). Für 21 der 30 Fragen liegt das Kappa oberhalb von 0,80 (63). 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 (65). 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 (66). 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 (67). 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, so dass 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. (68) validieren bei Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Krebserkrankungen die MCID für die verschiedenen Subskalen. In der Studie wird als Anker der Karnofsky Performance 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 (68).

Osoba et al. (69) 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 Allgemeinen 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. (70) 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 (58, 71, 72) und auch in Beschlüssen zum Multiplen Myelom (59, 73) berücksichtigt.

In der zur Bewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA 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 28 Tagen vor der 1. Randomisierung (zu Baseline)
- in Zyklus 4 an Tag 28
- an Tag 100 nach der ASCT

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 (9) 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 (55)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (56)) und somit auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (57), Carfilzomib (58), Daratumumab (48, 59)) 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 (9) patientenrelevant.

Validität / Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse werden in der Studie CASSIOPEIA als unter Behandlung auftretende *Unerwünschte Ereignisse* (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Diese sind definiert als jegliches unerwünschte Ereignis mit Datum und Uhrzeit des Inkrafttretens ab der ersten Verabreichung der Wirkstoffkomponente bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Wirkstoffkomponente oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie oder bis zum Tag der 2. Randomisierung, je nachdem was zuerst eintritt, oder jegliches unerwünschte

Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses in Zusammenhang mit einer Wirkstoffkomponente steht. Im Weiteren wird die Bezeichnung *Unerwünschte Ereignisse* im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Alle *Unerwünschten Ereignisse* werden in der Studie CASSIOPEIA 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 für die gesamte aus Induktionstherapie, ASCT und Konsolidierungstherapie bestehende Therapiezeit in Abhängigkeit von dem Behandlungsarm dargestellt.

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 Häufigkeit der Ereignisse und den Unterschieden 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 Studie CASSIOPEIA werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- **Intention to treat-Population:**
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die bei der 1. Randomisierung randomisiert werden (unabhängig von der 2. Randomisierung).
- **Safety-Population:**
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die bei der 1. Randomisierung randomisiert und mindestens einmal eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben.
- **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 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 CASSOPEIA aufgeführt.

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

Studienpopulation	D-VTd	VTd	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Intention to treat-Population	543	542	1.085	PFS, sCR nach Konsolidierung, MRD-Negativitätsrate, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum ersten Ansprechen, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
Safety-Population	536	538	1.074	Sicherheit und Verträglichkeit
Population mit bewertbarem Ansprechen	536	535	1.071	

Studienpopulation	D-VTd	VTd	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	513	510	1.023	Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens
Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-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); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 11 und Tabelle TEFTR02_3006 (5).				

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 Studie CASSIOPEIA. Die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests werden mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die verwendeten Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie CASSIOPEIA zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON), ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).

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 unstratifizierter zweiseitiger Log-rank-Test verwendet. 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 unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen 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** und **Dauer des Ansprechens** erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung für das Gesamtüberleben.

Für die Auswertung der Endpunkte zum *Ansprechen* und zu der *MRD-Negativität* werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren.

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 weitgehend gleicher Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer in den Studienarmen (Behandlungsdauer: D-VTd: 8,87 Monate, VTd: 8,74 Monate, mediane Nachbeobachtungsdauer Verträglichkeitsendpunkte: D-VTd: 9,86 Monate, VTd: 9,73 Monate), werden die Effektmaße OR, RR und RD dargestellt.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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.

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 der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie CASSIOPEIA werden im Statistischen Analyseplan präspezifiziert verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *sCR nach Konsolidierung*, für den sekundären Endpunkt *PFS ab der 1. Randomisierung* und für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den in diesem Dossier dargestellten primären Analyseergebnissen (5). 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-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

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 Studie CASSIOPEIA werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die Tabelle 4-4 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie CASSIOPEIA

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, sCR nach Konsolidierung, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativitätsrate, 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"> • <50 Jahre • ≥50 Jahre 	x	x

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, sCR nach Konsolidierung, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativitätsrate, Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Studiengruppen-zugehörigkeit	<ul style="list-style-type: none"> IFM HOVON 	x	x
ISS-Stadium	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I Stadium II Stadium III 	x	b)
Zytogenetisches Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Hochrisiko Standardrisiko 	x	b)
Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ≤90 ml/min >90 ml/min 	x	b)
	<ul style="list-style-type: none"> <60 ml/min 60 bis <90 ml/min ≥90 ml/min 	b)	x
Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> normal beeinträchtigt^a 	x	x
Myelomtyp	<ul style="list-style-type: none"> IgG Nicht-IgG 	x	b)
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> ECOG-PS 0 ECOG-PS ≥1 	x	b)

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

b: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Sie sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zur Studie CASSIOPEIA aufgeführt (74).

Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ml: Milliliter; min: Minute; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

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

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

Bei der Subgruppe **Alter** ist der Trennpunkt *<50 Jahre vs. ≥50 Jahre* sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Sicherheitsendpunkte festgelegt. Bei diesen Trennpunkten wird berücksichtigt, dass in der Regel eher jüngere Patienten Jahren als für eine Stammzelltransplantation geeignet eingestuft und in die Studie eingeschlossen werden.

Bei der Subgruppe **Studiengruppenzugehörigkeit** ist der Trennpunkt *IFM vs. HOVON* sowohl für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte festgelegt und ist zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Der Trennpunkt entspricht gebräuchlichen Abgrenzungen bei Vorhandensein unterschiedlicher teilnehmender Länder, die hier durch die Studiengruppenzugehörigkeit repräsentiert werden.

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 (17).

Bei der Subgruppe **Zytogenetisches Risiko** ist der Trennpunkt *Hochrisiko vs. Standardrisiko* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt und ist zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (17).

Bei der Subgruppe **Nierenfunktion** ist der Trennpunkt eine Baseline-Kreatinin-Clearance von *>90 ml/min vs. ≤90 ml/min* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Für die Sicherheitsendpunkte sind bei dieser Subgruppe die Trennpunkte *<60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 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 **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 **ECOG-PS** ist der Trennpunkt *0 vs. ≥1* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht 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.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Eine Übersicht über die im Statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Analysen für die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den für Teil 1 der Studie CASSIOPEIA relevanten 1. Datenschnitt dargestellt.

Die Bildung der Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen basiert auf den demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienteilnehmer in der Studie CASSIOPEIA.

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

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 ab der 1. Randomisierung*, *PFS ab der 1. Randomisierung*, *Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* und die *patientenberichteten Endpunkte* wird für die Studie CASSIOPEIA der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable ohne 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 *sCR nach Konsolidierung* und *MRD-Negativitätsrate* wird für die Studie CASSIOPEIA der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines logistischen Regressionsmodells basierend auf dem Odds Ratio ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable ohne 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 *Verträglichkeitsendpunkte* wird für die Studie CASSIOPEIA der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Poisson-Regressionmodells basierend auf dem Relativen Risiko ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable ohne 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 (77) 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 signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (74) und in Anhang 4-I 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.

Um dem Umstand der Multiplizität und der geringen Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt, auch bei den Endpunkten, bei denen die Hauptanalyse stratifiziert ausgewertet wird.

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 4-5: 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
CASSIOPEIA (54767414MMY3006, NCT02541383)	ja	nein	laufend (Rekrutierung beendet)	Studiendauer ereignis-gesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 19.06.2018 2. Datenschnitt: 01.05.2019	Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason vs. Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
Abkürzungen: vs.: versus					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 haben den Stand 15.01.2020.

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

Tabelle 4-6: 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.

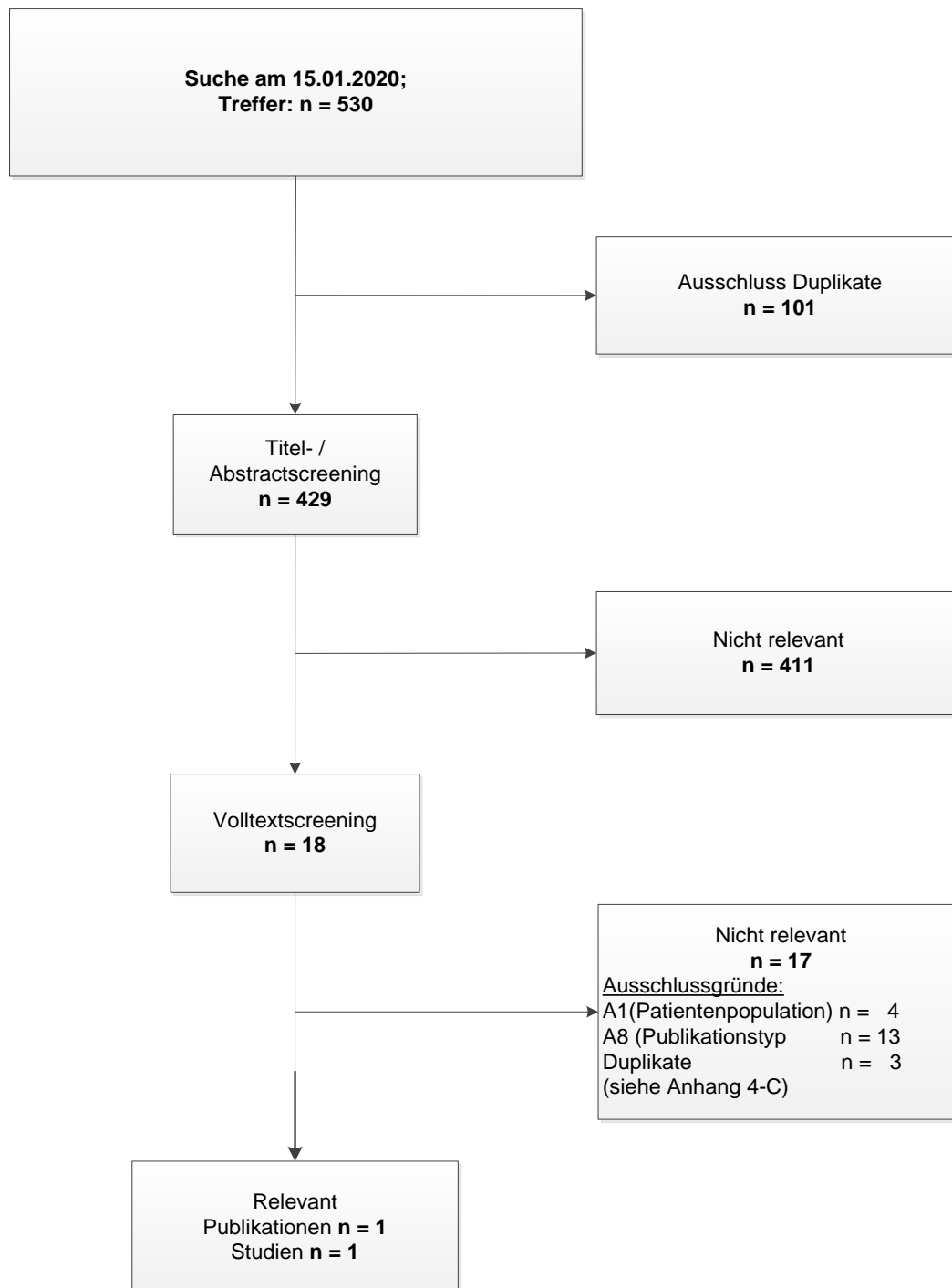


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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. Nach Ausschluss der Duplikate (n=101) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 429 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 411 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 18 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 Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten 17 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, die sich auf die klinische Studie CASSIOPEIA (78) 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 4-5) 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 4-7: 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)
CASSIOPEIA (54767414MMY3006, NCT02541383)	clinicaltrials.gov: NCT02541383 (79) ICTRP: NCT02541383 (80) EUCTR2014-004781- 15-NL (81) EU-CTR: EudraCT 2014-004781- 15 (82)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; EU-CTR: European Clinical Trials Register.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-7 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.pharmnet-bund.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, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-7). Die Studie CASSIOPEIA wird in allen den Registern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP und EU-CTR identifiziert.

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 4-5) 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 4-8: 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 Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 haben den Stand 15.01.2020.

Zur Bewertung der Kombination D-VTd 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 4-9: 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)						
CASSIOPEIA (54767414MMY3006, NCT02541383)	ja	nein	ja	ja (5, 83)	ja (79-82)	ja (78)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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 4-10: 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
CASSIOPEIA (54767414MM Y3006, NCT02541383)	<p>Randomisiert, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III</p> <p>Teil 1: (Gegenstand dieser Nutzenbewertung) Induktionstherapie, Stammzelltransplantation, Konsolidierungstherapie</p> <p>Teil 2: (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung) Erhaltungstherapie</p>	<p>Erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind</p>	<p>Teil 1: (Gegenstand dieser Nutzenbewertung) Randomisierung Teil 1: D-VTd: N=543 VTd: N=542</p> <p>Randomisierung Teil 2: D-VTd: N=458 randomisiert 1 : 1 in D-Mono und Observation VTd: N=428 randomisiert 1 : 1 in D-Mono und Observation</p> <p>Teil 2: (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung) D-Mono: N=NA^a Observation: N=NA^a</p>	<p>Screeningphase: Bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>Teil 1: Behandlungsphase: <u>Induktionstherapie:</u> Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage) <u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage)</p> <p>Mediane Behandlungsdauer (Induktion / ASCT / Konsolidierung): D-VTd: 8,87 Monate VTd: 8,74 Monate</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer: 1. Datenschnitt (finale Analyse für Teil 1 der Studie): Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VTd-Arm: 18,79 Monate</p>	<p>Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern): Belgien (13) Frankreich (70) Niederlande (28)</p> <p>Studienzeitraum: Studienaufnahme: 22.09.2015 Studie laufend (Rekrutierung beendet)</p> <p>Datenschnitte: 1. Datenschnitt (finale Analyse für Teil 1 der Studie): 19.06.2018 2. Datenschnitt (auf Nachfrage an die EMA übermittelter Datenschnitt): 01.05.2019</p>	<p>Primärer Endpunkt Teil 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Konsolidierung <p>Sekundäre Endpunkte Teil 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS ab der 1. Randomisierung • Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser nach ASCT / Konsolidierung • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität nach ASCT / Konsolidierung • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Induktion

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	
				VTd-Arm: 18,92 Monate Gesamt: 18,79 Monate PRO-Endpunkte (ITT-Population): D-VTd-Arm: 8,77 Monate VTd-Arm: 8,59 Monate Gesamt: 8,74 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VTd-Arm: 9,86 Monate VTd-Arm: 9,73 Monate Gesamt: 9,73 Monate 2. Datenschnitt (an die er EMA angeforderter Datenschnitt): Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VTd-Arm: 29,34 Monate VTd-Arm: 29,17 Monate Gesamt: 29,24 Monate			<ul style="list-style-type: none"> • PFS nach der nächsten Therapie- linie ab der 1. Randomisierung (PFS2) • Gesamtüberleben ab der 1. Rando- misierung • Gesamtansprechrates (ORR) sowie Anteil der Studien- teilnehmer mit VGPR oder besser nach Induktion • Dauer des An- sprechens (\geqPR), Dauer eines An- sprechens von CR oder besser, Dauer eines Ansprechens von sCR • Zeit bis zum ersten Ansprechen (\geqPR) • Einfluss von D-VTd verglichen mit VTd auf die patientenberichtete Wahrnehmung des Gesundheits- zustandes
				Teil 2: Behandlungsphase: Ereignisgesteuert (bis Krankheitsprogression, maximal 2 Jahre)			

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristik a, 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>Sekundäre Endpunkte über die gesamte Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Bewertung der Gesundheitsökonomischen Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung • Untersuchung der Immunogenität von Daratumumab • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VTd <p>Explorative Endpunkte: Beurteilung der Auswirkung von Daratumumab auf das Ansprechen und auf die Therapieresistenz</p>
<p>a: Es liegen keine Information hierzu vor, da zu Teil 2 der Studie CASSIOPEIA zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Studienbericht vorliegt.</p>						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristik a, 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>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Mono: Daratumumab-Monotherapie; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; etc. et cetera; ggf.: gegebenenfalls; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Analyse-Population (hier ITT); NA: nicht angegeben; ORR: Gesamtansprechrare (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); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006 (5), Janssen-Zusatzanalysen (74)</p>						

Tabelle 4-11: 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.
CASSIOPEIA (54767414MMY3006, NCT02541383)	<p>D-VTd-Arm:</p> <p><u>Daratumumab:</u> Induktionstherapie: Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 + Bortezomib: Induktionstherapie: Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 + Thalidomid: Induktionstherapie: Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen + Dexamethason: Induktionstherapie: Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</p>	<p>VTd-Arm:</p> <p><u>Bortezomib:</u> Induktionstherapie: Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 + Thalidomid: Induktionstherapie: Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen + Dexamethason: Induktionstherapie: Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</p>	<p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</p> <p>An den Tagen der Daratumumab-Infusion erhält der Patient vor der Daratumumab-Infusion folgende Prämedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Paracetamol (Acetaminophen):</u> 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion Induktionstherapie: Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 • <u>Antihistaminikum:</u> (H₁-Rezeptorantagonist entsprechend dem Institutsstandard) bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion Induktionstherapie: Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 • <u>Montelukast:</u> 10 mg p.o. Induktionstherapie: Zyklus 1 (Länge: 28 Tage): Tag 1 und optional an allen anderen Tagen der Daratumumab-Infusion • <u>Dexamethason:</u> Induktionstherapie:

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	<p>40 mg p.o. Tag 1, 2 20 mg p.o. Tag 8, 9, 15, 16</p> <p><u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</p> <p>An den Tagen der Daratumumab-Infusion kann Dexamethason auch i.v. über 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion gegeben werden.</p>		<p>Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 40 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 (an den Tagen der Daratumumab-Infusion)</p> <p>Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): 40 mg i.v. oder p.o. Tag 1 (am Tag der Daratumumab-Infusion) 20 mg i.v. oder p.o. Tag 15 (am Tag der Daratumumab-Infusion)</p> <p><u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 20 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 15 (an den Tagen der Daratumumab-Infusion)</p> <p>Die Dexamethason-Prämedikation entspricht in Teil 1 für die angegebenen Tage der Studienmedikation und sollte 1 Stunde 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 Einnahme erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <p>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab (für Teil 1 und Teil 2): Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit FEV1 <80 %, mildem Asthma oder mildem COPD) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p>

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum • Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide \pm lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Studienteilnehmern mit Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol \pm zu inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)
<p>Abkürzungen: Abkürzungen: COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; p.o.: per os; s.c.: subkutan; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll 54767414MMY3006 (78)</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASSIOPEIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VTd	VTd	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Alter			
N	543	542	1.085
Jahre MW (SD)	56,8 (6,93)	56,5 (7,03)	56,6 (6,98)
Median	59,0	58,0	58,0
Spannweite	(22; 65)	(26; 65)	(22; 65)
<50 Jahre n (%)	83 (15,3%)	90 (16,6%)	173 (15,9%)
\geq 50-65 Jahre n (%)	460 (84,7%)	452 (83,4%)	912 (84,1%)
Geschlecht			
N	543	542	1.085
Männlich n (%)	316 (58,2%)	319 (58,9%)	635 (58,5%)

CASSIOPEIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VTd	VTd	Gesamt
Weiblich n (%)	227 (41,8%)	223 (41,1%)	450 (41,5%)
Gewicht			
N	543	542	1.085
Gewicht MW kg (SD)	75,52 (15,632)	75,83 (15,605)	75,67 (15,612)
Median kg	74,00	75,00	74,50
Spannweite kg	(46,0; 135,0)	(44,0; 142,5)	(44,0; 142,5)
<50 kg n (%)	10 (1,8%)	13 (2,4%)	23 (2,1%)
50-64 kg n (%)	131 (24,1%)	123 (22,7%)	254 (23,4%)
65-85 kg n (%)	270 (49,7%)	268 (49,4%)	538 (49,6%)
>85 kg n (%)	132 (24,3%)	138 (25,5%)	270 (24,9%)
Größe			
N	543	542	1.085
Größe MW cm (SD)	169,9 (10,02)	170,2 (9,66)	170,0 (9,84)
Median cm	170,0	170,0	170,0
Spannweite cm	(143; 201)	(146; 201)	(143; 201)
Körperoberfläche			
N	543	542	1.085
Körperoberfläche MW m ² (SD)	1,880 (0,2258)	1,886 (0,2298)	1,883 (0,2277)
Median m ²	1.870	1.880	1.870
Spannweite m ²	(1,40; 2,61)	(1,39; 2,71)	(1,39; 2,71)
ECOG-PS zu Baseline			
N	543	542	1.085
0 n (%)	265 (48,8%)	257 (47,4%)	522 (48,1%)
1 n (%)	225 (41,4%)	230 (42,4%)	455 (41,9%)
2 n (%)	53 (9,8%)	55 (10,1%)	108 (10,0%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immunfixation)			
N	543	542	1.085
IgG n (%)	351 (64,6%)	333 (61,4%)	684 (63,0%)
IgA n (%)	87 (16,0%)	104 (19,2%)	191 (17,6%)
IgM n (%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)	3 (0,3%)
IgD n (%)	5 (0,9%)	13 (2,4%)	18 (1,7%)
Leichtketten n (%)	83 (15,3%)	66 (12,2%)	149 (13,7%)
Kappa n (%)	53 (9,8%)	46 (8,5%)	99 (9,1%)
Lambda n (%)	30 (5,5%)	20 (3,7%)	50 (4,6%)

CASSIOPEIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VTd	VTd	Gesamt
Biklonal n (%)	12 (2,2%)	19 (3,5%)	31 (2,9%)
Negative Immunfixation n (%)	4 (0,7%)	5 (0,9%)	9 (0,8%)
Messbare Erkrankung ^a			
N	543	542	1.085
IgG n (%)	331 (61,0%)	314 (57,9%)	645 (59,4%)
IgA n (%)	80 (14,7%)	99 (18,3%)	179 (16,5%)
Andere n (%) ^b	13 (2,4%)	22 (4,1%)	35 (3,2%)
Nur Urin n (%)	70 (12,9%)	67 (12,4%)	137 (12,6%)
Nur Serum FLC n (%)	48 (8,8%)	40 (7,4%)	88 (8,1%)
Unbekannt	1 (0,2%)	0	1 (0,1%)
ISS			
N	543	542	1.085
I n (%)	204 (37,6%)	228 (42,1%)	432 (39,8%)
II n (%)	255 (47,0%)	233 (43,0%)	488 (45,0%)
III n (%)	84 (15,5%)	81 (14,9%)	165 (15,2%)
R-ISS (von der IMWG überarbeitet) ^g			
N	535	540	1.075
I n (%)	103 (19,3%)	146 (27,0%)	249 (23,2%)
II n (%)	383 (71,6%)	344 (63,7%)	727 (67,6%)
III n (%)	49 (9,2%)	50 (9,3%)	99 (9,2%)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung			
N	543	542	1.085
Monate MW (SD)	1,33 (2,984)	1,37 (2,184)	1,35 (2,614)
Median Monate	0,92	0,95	0,92
Spannweite Monate	(0,2; 66,6)	(0,2; 31,0)	(0,2; 66,6) ^f
Zahl der lytischen Knochenläsionen			
N	540	540	1.080
keine	81 (15,0%)	86 (15,9%)	167 (15,5%)
1-3 n (%)	176 (32,6%)	153 (28,3%)	329 (30,5%)
4-6 n (%)	98 (18,1%)	110 (20,4%)	208 (19,3%)
>7 n (%)	185 (34,3%)	191 (35,4%)	376 (34,8%)
Anwesenheit diffuser Myelom-assoziiertes Osteopenie			
N	540	540	1.080
Ja n (%)	53 (9,8%)	49 (9,1%)	102 (9,4%)
Nein n (%)	487 (90,2%)	491 (90,9%)	978 (90,6%)

CASSIOPEIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VTd	VTd	Gesamt
Anwesenheit extramedullärer Plasmozytome			
N	543	542	1.085
Ja n (%)	8 (1,5%)	2 (0,4%)	10 (0,9%)
Nein n (%)	535 (98,5%)	540 (99,6%)	1.075 (99,1%)
Anwesenheit auswertbare Knochenmarkbeurteilung			
N	543	542	1.085
Ja n (%)	533 (98,2%)	533 (98,3%)	1.066 (98,2%)
Nein n (%)	10 (1,8%)	9 (1,7%)	19 (1,8%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	533	533	1.066
<10 n (%)	20 (3,8%)	17 (3,2%)	37 (3,5%)
10-30 n (%)	245 (46,0%)	249 (46,7%)	494 (46,3%)
>30 n (%)	268 (50,3%)	267 (50,1%)	535 (50,2%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	97	86	183
<10 n (%)	3 (3,1%)	2 (2,3%)	5 (2,7%)
10-30 n (%)	32 (33,0%)	35 (40,7%)	67 (36,6%)
>30 n (%)	62 (63,9%)	49 (57,0%)	111 (60,7%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	522	523	1.045
<10 n (%)	43 (8,2%)	37 (7,1%)	80 (7,7%)
10-30 n (%)	250 (47,9%)	242 (46,3%)	492 (47,1%)
>30 n (%)	229 (43,9%)	244 (46,7%)	473 (45,3%)
Zellularität des Knochenmarks			
N	531	534	1.065
Hyperzellulär	136 (25,6%)	155 (29,0%)	291 (27,3%)
Normozellulär	244 (46,0%)	223 (41,8%)	467 (43,8%)
Hypozellulär	107 (20,2%)	116 (21,7%)	223 (20,9%)
Aplastisch	27 (5,1%)	23 (4,3%)	50 (4,7%)
Unbestimmt	17 (3,2%)	17 (3,2%)	34 (3,2%)
Zytogenetisches Risikoprofil			
t(4;14)			
N ^c	501	503	1.004
Normal	450 (89,8%)	450 (89,5%)	900 (89,6%)
Abnormal	51 (10,2%)	53 (10,5%)	104 (10,4%)

CASSIOPEIA (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VTd	VTd	Gesamt
del17p			
N ^d	501	503	1.004
Normal	459 (91,6%)	464 (92,2%)	923 (91,9%)
Abnormal	42 (8,4%)	39 (7,8%)	81 (8,1%)
Zytogenetisches Risiko			
N ^e	542	540	1.082
Hochrisiko n (%)	82 (15,1%)	86 (15,9%)	168 (15,5%)
Standardrisiko n (%)	460 (84,9%)	454 (84,1%)	914 (84,5%)
<p>a: Umfasst auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität.</p> <p>b: Umfasst Patienten mit IgD, IgM, IgE und biklonalen Antikörpern.</p> <p>c: Anzahl der Patienten mit gemessener t(4;14)-Zytogenetik.</p> <p>d: Anzahl der Patienten mit gemessener del17p-Zytogenetik.</p> <p>e: Anzahl der Patienten mit verfügbarem zytogenetischen Risikoprofil.</p> <p>f: Es wurde bei 4 Patienten ein inkorrektes Datum für die initiale Diagnose eingegeben (siehe Abschnitt Errata im Studienbericht 54767414MMY3006 (5)). Dieser Datenfehler beeinträchtigt den in dieser Analyse berichteten Median nicht.</p> <p>g: Die Bestimmung des überarbeiteten ISS-Stadiums (R-ISS) basiert auf drei Faktoren: ISS, Vorhandensein chromosomaler Abnormalitäten von t(4; 14) oder del17p durch FISH-Tests sowie der LDH-Wert zu Baseline vor der Induktionsphase.</p> <p>Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.</p> <p>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-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-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; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; m²: Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe; R-ISS: überarbeitetes Internationales Staging System; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 (5).</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

Die Studie CASSIOPEIA ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüferärzte 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 Prüfungsausschuss validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus und werden somit verblindet ausgewertet.

Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das interaktive Web-basierte Dialogsystem (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 und wird nach den Stratifizierungsfaktoren Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko definiert als Vorliegen von del17p oder t(4;14) zentral erfasst zum Zeitpunkt des Screenings) stratifiziert.

Die jeweiligen beiden Therapiearme sind bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Es werden insgesamt in der Studie CASSIOPEIA 1.085 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 543 Studienteilnehmer im D-VTd-Arm und 542 Studienteilnehmer im VTd-Arm sind.

Das Studiendesign ist insgesamt unterteilt in zwei Teile.

Teil 1 ist der für dieses Dossier bewertungsgegenständliche Teil. Dazu werden die Studienteilnehmer auf die Studienarme D-VTd und VTd im Verhältnis 1:1 randomisiert. In beiden Armen erfolgt zunächst über vier Zyklen die Induktionstherapie mit dem für den jeweiligen Arm gültigen Therapieregime. Im Anschluss an den vierten Zyklus erfolgt in beiden Armen eine Stammzellmobilisierung durch die Gabe von 3 g/m² Cyclophosphamid und G-CSF, wonach die Stammzellen dann entnommen werden. Anschließend erhält der Studienteilnehmer 200 mg/m² Melphalan zur Vorbereitung, bevor ihm 24 – 48 Stunden später die Stammzellen re-infundiert werden. Anschließend folgt über zwei Zyklen die Konsolidierungstherapie. In dieser Studie bilden die drei Therapieabschnitte Induktion, ASCT und Konsolidierung ein zusammenhängendes und aufeinander aufbauendes Therapiekonzept, weswegen die einzelnen Therapieabschnitte nicht isoliert betrachtet werden können.

Teil 2 der Studie CASSIOPEIA ist nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung, für sie besteht keine Zulassung. In diesem Studienteil wird eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab untersucht. Dazu werden Patienten aus Teil 1 im Verhältnis 1 : 1 auf die beiden folgenden Erhaltungstherapien re-randomisiert, die entweder aus einer Observation bis zur Krankheitsprogression für maximal 2 Jahre oder einer Daratumumab-Monotherapie für maximal zwei Jahre besteht. Es handelt sich dabei um einen noch laufenden Studienteil, zu dem keine Analysen vorliegen, welche die Wirksamkeit oder Sicherheit untersuchen.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie CASSIOPEIA werden erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom eingeschlossen, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) geeignet sind. Damit entspricht die Studienpopulation den im Anwendungsgebiet charakterisierten Studienteilnehmern. Das Studienkollektiv umfasst Teilnehmer unter 65 Jahren. Alle Studienteilnehmer haben einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2.

Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation

Im Folgenden soll diskutiert werden, ob die Studienpopulation der Studie CASSIOPEIA repräsentativ für die Zulassungspopulation ist. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geeignet waren und somit die physische und psychischen Voraussetzung erfüllten. Die Einschlusskriterien der Studie CASSIOPEIA legen eine Altersgrenze von unter 65 Jahren fest, wodurch ältere Patienten mit ≥ 65 Jahre, die für eine ASCT geeignet gewesen wären, nicht eingeschlossen wurden. In der deutschen Versorgungsrealität ist das chronologische Alter der Patienten kein Kriterium für die Durchführung einer ASCT, entscheidend ist vielmehr das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität (17). Das chronologische Alter ist explizit kein Kriterium, sondern der Allgemeinzustand des Patienten ist entscheidend. Dies wiederum bedeutet, dass abhängig vom chronologischen Alter keine unterschiedlichen Ergebnisse zu erwarten sind, sondern eher abhängig vom Allgemeinzustand. Es kann daher darauf geschlossen werden, dass auch Patienten, die ≥ 65 Jahre alt sind und in Deutschland behandelt werden, einen vergleichbaren Allgemeinzustand wie die Studienpopulation aufweisen müssen, um als geeignet für eine ASCT zu gelten. Die Subgruppenanalyse der CASSIOPEIA Studie zeigt keine Interaktion in der Subgruppe Allgemeinzustand (ECOG-PS 0, ≥ 1) (Abschnitt 4.3.1.3.2). Bei Patienten in der CASSIOPEIA Studie treten unabhängig vom Allgemeinzustand vergleichbare Effekte auf, sodass auch für Patienten mit ≥ 65 Jahren und einem eventuell schlechteren Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 1) vergleichbare Ergebnisse zu erwarten sind. Es ist daher davon auszugehen, dass die Studie CASSIOPEIA repräsentativ für alle Patienten ist, die für eine ASCT geeignet sind, und somit auch repräsentativ für Deutschland ist.

4.3.1.2.1.3 Intervention

In Teil 1 der Studie CASSIOPEIA wird die Intervention im **D-VTd-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, in den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht.

In den Zyklen 5-6 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 15 verabreicht.

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Thalidomid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Thalidomid in einer Dosierung von 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen verabreicht.

Dexamethason

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23, in den Zyklen 3-4 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1 und 2 und in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 8, 9, 15 und 16 verabreicht und in den Zyklen 5-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. An den Tagen der Daratumumab-Infusion kann Dexamethason auch i.v. über 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion gegeben werden.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

In Teil 1 der Studie CASSIOPEIA wird die Vergleichstherapie im **VTd-Arm** wie folgt verabreicht:

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Thalidomid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Thalidomid in einer Dosierung von 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen verabreicht.

Dexamethason

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23, in den Zyklen 3-4 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1 und 2 und in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 8, 9, 15 und 16 verabreicht und in den Zyklen 5-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht.

Eignung des verwendeten VTd-Dosierungsregimes im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vonseiten des G-BA in dem zuletzt stattgefundenen Beratungsgespräch am 27. Juni 2019 für das zu bewertende Anwendungsgebiet festgelegt:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
Lenalidomid

Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (11)

Im ersten Beratungsgespräch am 06. Mai 2014, dessen Empfehlungen bei der Studienplanung mitberücksichtigt wurde, wurde abweichend vom letzten Beratungsgespräch vom G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie genannt:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason

Zum damaligen Zeitpunkt wurde vom G-BA angemerkt, dass eine stratifizierte Re-Randomisierung zur Untersuchung der Nachfolge-Erhaltungstherapie mit Daratumumab sinnvoll sei. Eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde zum damaligen Zeitpunkt vom G-BA nicht genannt. Eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid wurde zwar in den damaligen Leitlinien der DGHO empfohlen, jedoch hat Lenalidomid erst im Jahre 2017 die Zulassung für die Erhaltungstherapie erhalten (20, 84).

Das in der CASSIOPEIA Studie verwendete Therapieregime weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einigen Punkten ab. Erstens wird ein modifiziertes VTd-Dosierungsregime verwendet, welches von dem in der Fachinformation zu Velcade (Bortezomib) aufgeführten VTD-Dosierungsregime abweicht. Zweitens erhalten die Patienten keine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, sondern werden re-randomisiert auf entweder eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab oder beobachtendes Abwarten.

Im Folgenden werden daher die Art und Gründe der Unterschiede zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erläutert und untersucht, ob die Vergleichstherapie der Studie eine hinreichende Annäherung an die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, um auf Basis der CASSIOPEIA Studie eine Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet durchführen zu können.

Im folgenden Abschnitt wird auf die Darstellung der Unterscheidung einer reduzierten Dosis der Therapieregime durch Verwendung von Klein- oder Großbuchstaben in den Abkürzungen wie z. B. VTd und VTD für hoch und niedrig dosiertes Dexamethason verzichtet.

Überlegungen zur Konzeption der CASSIOPEIA Studie

Zum Zeitpunkt der Studienplanung in den Jahren 2014-2015 setzten sich die französische und niederländische Leitung der Studiengruppen *Interroupe Francophone du Myelome (IFM)* und *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)* intensiv mit Studienergebnissen und Erfahrungen auseinander, die zu den verschiedenen VTD-Dosierungsregimen existieren. Der *Principal Investigator* der CASSIOPEIA Studie, Prof. Dr. Moreau, war bereits an zahlreichen Studien in diesem Anwendungsgebiet beteiligt und ist ein international anerkannter Experte hinsichtlich der Stammzelltherapie im Multiplen Myelom. Bei der Studienplanung der CASSIOPEIA Studie sollte ein VTD-Dosierungsregime verwendet werden, welches sowohl die Erfahrung der vorherigen Studien zu den verschiedenen VTD-Dosierungsregimen als auch den Einsatz im Versorgungsalltag berücksichtigt (85-90). Für keine Erhaltungstherapie bestand zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienkonzeptes eine Zulassung durch die EMA und die Zulassungserweiterung für Lenalidomid im Jahr 2017 für die Erhaltungstherapie war damals nicht absehbar. Das Studienkonzept der Studie CASSIOPEIA wurde weiterhin mit der EMA im Rahmen von Beratungsgesprächen im Jahr 2014 ausführlich diskutiert (91, 92). Die konzipierte Vergleichstherapie sowie das Vorgehen in Bezug auf die Erhaltungstherapie wurden von Seiten der EMA akzeptiert (91, 92). In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA legte dieser im selben Jahr im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Vorgaben für eine Erhaltungstherapie fest und bestätigte das Vorgehen hinsichtlich der Re-Randomisierung (10, 91, 92).

Auf Basis dieser Voraussetzungen hat die Studienleitung das angewendete Studienkonzept der Studie CASSIOPEIA beschlossen.

Art der Modifikation des VTD-Dosierungsregime

Das VTD-Dosierungsregime der Studie CASSIOPEIA unterscheidet sich zum einen hinsichtlich des Zeitpunktes, wann die ASCT während der sechs Therapiezyklen gegeben wird und zum anderen hinsichtlich der Dosierung des VTD-Dosierungsregimes entsprechend der Fachinformation.

Zeitpunkt der ASCT während der sechs Therapiezyklen

Laut Zulassung von Bortezomib sollen Patienten mit vier bis sechs Therapiezyklen behandelt werden, wobei empfohlen wird, die Patienten, die nach den ersten vier Zyklen zumindest teilweise ansprechen, mit zwei weiteren Therapiezyklen zu behandeln. Die ASCT soll laut Zulassung im Anschluss an die sechs Therapiezyklen durchgeführt werden. In der Studie CASSIOPEIA sollen nach Protokoll alle Patienten mit sechs Therapiezyklen behandelt werden. Nach den ersten vier Therapiezyklen soll in der Studie CASSIOPEIA die ASCT durchgeführt und anschließend sollen zwei weitere Therapiezyklen verabreicht werden. Die Unterschiede der beiden Therapieregime werden in Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 dargestellt.

Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	ASCT
Für alle Patienten geplant				Patienten mit mindestens teilweisem Ansprechen		Für alle Patienten geplant

Abbildung 4-2: VTD-Therapiezyklen laut Zulassung (7)

Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	ASCT	Zyklus 5	Zyklus 6
Für alle Patienten geplant						

Abbildung 4-3: VTD-Therapiezyklen in der Studie CASSIOPEIA (8)

VTD-Dosierungsregime

Dosierung Thalidomid: Laut Zulassung wird Thalidomid schrittweise von 50 mg p.o. in Woche 1 und 2 des ersten Zyklus auf 100 mg p.o. in Woche 3 und 4 des ersten Zyklus, sowie 200 mg ab Zyklus 2 bei Verträglichkeit erhöht. In der CASSIOPEIA Studie werden 100 mg p.o. Thalidomid einheitlich in allen Zyklen verabreicht (siehe Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5).

Zyklus 1 (28 Tage)		Zyklus 2-6 (28 Tage)
Woche 1 und 2 Täglich	Woche 3 und 4 Täglich	Wochen 1-4 Täglich
50 mg p.o.	100 mg p.o.	200 mg p.o.

Abbildung 4-4: Dosierung von Thalidomid laut Zulassung (7)

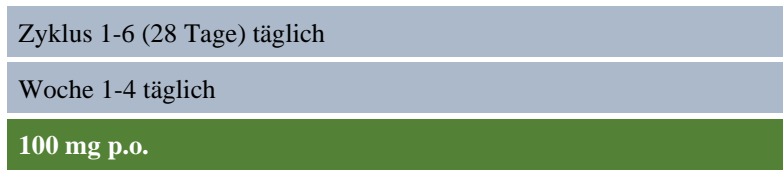


Abbildung 4-5: Dosierung von Thalidomid in der Studie CASSIOPEIA (8)

Dosierung Dexamethason: Laut Zulassung werden 40 mg p.o. Dexamethason in allen Zyklen jeweils an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 gegeben. In der Studie CASSIOPEIA wird die Dosis von Dexamethason schrittweise reduziert (siehe Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7).

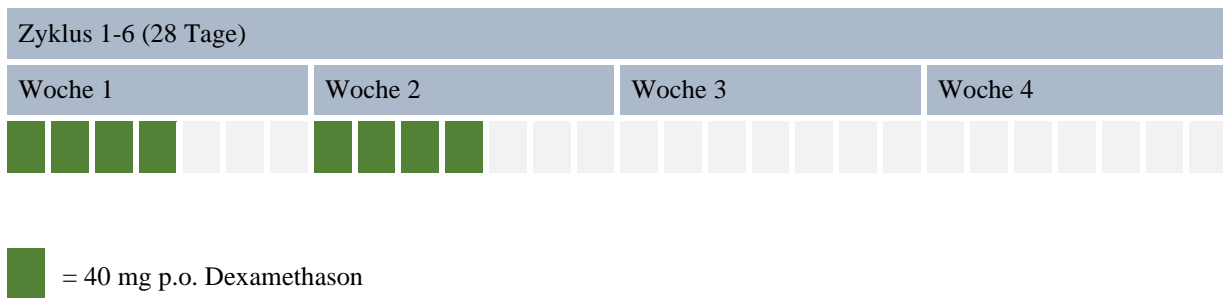


Abbildung 4-6: Dosierung von Dexamethason laut Zulassung (7)

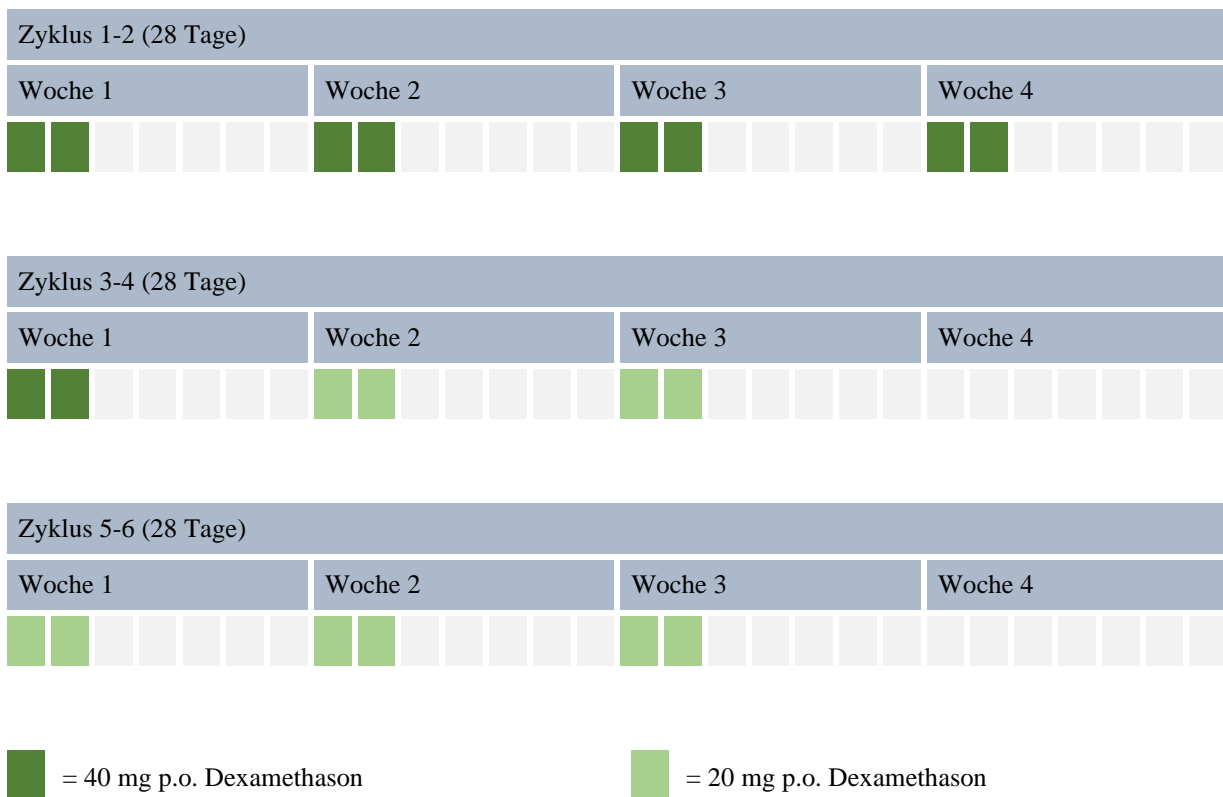


Abbildung 4-7: Dosierung von Dexamethason in der Studie CASSIOPEIA (8)

Gründe der Modifikation des VTD-Dosierungsregimes und mögliche Auswirkungen auf die Aussagekraft der Studie

Die ersten prospektiven Studien, die die Kombination aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in Patienten, die für eine ASCT geeignet sind, untersuchten, verwendeten Dosierungen mit bis zu 200 mg Thalidomid täglich und 40 mg Dexamethason in unterschiedlichen Therapieregimen (85-87). Dabei wurden sehr unterschiedliche Therapieregime verwendet, sodass die geplante Gesamtdosis an Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason sich zum Teil stark voneinander unterschieden, siehe Tabelle 4-13. Basierend auf den Studienergebnissen der Zulassungsstudie MMY-3010 der spanischen Studiengruppe *Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma* (PETHEMA/GEM), die durch die Ergebnisse der Studien MMY-3006 der italienischen Studiengruppe *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto* (GIMEMA) unterstützt wurden, erhielt VELCADE (Bortezomib) in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason im Jahr 2013 die Zulassung in dem hier diskutierten Anwendungsgebiet.

Das Auftreten von peripheren Neuropathien war der Hauptgrund für Dosismodifikationen und Therapieabbrüche in dem VTD-Arm der Studien MMY-3010 und MMY-3006 und wurde somit zu einem therapielimitierenden Faktor (87, 93). Periphere Neuropathien können in der Therapie mit VTD durch Bortezomib und Thalidomid verursacht werden. Wie bei Bortezomib ist bei Thalidomid die periphere Neuropathie meistens reversibel, jedoch kann es, sollte Thalidomid nicht frühzeitig abgesetzt werden, zu irreversiblen Schänden kommen (94-98). Bei der Gabe von Thalidomid ist das Auftreten der peripheren Neuropathie mit der Dauer der Therapie und mit der kumulativen Dosis verbunden (96-98). Daher wird, wie es auch im Studienprotokoll der CASSIOPEIA Studie umgesetzt wurde, bei Auftreten von CTCAE Grad 2 bzw. Grad 3 peripherer Neuropathie Thalidomid dauerhaft abgesetzt und Bortezomib ausgesetzt, bis sich die periphere Neuropathie zurückentwickelt hat. Anschließend wird weiter mit einer reduzierten Dosis von Bortezomib behandelt (99).

Der Vergleich der Studie MMY-3010, in der sechs Therapiezyklen kontinuierlich vor der ASCT gegeben wurden, mit der Studie MMY-3006, in der nach drei der fünf Therapiezyklen die ASCT eingeschoben wurde, zeigt, dass die periphere Neuropathie in der Studie MMY-3010 mit 46 % in CTCAE Grad 2 und 14 % in CTCAE Grad 3 + 4 deutlich höher ausfiel als in der MMY-3006 mit 6 % in CTCAE Grad 2 und 10 % in CTCAE Grad 3 + 4 (87, 93). Als Grund für die deutlich niedrigere Rate an peripherer Neuropathie in der MMY-3006 im Vergleich zu der MMY-3010 kann die kürzere Dauer der durchgehenden Therapiezyklen der Studie MMY-3006 angenommen werden. Aufgrund des Auftretens der peripheren Neuropathie hat die Zulassungsbehörde empfohlen, den Patienten vier anstelle von sechs Therapiezyklen VTD, wie in der MMY-3010, zu verabreichen, wobei Patienten, die zumindest teilweise ansprechen, zwei weitere Therapiezyklen erhalten sollten (100). Eine Aufteilung der Therapiezyklen vor und nach der ASCT, also in Induktion und Konsolidierung, ist auch als eine Möglichkeit in den Leitlinien der DGHO genannt, wobei eine Konsolidierung unter anderem mit VTD empfohlen wird (17). In vier von sechs aktuellen Studien der deutschen Studiengruppen *German-Speaking Myeloma Multicenter Group* (GMMG) und *Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom* (DSMM) werden die Therapiezyklen vor und nach der ASCT verabreicht (101-104).

Seit der Zulassung der VTD-Therapie im Jahr 2013 wurde auch wegen der peripheren Neuropathien in verschiedenen Studien untersucht, wie die Verträglichkeit der VTD-Therapie verbessert werden kann, da sich in der Behandlungspraxis weiterhin ein Bedarf zeigte, das Therapieregime zu optimieren. Dabei wurde in den verschiedenen Studien sowohl durch Modifikation der Dosierungsregime von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason als auch durch Aufteilung der Therapiezyklen vor und nach der ASCT versucht, ein verbessertes Verträglichkeitsprofil mit gleichbleibender Wirksamkeit zu erreichen (siehe Tabelle 4-13 (37, 78, 85, 87-89, 93)).

Tabelle 4-13: Übersicht über die geplante kumulierte Dosis von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in den VTD Behandlungsarmen

	Moreau et al. 2019 (78)	Moreau et al. 2016 (88)	Ludwig et al. 2015 (90)	Moreau et al. 2011 (89)	Rosiñol et al. 2012 (87)	Cavo et al. 2010 (93)	Wang et al. 2007 (85)
Induktion Gesamtdosis	CASSIOPEIA VTD vs. D-VTD	IMF2013 VTD vs. VCD	Ludwig VTD vs. VTDC	IMF2007 VTD vs. VD	PETHEMA VTD vs. TD	GIMEMA VTD vs. TD	Wang VTD
Bortezomib (mg/m ² KOF)	31,2	20,8	20,8	16	31,2	26	15,6
Thalidomid (mg)	16800	8400	8400	8400	29400	21000	15050
Dexa-methason (mg)	1280	1280	1280	960	1920	1760	720

Dabei zeigt sich, dass die in den Studien untersuchten Dosisreduktionen von Thalidomid und Dexamethason keinen negativen Effekt auf die Wirksamkeit haben, jedoch mit einem verbesserten Verträglichkeitsprofil einhergehen (78, 88, 90). Eine Dosisreduktion von Bortezomib und Thalidomid, wie sie in der Studie von Moreau et al. 2011 untersucht wurde, hat hingegen einen negativen Effekt auf die Wirksamkeit (89).

In der Studie von Moreau et al. 2016 wurden die beiden Kombinationstherapien VCD und VTD, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignete Komparatoren in einer Studie darstellen, hinsichtlich des Ansprechens und der Verträglichkeit nach der Induktionstherapie miteinander verglichen (88). Das Ansprechen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in dem primären Endpunkt (Unterschied der Raten an zumindest sehr gutem partiellem Ansprechen (\geq very good partial response; \geq VGPR)) zugunsten des modifizierten VTD-Dosierungsregimes gegenüber dem VCD-Dosierungsregime (VTD 66,3 % vs. VCD 56,2 %; Differenz: 10,1 %; 95 % KI: [1 %; 18 %]; p-Wert = 0,05) (88). Das Erreichen eines VGPR ist ein wichtiger prognostischer Faktor für eine erfolgreiche Durchführung der ASCT (88) und hat maßgeblich Auswirkung auf die Wirksamkeit der Therapie. Im Vergleich der Verträglichkeitsprofile von VCD und VTD zueinander zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf hämatologische Toxizitäten wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie zuungunsten von VCD und in Bezug auf periphere Neuropathien

zuungunsten von VTD. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein VTD-Dosierungsregime mit 100 mg Thalidomid und 20 mg Dexamethason dem VCD-Dosierungsregime von der Wirksamkeit nicht unterlegen ist, beide Regime jedoch unterschiedliche Verträglichkeitsprofile aufweisen. Die Studie von Moreau et al. 2016 bestätigt somit, dass ein modifiziertes VTD-Dosierungsregime eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit wie das VCD-Dosierungsregime aufweist, welches ebenfalls ein geeigneter Komparator im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Die in der Studie CASSIOPEIA vorgenommenen Modifikationen im Therapieregime zeigten in den Studien ein besseres Verträglichkeitsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit im Vergleich zu dem Therapieregime der Zulassung und haben sich in Folge dessen in der Behandlungspraxis durchgesetzt. Auch zeigen die Unterschiede in der Anzahl an geplanten Therapiezyklen – laut Zulassung vier Therapiezyklen VTD bzw. bei Patienten, die dabei mindestens ein teilweises Ansprechen erreichen, zwei weitere Therapiezyklen und sechs Therapiezyklen VTD in der Studie CASSIOPEIA, dass von einer zulassungskonformen Gabe auszugehen ist. Denn in der Studie CASSIOPEIA erreichten 90 % der Patienten im VTD-Arm ein mindestens teilweises Ansprechen und hätten zwei weitere Therapiezyklen laut Zulassung erhalten können. Insgesamt haben 81 % der Patienten im VTD-Arm zwei weitere Therapiezyklen erhalten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studien, die verschiedene VTD-Dosierungsregime untersucht haben, dass durch eine Aufteilung der Therapiezyklen vor und nach der ASCT sowie durch Reduktion der Thalidomid- und Dexamethason-Dosierung im Vergleich zu der zulassungskonformen Dosierung eine Optimierung der Verträglichkeit bei gleichbleibender Wirksamkeit erreicht wurde. Zudem ist von keiner Unterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit des modifizierten VTD-Dosierungsregimes im Vergleich zum VCD-Dosierungsregime auszugehen.

Das modifizierte VTD-Dosierungsregime der Studie CASSIOPEIA im Kontrollarm führt daher nicht zu einem Vorteil zugunsten von Daratumumab hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit.

Art der Unterschiede in den Erhaltungstherapien

Die Erhaltungstherapie des Teils 2 der Studie CASSIOPEIA unterscheidet sich von der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Daher stellt sich die Frage, inwiefern die Studienergebnisse eine Aussage in Bezug zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der Unterschied zwischen der festgelegten und der in der Studie durchgeführten Erhaltungstherapie wird im Folgenden erläutert.

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt kontinuierlich 10 mg einmal täglich oral (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen), wobei diese Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt wird. Die Dosis kann nach 3 Zyklen Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf 15 mg einmal täglich oral erhöht werden, sofern der Patient die Behandlung verträgt (84).

Erhaltungstherapie CASSIOPEIA

Im Teil 2 der Studie CASSIOPEIA wurden die Studienteilnehmer auf die beiden Arme der Erhaltungstherapie randomisiert, sodass sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm jeweils gleich viele Patienten entweder eine Erhaltungstherapie bestehend aus beobachtendem Abwarten oder aus einer Gabe Daratumumab 16 mg/kg i. v. alle acht Wochen für maximal zwei Jahre erhielten.

Mögliche Auswirkungen des Unterschieds zwischen der in der Studie eingesetzten und der vom GBA als zweckmäßig benannten Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie wird im Anschluss der initialen Behandlung über einen längeren Zeitraum oder sogar bis zum Progress fortgeführt und verfolgt das Ziel, das erreichte Ansprechen möglichst lange zu erhalten und somit das Gesamtüberleben zu verlängern (105).

In der Vergangenheit wurden in verschiedene Studien Erhaltungstherapien mit Lenalidomid, Thalidomid oder Bortezomib im Zusammenhang mit unterschiedlichen Induktions- und Konsolidierungstherapien untersucht (105, 106). Als eine mögliche Erhaltungstherapie wird Lenalidomid in vielen Leitlinien genannt und hat als einziges Arzneimittel im Jahr 2017 eine Zulassung in Europa erhalten. Die Zulassung basiert vor allem auf zwei Studien, wobei eine in Frankreich und eine in den USA durchgeführt wurde (107, 108). Die Studie der französischen Studiengruppe IFM schloss zwischen den Jahren 2006 und 2008 und die der amerikanischen Studiengruppe *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) zwischen den Jahren 2005 und 2009 die Patienten in die jeweilige Studie ein (107, 108). Eine weitere Studie der italienischen Studiengruppe GIMEMA wurde unterstützend bei den Zulassungsbehörden eingereicht. Diese Studie verwendete jedoch mit 10 mg Lenalidomid täglich eine niedrigere Dosis, als später zugelassen wurde (109).

In den Studien haben die Patienten, die zur damaligen Zeit üblichen Induktionstherapien bzw. in der GIMEMA-Studie eine interventionelle Therapie erhalten. Die Patienten in der IFM-Studie erhielten dabei als Induktionstherapie vor allem entweder eine konventionelle Chemotherapie bestehend aus Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (49 %) oder Bortezomib und Dexamethason (45 %) (108). In der CALGB-Studie hingegen fanden vor allem Kombinationen aus den Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid mit Dexamethason (54 %) oder mit Bortezomib (22 %) sowie die Kombination Bortezomib mit Dexamethason (16 %) als Induktionstherapie Anwendung (107). Als Induktionstherapie erhielten in der GIMEMA-Studie alle Patienten eine Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason (109).

In der Metaanalyse von McCarthy et al. werden die Studien der CALGB, IFM und GIMEMA untersucht. Dabei kommen die Autoren zu dem Schluss, dass für den Behandlungsarm mit Lenalidomid ein Vorteil für PFS und Gesamtüberleben vorliegt (110). Alle drei Studien zeigten deutliche Vorteile hinsichtlich des PFS zum Vorteil des Behandlungsarms mit Lenalidomid, siehe Tabelle 4-14 (110). Einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens des Behandlungsarms mit Lenalidomid konnte jedoch allein in der CALGB-Studie festgestellt werden, wohingegen die IFM- und GIMEMA-Studien keinen statistisch signifikanten Vorteil für den Behandlungsarm mit Lenalidomid zeigen konnten (110).

Tabelle 4-14: Ergebnisse zu Gesamtüberleben und PFS aus der Metaanalyse von McCarthy et al.

	Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]; p-Wert)	PFS (HR [95 %-KI]; p-Wert)
CALGB	HR=0,56 [0,42-0,76] ^a (110)	HR=0,39 [0,29-0,50] ^a (110)
IFM	HR=0,91 [0,72-1,15] ^a (110)	HR=0,53 [0,43-0,64] ^a (110)
GIMEMA	HR=0,72 [0,37-1,38] ^a (110)	HR=0,50 [0,31-0,80] ^a (110)
Metaanalyse McCarthy	HR=0,75 [0,63-0,90]; p=0,001 (110)	HR=0,48 [0,41-0,55] ^a (110)
a: p-Werte lagen in dieser der Publikation nicht vor. Abkürzungen: CALGB: Cancer and Leukemia Group B; GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Francophone du Myelome; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival).		

Der G-BA bezieht sich bei seiner Begründung für eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid ausdrücklich auf den Vorteil im Gesamtüberleben und führt aus, dass in den Leitlinien eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid unabhängig von einer bestimmten vorausgegangenen Therapie empfohlen wird. Studiendaten, welche die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach einer Induktionstherapie mit einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifachkombinationstherapie im Anwendungsgebiet untersucht haben, liegen in der Literatur nicht vor. Jedoch ist die Annahme des G-BA sehr plausibel, da sowohl eine Auswertung der CALGB Studie als auch der Studien der deutschsprachigen Studiengruppe *German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) GMMG-MM5* gezeigt haben, dass der Vorteil im Gesamtüberleben durch eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid vor allem bei den Patienten auftritt, die durch die vorangegangene Therapie ein komplettes Ansprechen erreicht haben (111, 112). Diese Studienergebnisse können auch erklären, warum in der CALGB-Studie, im Gegensatz zu der IFM- und GIMEMA-Studie, ein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, denn im Behandlungsarm mit der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid hatten in der CALGB-Studie 21 % der Patienten ein komplettes Ansprechen nach der initialen Behandlung (113). In der Studie der IFM erreichten lediglich 4 % und in der Studie der GIMEMA lediglich 6 % ein komplettes Ansprechen nach der initialen Behandlung (113).

Hängt der Erfolg der Erhaltungstherapie von der Tiefe des Ansprechens der vorangegangenen Therapie ab, so ist schlüssig, dass die Therapien mit einer höheren Rate an komplettem Ansprechen auch einen größeren Vorteil im Gesamtüberleben durch die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeigen. Daher müssten die stärker wirksamen Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifachkombinationstherapien einen größeren Vorteil im Gesamtüberleben durch die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeigen als die in den Zulassungsstudien von Lenalidomid genutzten Kombinationstherapien.

Weiterhin sollte in den Überlegungen zu der möglichen Auswirkung der unterschiedlichen Erhaltungstherapien berücksichtigt werden, wann der positive Effekt der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid auf das Gesamtüberleben auftritt. In der Publikation von McCarthy et al. wird

gezeigt, dass in der Metaanalyse der Zulassungsstudien für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid eine deutliche Trennung der Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens erst ca. 17 – 55 Monate nach Beginn einer Erhaltungstherapie auftrat (1, 110).

Es kann festgehalten werden, dass die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid auf das Überleben sich insbesondere bei vorausgegangenem kompletten Ansprechen zeigt und dass sich der Effekt der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid auf das Gesamtüberleben erst im Zeitablauf zeigt. Es stellt sich daher die Frage, welche Auswirkung der Einsatz einer anderen Erhaltungstherapie als Lenalidomid für die Aussagekraft der Studienergebnisse hat. Bei möglichen Auswirkungen gilt zu bedenken, dass bei Endpunkten, die vor Beginn der Erhaltungstherapie ausgewertet werden, jedwede anschließende Erhaltungstherapie keine Auswirkung haben kann. Da die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 schon vor Beginn der Erhaltungstherapie ausgewertet wurden und die Vorteile in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* und *Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands* schon vor Beginn der Erhaltungstherapie auftraten, können diese unabhängig von der Erhaltungstherapie beurteilt werden.

Der Vorteil im Gesamtüberleben ist schon nach der Nachbeobachtungszeit von 18,79 Monaten des ersten Datenschnittes und ebenso nach 29,24 Monate des zweiten Datenschnittes für den Behandlungsarm mit Daratumumab ersichtlich. Da auf Induktion, ASCT und Konsolidierungsphase im Median 8,74 Monate D-VTD und 8,87 Monate VTD entfallen, ist die Dauer der Erhaltungstherapie entsprechend kürzer. Wäre eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid in der Studie CASSIOPEIA gegeben worden, könnte entsprechend der Metaanalyse von McCarthy et al. ein möglicher Effekt auf das Gesamtüberleben erst ca. 26 – 64 Monaten nach dem Beginn der Induktionstherapie auftreten. Da der Vorteil im Gesamtüberleben des Behandlungsarmes mit Daratumumab schon deutlich früher auftritt, kann davon ausgegangen werden, dass das Fehlen der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid keine Auswirkungen auf diesen bestehenden Vorteil hätte.

Darüber hinaus sollte bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens untersucht werden, ob und welchen Einfluss unterschiedliche vorausgehende Kombinationstherapien auf den Vorteil im Gesamtüberleben der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid haben könnten. Grundsätzlich ist die Erhaltungstherapie von Lenalidomid durch seine Zulassung nicht an eine bestimmte vorangehende Therapie gebunden. Auch Leitlinien empfehlen eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid unabhängig von einer bestimmten vorausgehenden Therapie. Eine solche Erhaltungstherapie kann daher sowohl nach einer vorausgehenden VTD-Therapie als auch nach der D-VTD Therapie gleichermaßen gegeben werden. Aus den Analysen der GMMG-Studie und der CALGB-Studie geht hervor, dass von dem Vorteil im Gesamtüberleben durch die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid unabhängig von der vorausgegangenen Therapie vor allem Patienten profitieren, die ein komplettes Ansprechen in der vorausgehenden Therapie erreichen konnten.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Wahl der Induktionstherapie in unterschiedlichem Ausmaß modifiziert wird. Insbesondere gibt es keine Hinweise und es ist nicht plausibel, dass eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach einer Induktion mit Daratumumab schlechter wirkt als im Vergleichsarm. Ob eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach einer vorausgehenden Therapie mit Daratumumab eine geringere Wirksamkeit aufweisen könnte, lässt sich auch anhand von weiteren Studienergebnisse untersuchen. In der bereits laufenden Studie GRIFFIN, die ebenso bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASCT geeignet sind, durchgeführt wird, wird nach einer Daratumumab-Kombinationstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Anschluss eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid gegeben. In dieser Studie wurde keine geringere Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid berichtet (114). Gleiches gilt für die Studie ALCYONE, in der Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASCT nicht geeignet sind, mit einer Daratumumab-Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison behandelt werden. In dieser Studie wurde ebenfalls keine geringere Wirksamkeit der nachfolgenden Therapien mit Lenalidomid oder Immunmodulator festgestellt (115).

Insofern ist nicht davon auszugehen, dass der Kontrollarm in der Studie CASSIOPEIA schlechter gestellt ist. Der bereits mit dem 1. Datenschnitt vorliegende Unterschied im Gesamtüberleben lässt sich plausibel mit dem unterschiedlichen Ansprechen unter der vorausgegangenen Therapie erklären. In der Studie CASSIOPEIA erreichen 38,9 % im Behandlungsarm mit Daratumumab und 26,0 % im Kontrollarm ein komplettes Ansprechen, bevor die Erhaltungstherapie beginnt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das modifizierte VTD-Dosierungsregime zusammen mit der Platzierung der ASCT sowie die Abweichung in der Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu einem Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit führt. Die Effekte hinsichtlich Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit treten überdies bereits zu einem frühen Zeitpunkt auf, weshalb die fehlende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid keinen Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzen in diesen Endpunktkategorien haben kann. Auch der Unterschied im Gesamtüberleben kann mit der Studie CASSIOPEIA untersucht werden, da davon auszugehen ist, dass die Wirkung der Erhaltungstherapie von der Tiefe des Ansprechens nach der vorausgehenden Therapie abhängt. Es gibt keine Hinweise, dass die Wirkung der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid substanzspezifisch durch die Wahl der Induktionstherapie modifiziert wird. Insofern ist der Kontrollarm in der Studie CASSIOPEIA auch hinsichtlich der Untersuchung des Gesamtüberlebens nicht schlechter gestellt als der Behandlungsarm mit Daratumumab.

Insgesamt führt daher das Studienkonzept der CASSIOPEIA im Kontrollarm nicht zu einem Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist auf Basis dieser Studienergebnisse daher gegeben.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studie CASSIOPEIA beinhaltet eine Screeningphase von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung sowie in Teil 1 der Studie eine Behandlungsphase bestehend aus verschiedenen Therapiezyklen. Studienteilnehmer des D-VTd-Armes erhalten vier 28-tägige Zyklen D-VTd als Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation, an die sich zwei 28-tägige Zyklen D-VTd als Konsolidierungstherapie anschließen. Studienteilnehmer des VTd-Armes erhalten vier 28-tägige Zyklen VTd als Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation, an die sich zwei 28-tägige Zyklen VTd als Konsolidierungstherapie anschließen. Mit Beendigung der Konsolidierungstherapie ist Teil 1 der Studie CASSIOPEIA beendet und es erfolgt eine Re-Randomisierung in Teil 2 der Studie, in der die Studienteilnehmer mit mindestens teilweisem Ansprechen entweder in einen Arm mit einer Dara-Monotherapie als Erhaltungstherapie oder in einen Arm mit Observation randomisiert werden. Teil 2 der Studie wird bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder maximal zwei Jahre durchgeführt.

Die geplante Gesamtstudiendauer ist abhängig vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen in Hinblick auf den primären Endpunkt von Teil 2 der Studie CASSIOPEIA, *PFS ab der 2. Randomisierung*. Im Statistischen Analyseplan für Teil 1 der Studie wird im Zuge der Gesamtfallzahlplanung von 390 Ereignissen für das PFS ab der 2. Randomisierung als Zeitpunkt für die finale Analyse von Teil 2 ausgegangen.

In der Studie CASSIOPEIA beginnt der Einschluss von Studienteilnehmern am 22.09.2015 (Datum der ersten unterzeichneten Einverständniserklärung). Für Teil 1 der Studie CASSIOPEIA ist keine Interimsanalyse geplant. Der hier dargestellte 1. Datenschnitt vom 19.06.2018 ist somit der finale Datenschnitt für Teil 1 der Studie CASSIOPEIA. Dieser Datenschnitt ist der für dieses Dossier relevante Datenschnitt. Es werden für diesen Datenschnitt Daten zu allen Endpunktkategorien vollständig berichtet. Der 2. Datenschnitt ist ein auf Nachfrage an die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens übermittelter Datenschnitt, der in diesem Dossier unterstützend für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *PFS* und *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, dargestellt wird.

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VTd-Arm 8,87 Monate und im VTd-Arm 8,74 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 18,79 Monate, für den D-VTd-Arm 18,79 Monate und für den VTd-Arm 18,92 Monate. Für die patientenberichteten Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 8,74 Monate, für den D-VTd-Arm 8,77 Monate und für den VTd-Arm 8,59 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 9,73 Monate, für den D-VTd-Arm 9,86 Monate und für den

VTd-Arm 9,73 Monate. Unterstützend werden die Daten des 2. Datenschnittes präsentiert. Hierbei beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben gesamt 29,24 Monate, für den D-VTd-Arm 29,34 Monate und für den VTd-Arm 29,17 Monate.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 22.09.2015 bis zum 19.06.2018 (1. Datenschnitt). Der 1. Datenschnitt stellt den im Statistischen Analyseplan präspezifizierten finalen Datenschnitt für Teil 1 der Studie CASSIOPEIA dar. Unterstützend werden Daten des 2. Datenschnittes präsentiert. Der Erhebungszeitraum hierfür ist vom 22.09.2015 bis zum 01.05.2019.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie CASSIOPEIA werden in Teil 1 die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt

- Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Konsolidierung

Sekundäre Endpunkte

- PFS ab der 1. Randomisierung
- Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung
- Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser nach ASCT / Konsolidierung
- Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität nach ASCT / Konsolidierung
- Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Induktion
- PFS nach der nächsten Therapielinie ab der 1. Randomisierung (PFS2)
- Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung
- Gesamtansprechrates (ORR) sowie Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR oder besser nach Induktion
- Dauer des Ansprechens (\geq PR), Dauer eines Ansprechens von CR oder besser, Dauer eines Ansprechens von sCR
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (\geq PR)
- Einfluss von D-VTd verglichen mit VTd auf die patientenberichtete Wahrnehmung des Gesundheitszustandes

Sekundäre Endpunkte über die gesamte Studie

- Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Bewertung der Gesundheitsökonomischen Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung
- Untersuchung der Immunogenität von Daratumumab
- Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VTd

Explorative Endpunkte

- Beurteilung der Auswirkung von Daratumumab auf das Ansprechen und auf die Therapieresistenz

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie CASSIOPEIA zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-12).

Die Studienteilnehmer des D-VTd-Armes bzw. des VTd-Armes sind im Median 59,0 Jahre bzw. 58,0 Jahre alt. Sie sind zu 58,2 % bzw. 58,9 % männlich. Die Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung beträgt im Median 0,92 Monate bzw. 0,95 Monate. In beiden Studienarmen weist nahezu die Hälfte der Studienteilnehmer einen ECOG-PS von 0 auf, während sich die andere Hälfte zu ca. 40 % auf den ECOG-PS 1 und zu 10 % auf den ECOG-PS 2 verteilt.

Hinsichtlich der Krankheitsschwere bei Studienbeginn gemäß ISS gibt es marginale Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im D-VTd-Arm liegt zu ca. 38 % ein ISS-Stadium I vor, im VTd-Arm zu ca. 42 %. Im D-VTd-Arm liegt zu ca. 47 % ein ISS-Stadium II und im VTd-Arm zu ca. 43 %. Ein ISS-Stadium III haben ca. 16 % aller Studienteilnehmer im D-VTd-Arm und ca. 15 % aller Studienteilnehmer im VTd-Arm. Nach Start der Studie sind im Zuge der Überarbeitung der IMWG-Kriterien die überarbeiteten ISS-Stadien (Revised ISS, R-ISS) publiziert worden. Diese berücksichtigen neben Albumin und β -2-Mikroglobulin zusätzlich Laktatdehydrogenase und zytogenetisches Risiko. Der in den ISS-Stadien zu beobachtende Unterschied bleibt auch in den R-ISS-Stadien erhalten. Im D-VTd-Arm liegt zu ca. 19 % ein R-ISS-Stadium I vor, im VTd-Arm zu ca. 27 %. Im D-VTd-Arm liegt zu ca. 72 % ein R-ISS-Stadium II und im VTd-Arm zu ca. 64 % ein R-ISS-Stadium II vor. Ein R-ISS-Stadium III haben die Studienteilnehmer in beiden Armen zu ca. 9 %.

Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie Myelom-Typ, messbare Erkrankung, Zahl der lytischen Knochenläsionen, Anwesenheit Myelom-assoziiierter Osteopenie, Anwesenheit extramedullärer Plasmozytome, prozentualer Anteil Plasmazellen, Zellularität des Knochenmarks und Zytogenetisches Risikoprofil sind die Risikoprofile zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline ausgeglichen.

Insgesamt ist die Verteilung auf die beiden Studienarme sehr ausgewogen.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie CASSIOPEIA wird an insgesamt 111 Zentren innerhalb Europas in den 3 Ländern Belgien (13 Zentren), Frankreich (70 Zentren) und den Niederlanden (28 Zentren) durchgeführt. Demzufolge stammen alle Studienteilnehmer aus Europa und aus an Deutschland angrenzenden Ländern.

Alle Zentren sind entweder Mitglied in der französischen Studiengruppe IFM (D-VTd: 83,2 %, VTd: 84,3 %) oder in der belgisch-niederländischen Studiengruppe HOVON (D-VTd: 16,8 %, VTd: 15,7 %). Die Studiengruppenzugehörigkeit ist zudem auch ein Stratifizierungsfaktor. Beide Studiengruppen führen auch mit den deutschen Studiengruppen DSMM und GMMG gemeinsame Studien durch. Dieses kann als ein Hinweis darauf gesehen werden, dass die in Deutschland und in den Studienländern Belgien, Frankreich und Niederlande durchgeführten Therapieansätze übertragbar sind.

Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten 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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CASSIOPEIA	ja	ja	nein	nein	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Randomisierungssequenz für Teil 1 und Teil 2 wird jeweils mittels einer Computergenerierten 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. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind 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 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 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 keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist 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 CASSIOPEIA ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie CASSIOPEIA ist 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität								HRQoL	Verträglichkeit	
	Gesamtüberleben ab 1. Randomisierung	Progressionsfreies Überleben ab 1. Randomisierung	Zeit bis zur Krankheitsprogression ab 1. Randomisierung	Gesamtansprechrate nach Induktion / ASCT / Konsolidierung	Zeit bis zum ersten Ansprechen	Dauer des Ansprechens	MRD-Negativität nach Konsolidierung	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Unerwünschte Ereignisse
CASSIOPEIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); VAS: Visuelle Analogskala.

4.3.1.3.1 Endpunkte

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Mortalität – Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<p>Das Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der 1. Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Studienteilnehmer, die für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost to Follow-Up“), werden zu dem 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 sind.</p> <p>Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt, der 2. Datenschnitt wird ergänzend gezeigt:</p> <p>1. Datenschnitt: 19.06.2018</p> <p>2. Datenschnitt: 01.05.2019</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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – *Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung* 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
CASSIOPEIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie CASSIOPEIA 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – *Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

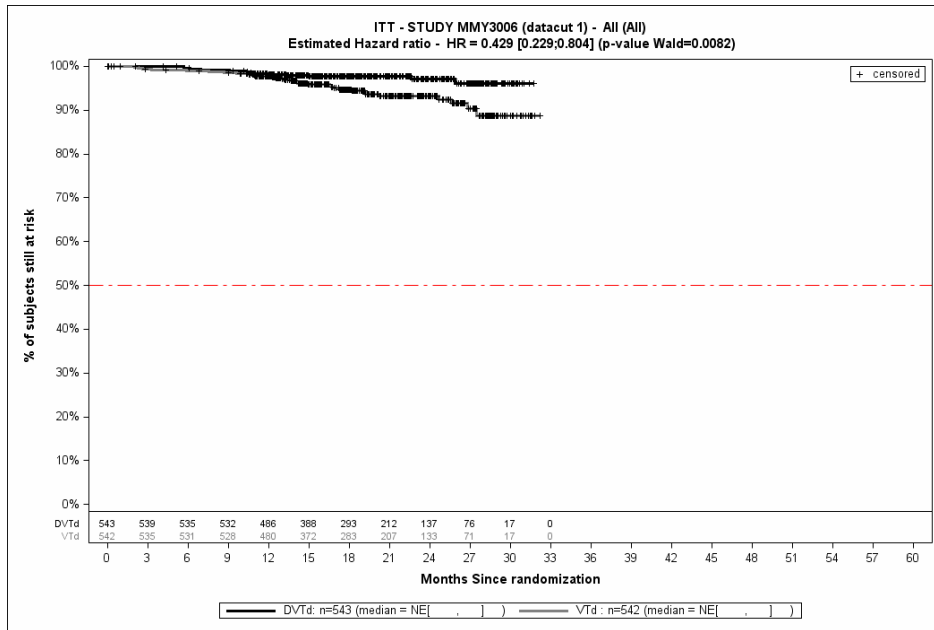
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (19.06.2018)					
CASSIOPEIA	D-VTd	14/543 (2,6 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,23; 0,80] p=0,0082	0,0065
	VTd	32/542 (5,9 %)	NA [NA; NA]		

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
2. Datenschnitt (01.05.2019)					
CASSIOPEIA	D-VTd	26/543 (4,8 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,32; 0,84] p=0,0080	0,0070
	VTd	48/542 (8,9 %)	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 ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 16 (5), Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3006, Tabelle TEFOS01D_3006 (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (5,9 %). 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=0,43 [0,23; 0,80]; p=0,0082).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (4,8 %) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (8,9 %). 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 [0,32; 0,84]; p=0,0080).

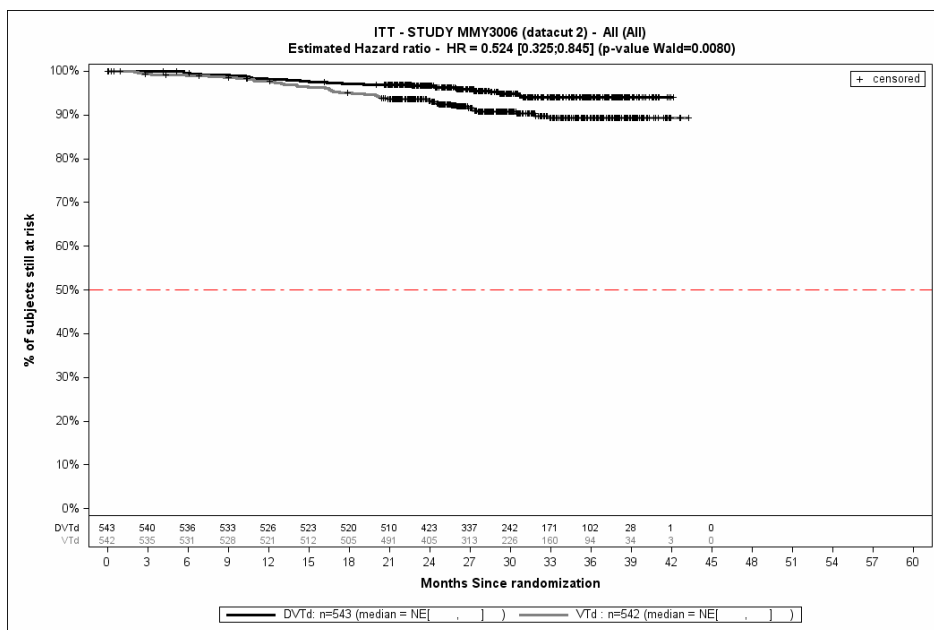
Die Abbildung 4-8 zeigt für die Studie CASSIOPEIA die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt, die Abbildung 4-9 für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

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) ab der 1. Randomisierung – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität – PFS ab der 1. Randomisierung

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<p>Das PFS ab der 1. Randomisierung ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der 1. Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes, je nachdem, was in der gesamten Studie 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 (22-24) 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 24-Stunden-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: $>2,875$ mmol/l oder $>11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann

Studie	Operationalisierung
	<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 für eine Nachbeobachtung nicht mehr 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 am 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, der 2. Datenschnitt wird ergänzend gezeigt:</p> <p>1. Datenschnitt: 19.06.2018</p> <p>2. Datenschnitt: 01.05.2019</p>
<p>Abkürzungen: 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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – PFS ab der 1. Randomisierung 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
CASSIOPEIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) ab der 1. Randomisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

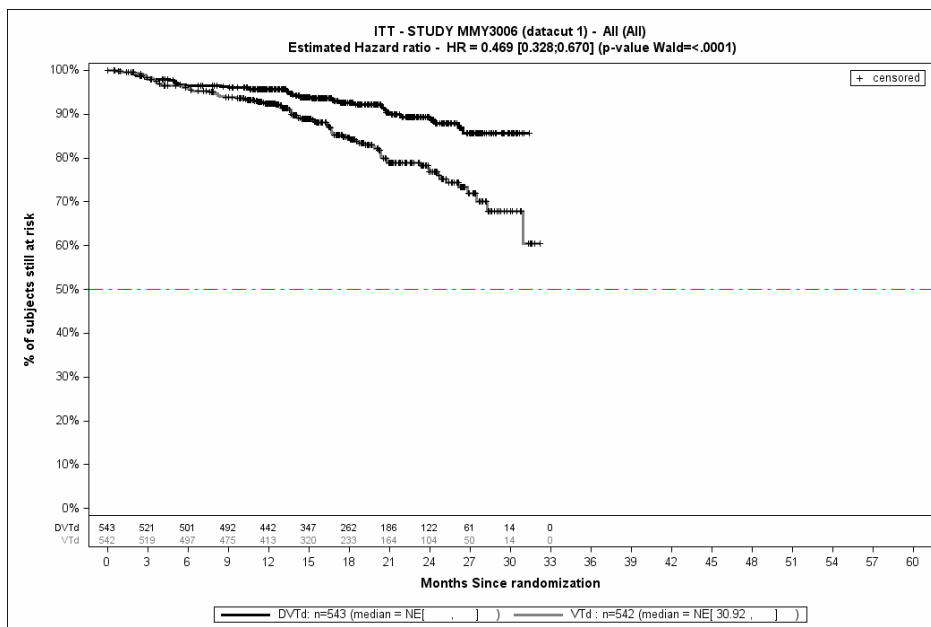
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität – *PFS* ab der 1. Randomisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (19.06.2018)					
CASSIOPEIA	D-VTd	45/543 (8,3 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,33; 0,67] p<0,0001	<0,0001
	VTd	91/542 (16,8 %)	NA [30,92; NA]		
2. Datenschnitt (01.05.2019)					
CASSIOPEIA	D-VTd	83/543 (15,3 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,38; 0,65] p<0,0001	<0,0001
	VTd	151/542 (27,9 %)	NA [30,92; NA]		
<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 ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 14 (5); Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3006, Tabelle TEFOS01D_3006 (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PFS ab der 1. Randomisierung* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (8,3 %) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (16,8 %). 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=0,47 [0,33; 0,67]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PFS ab der 1. Randomisierung* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (15,3 %) und im Kontrollarm 151 Ereignisse (27,9 %). 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=0,49 [0,38; 0,65]; p<0,0001).

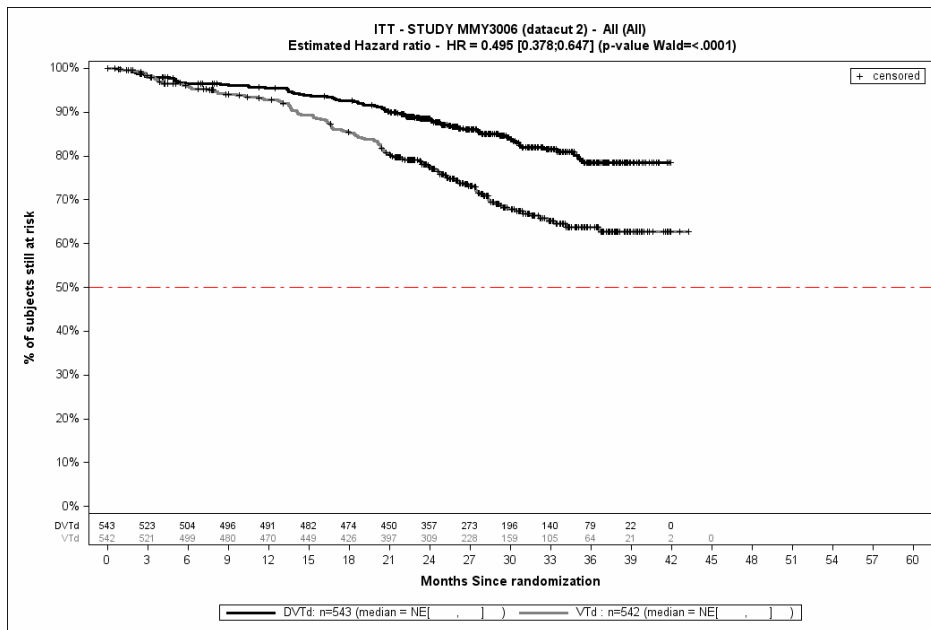
Die Abbildung 4-10 zeigt für die Studie CASSIOPEIA die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS ab der 1. Randomisierung* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt, die Abbildung 4-11 für den 2. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS ab der 1. Randomisierung*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS ab der 1. Randomisierung*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<p>Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der 1. Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was in der gesamten Studie 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 (22-24) 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 24-Stunden-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 in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $>2,875$ mmol/l oder $>11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann) <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Zurückziehen der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost to Follow-Up“), werden zu dem Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, 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, die ohne nachgewiesenen Krankheitsprogress versterben, werden zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, deren Tod nicht aufgrund einer Krankheitsprogression eingetreten ist, werden 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, der 2. Datenschnitt wird ergänzend gezeigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 19.06.2018 2. Datenschnitt: 01.05.2019

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: 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.	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung 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
CASSIOPEIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression* ab der 1. Randomisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für *Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression* ab der 1. Randomisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (19.06.2018)					
CASSIOPEIA	D-VTd	42/543 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,36; 0,76] p=0,0007	0,0006
	VTd	76/542 (14,0 %)	NA [30,92; NA]		
2. Datenschnitt (01.05.2019)					
CASSIOPEIA	D-VTd	79/543 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,39; 0,68] p<0,0001	<0,0001
	VTd	136/542 (25,1 %)	NA [30,92; NA]		
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 ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TEFTTP01D_3006 (5); Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3006, Tabelle TEFOS01D_3006 (83); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (7,7 %) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (14,0 %). 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 [0,36; 0,76]; p=0,0007).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (14,5 %) und im Kontrollarm 136 Ereignisse (25,1 %). 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 [0,39; 0,68]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* für die ITT-Population 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.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen – RCT

Unter diesem Abschnitt werden alle auf dem Ansprechen auf die Therapie basierenden Endpunkte aufgeführt. Dieses sind die verschiedenen *Ansprechraten* und die *Gesamtansprechraten*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen* sowie die *Dauer des Ansprechens*.

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – Ansprechraten – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechraten sCR nach Konsolidierung

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<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 (22-24) 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 zwei- bis vier-Farben 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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ○ Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) • SD (stabile Erkrankung) <ul style="list-style-type: none"> ○ die Kriterien für sCR, CR, VGPR, PR und PD werden nicht erfüllt • PD (Krankheitsprogression) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zunahme des Serum-M-Proteins um ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl ○ Zunahme des 24-Stunden-Urin-M-Proteins um ≥ 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 ≥ 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 ≥ 25 % und absoluter Anstieg um ≥ 10 % ○ Anstieg der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen ○ Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen ○ Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $> 2,875$ mmol/l oder $> 11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Die Ansprechrate wird für den Erhebungszeitpunkt nach Konsolidierung bestimmt.</p> <p>In diesem Dossier wird nur die Ansprechrate sCR nach Konsolidierung berichtet, da es sich dabei um den primären Endpunkt handelt.</p> <p><i>Ansprechrate sCR nach Konsolidierung:</i></p> <p>Die verschiedenen Ansprechraten (sCR, CR, VGPR, PR, SD, PD) nach Konsolidierung sind jeweils definiert als der Anteil der Studienteilnehmer in Prozent der ITT-Population, die ausgehend von der 1. Randomisierung den jeweiligen Status des Ansprechens innerhalb eines 30-tägigen Zeitfensters zum Tag 100 nach ASCT erreichen. Die Darstellung erfolgt für jeden Behandlungsarm. Der jeweilige Status des Ansprechens muss vor oder zu Beginn einer</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>nachfolgenden Myelomtherapie erreicht werden. Die Studienteilnehmer dürfen bis zum Tag 100 nach ASCT nicht progredient oder verstorben sein.</p> <p>Studienteilnehmer mit sCR oder CR, die bis zum Tag 100 nach ASCT einen Rückfall erleiden, ohne den Status PD zu erreichen und ohne zu versterben, werden als Studienteilnehmer mit VGPR gewertet.</p> <p>Studienteilnehmer, die bis zum Tag 1 nach ASCT progredient werden oder infolge der Krankheitsprogression versterben, werden als Studienteilnehmer mit PD gewertet.</p> <p>Studienteilnehmer, die bis zum Tag 100 nach ASCT progredient werden oder versterben, werden für die ITT-Population berücksichtigt.</p> <p>Bei Studienteilnehmern mit fehlender Visite zum Tag 100 nach ASCT wird das Datum für Tag 100 nach ASCT mit dem Datum der ersten Studienmedikation plus der medianen Dauer zwischen dem Datum der ersten Studienmedikation und dem Datum von Tag 100 nach ASCT von den Studienteilnehmern mit vollständigem Datum der Visite zum Tag 100 nach ASCT imputiert.</p> <p>Studienteilnehmer mit einer Ausgangserhebung aber ohne weitere Erfassung ihres Krankheitsstatus vor oder am Tag der nachfolgenden Myelomtherapie und die bis zum Tag 1 nach ASCT nicht infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden als nicht auswertbar (NA) eingestuft.</p> <p>Die Ergebnisse für diesen Endpunkt werden für diesen Erhebungszeitpunkt für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 19.06.2018</p>
	<p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); h: Stunde (hour); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; NA: Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* 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
CASSIOPEIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 (22-24) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* 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 sCR nach Konsolidierung* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* ist 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 4-28: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
sCR nach Konsolidierung					
CASSIOPEIA	157/543 (28,9 %)	110/542 (20,3 %)	1,60 [1,21; 2,12] p=0,0010	1,42 [1,15; 1,76] p=0,0012	8,50 % [3,40 %; 13,60 %] p=0,0010

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); vs.: versus; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 12 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *sCR nach Konsolidierung* im Behandlungsarm 157 Ereignisse (28,9 %) und im Kontrollarm 110 Ereignisse (20,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,60 [1,21; 2,12]; p=0,0010), das Relative Risiko (RR=1,42 [1,15; 1,76]; p=0,0012) und die Risikodifferenz (RD=8,50 % [3,40 %; 13,60 %]; p=0,0010) 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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

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 4-29: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ab der 1. Randomisierung ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der 1. Randomisierung und dem Datum der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer in Teil 1 der Studie 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 (22-24) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt.</p> <p>1. Datenschnitt: 19.06.2018</p>
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 4-30: 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
CASSIOPEIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 (22-24) 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 (5) befindet sich eine Auswertung innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt für den D-VTd-Arm 5,5 % ((543-513)/543), für den VTd-Arm 5,9 % ((542-510)/542). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor (74). 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* 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist 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 4-31: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR					
CASSIOPEIA	D-VTd	513/513 (100,0 %)	1,02 [1,02; 1,05]	1,14 [1,01; 1,29] p=0,0387	0,0218
	VTd	510/510 (100,0 %)	1,05 [1,02; 1,05]		
Analyse-Population: ITT-Population					
CASSIOPEIA	D-VTd	513/543 (94,5 %)	1,05 [1,02; 1,05]	1,11 [0,98; 1,26] p=0,0895	0,0619
	VTd	510/542 (94,1 %)	1,05 [NA; NA]		

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
<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 ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TEFTTR02_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</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 513 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 510 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 1,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,14 [1,01; 1,29]; p=0,0387).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der ITT-Population im Behandlungsarm 513 Ereignisse (94,5 %) und im Kontrollarm 510 Ereignisse (94,1 %). 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 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,98; 1,26]; p=0,0895).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen ab der 1. Randomisierung* für die Population mit bewertbarem Ansprechen und für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen ab der 1. Randomisierung* 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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

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 4-32: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<p>Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens in Teil I der Studie 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 (22-24) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt.</p> <p>1. Datenschnitt: 19.06.2018</p>
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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung 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
CASSIOPEIA	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) 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 ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt für den D-VTd-Arm 5,5 % ((543-513)/543), für den VTd-Arm 5,9 % ((542-510)/542). 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* 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 aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
CASSIOPEIA	D-VTd	29/513 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,26; 0,62] p<0,0001	<0,0001
	VTd	67/510 (13,1%)	NA [29,80; NA]		

a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR.
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 ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TEFDOR01D_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung* in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR im Behandlungsarm 29 Ereignisse (5,7 %) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (13,1 %). 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=0,40 [0,26; 0,62]; $p < 0,0001$).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den 1. Datenschnitt befindet sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Dauer des Ansprechens ab der 1. Randomisierung* 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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

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 4-35: Operationalisierung von Morbidität –MRD-Negativitätsrate (nach Konsolidierung)

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<p>Die MRD-Negativitätsrate zu einem gegebenen Zeitpunkt ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die zu dem gegebenen Zeitpunkt keine minimale Resterkrankung (negativer MRD-Status) aufweisen. Als Schwellenwerte werden 10^{-4} und 10^{-5} Zellen festgelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung: Der Messzeitpunkt ist Tag 100 nach ASCT. Für Studienteilnehmer mit fehlender Beurteilung des MRD-Status zu Tag 100 nach ASCT wird die Beurteilung des MRD-Status von Zyklus 4 Tag 28 vorgetragen. Zu Analyse Zwecken werden diejenigen Studienteilnehmer in der ITT-Population ohne MRD-Beurteilung als MRD-positiv eingestuft. <p>Die MRD-Beurteilung wird unter Verwendung der Next Generation-Durchflusszytometrie (Next Generation Flow Cytometry, NGF) basierend auf Knochenmark-Aspiraten für alle Studienteilnehmer in der Induktions- / Konsolidierungsphase durchgeführt. NGF verwendet</p>

Studie	Operationalisierung
	den Euroflow-Assay und wird für die Analyse des MRD-Status nach Konsolidierung priorisiert. Der Euroflow-Assay hat eine Sensitivität von 1 Krebszelle auf Basis von ≥ 100.000 Leukozyten ($<10^{-5}$) oder mehr. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 19.06.2018
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGF: Next Generation-Durchflusszytometrie (Next Generation Flow Cytometry).	

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 – *MRD-Negativitätsrate* (nach Konsolidierung) 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
CASSIOPEIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *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 4-37: Ergebnisse für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* (nach Konsolidierung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASSIOPEIA	D-VDT	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<i>Schwellenwert 10⁻⁴</i>	412/543 (75,9 %)	327/542 (60,3 %)	2,05 [1,58; 2,65] p<0,0001	1,26 [1,16; 1,37] p<0,0001	15,50 % [10,00 %; 21,00 %] p<0,0001
<i>Schwellenwert 10⁻⁵</i>	346/543 (63,7 %)	236/542 (43,5 %)	2,27 [1,78; 2,90] p<0,0001	1,46 [1,30; 1,64] p<0,0001	20,20 % [14,30 %; 26,00 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.
Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 13, Tabelle TBMKMRD02P_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴)* im Behandlungsarm 412 Ereignisse (75,9 %) und im Kontrollarm 327 Ereignisse (60,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,05 [1,58; 2,65]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,26 [1,16; 1,37]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,50 % [10,00 %; 21,00 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵)* im Behandlungsarm 346 Ereignisse (63,7%) und im Kontrollarm 236 Ereignisse (43,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,27 [1,78; 2,90]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,46 [1,30; 1,64]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=20,20 % [14,30 %; 26,00 %]; 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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

4.3.1.3.1.6 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 4-38: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<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 aktuellen Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester 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 28 Tagen vor der 1. Randomisierung (zu Baseline) • in Zyklus 4 an Tag 28 • an Tag 100 nach ASCT <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 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 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 einen Datenschnitt dargestellt:</p>

Studie	Operationalisierung
	1. Datenschnitt: 19.06.2018
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); 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 4-39: 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
CASSIOPEIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 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 verzerrenden 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* 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 in der Tabelle 4-40 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 den jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Tabelle 4-40 dargestellt.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie CASSIOPEIA, 1. Datenschnitt

CASSIOPEIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VTd		VTd		D-VTd		VTd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
		543		542		543		542
	Patienten mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert				Patienten mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
	452 (83,2 %)		446 (82,3 %)		452 (83,2 %)		446 (82,3 %)	
	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	543	503 (92,6 %)	542	506 (93,4 %)	543	503 (92,6 %)	542	506 (93,4 %)
Zyklus 4 Tag 28	513	422 (82,3 %)	509	400 (78,6 %)	543	422 (77,7 %)	538	400 (74,3 %)
Tag 100 nach ASCT	460	410 (89,1 %)	438	383 (87,4 %)	540	410 (75,9 %)	536	383 (71,5 %)
<p>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.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TPROEQ01_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

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 % (92,6 % im D-VTd-Arm, 93,4 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT nahe bei 90 %.

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. Auch für diese Population ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (92,6 % im D-VTd-Arm, 93,4 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 %.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 452 Studienteilnehmer (83,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 446 Studienteilnehmer (82,3 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensurierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist 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 4-41: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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 7								
CASSIOPEIA	235/543 (43,3%)	8,97 [8,77; 9,17]	220/542 (40,6 %)	9,00 [8,74; 9,33]	1,12 [0,88; 1,43] p=0,4066	1,06 [0,93; 1,23] p=0,3726	2,70 % [-3,20 %; 8,50 %] p=0,3719	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5661
Verbesserung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	234/543 (43,1 %)	8,97 [8,77; 9,17]	217/542 (40,0 %)	9,04 [8,80; 9,43]	1,14 [0,89; 1,45] p=0,3391	1,07 [0,94; 1,24] p=0,3089	3,00 % [-2,80 %; 8,80 %] p=0,3081	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4778
Verschlechterung ≥ MCID 7								
CASSIOPEIA	153/543 (28,2 %)	10,35 [9,96; NA]	152/542 (28,0 %)	10,41 [9,66; NA]	1,00 [0,77; 1,31] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,21] p=0,9856	0,00 % [-5,30 %; 5,40 %] p=0,9856	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4824
Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	150/543 (27,6 %)	10,35 [10,35; NA]	148/542 (27,3 %)	10,71 [9,66; NA]	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9882	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9336	0,20 % [-5,10 %; 5,50 %] p=0,9336	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5452

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

EQ-5D VAS	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 und den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 235 Ereignisse (43,3 %) und im Kontrollarm 220 Ereignisse (40,6 %). 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 8,97 Monate im Behandlungsarm und 9,00 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,87; 1,28]; p=0,5661).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 234 Ereignisse (43,1 %) und im Kontrollarm 217 Ereignisse (40,0 %). 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 8,97 Monate im Behandlungsarm und 9,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,89; 1,30]; p=0,4778).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 153 Ereignisse (28,2 %) und im Kontrollarm 152 Ereignisse (28,0 %). 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 10,35 Monate im Behandlungsarm und 10,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,73; 1,16]; p=0,4824).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 150 Ereignisse (27,6 %) und im Kontrollarm 148 Ereignisse (27,3 %). 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 10,35 Monate im Behandlungsarm und 10,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,74; 1,17]; p=0,5452).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq MCID 7 und \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. 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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

4.3.1.3.1.7 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 4-42: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<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 (54) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine 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 28 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • in Zyklus 4 an Tag 28 • an Tag 100 nach ASCT <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 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 bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert.</p>

Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:

1. Datenschnitt: 19.06.2018

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); 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).

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CASSIOPEIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 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 verzerrenden 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* 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 in der Tabelle 4-44 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 Studienteilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie CASSIOPEIA, 1. Datenschnitt

CASSIOPEIA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VTd		VTd		D-VTd		VTd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	543		542		543		542	
	Patienten mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert				463 (85,3 %)		452 (83,4 %)	
					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	543	511 (94,1 %)	542	510 (94,1 %)	543	511 (94,1 %)	542	510 (94,1 %)
Zyklus 4 Tag 28	513	431 (84,0 %)	509	405 (79,6 %)	543	431 (79,4 %)	538	405 (75,3 %)
Tag 100 nach ASCT	460	414 (90,0 %)	438	386 (88,1 %)	540	414 (76,7 %)	536	386 (72,0 %)

CASSIOPEIA				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ITT-Population	
	D-VTd	VTd	D-VTd	VTd
<p>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.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TPROQLQ01_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</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 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT bei bzw. nahe bei 90 %.

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. Auch für diese Population ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 %.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 463 Studienteilnehmer (85,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 452 Studienteilnehmer (83,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten der PRO-Endpunkte in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist 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 4-45: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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 ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	296/543 (54,5 %)	4,76 [4,04; 8,64]	276/542 (50,9 %)	8,25 [4,21; 8,77]	1,15 [0,90; 1,46] p=0,2949	1,07 [0,95; 1,19] p=0,2678	3,30 % [-2,60 %; 9,30 %] p=0,2669	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4349
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	227/543 (41,8 %)	9,17 [8,97; 9,40]	212/542 (39,1 %)	9,27 [9,00; 9,49]	1,11 [0,87; 1,42] p=0,4416	1,06 [0,92; 1,23] p=0,4054	2,40 % [-3,30 %; 8,20 %] p=0,4049	1,09 [0,90; 1,32] p=0,3817
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	80/543 (14,7 %)	NA [NA; NA]	89/542 (16,4 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,62; 1,21] p=0,4394	0,89 [0,67; 1,17] p=0,3912	-1,90 % [-6,10 %; 2,40 %] p=0,3897	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2136
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	99/543 (18,2 %)	10,94 [10,35; NA]	118/542 (21,8 %)	NA [10,51; NA]	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1403	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1209	-3,70 % [-8,40 %; 1,00 %] p=0,1209	0,81 [0,61; 1,06] p=0,1176
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	192/543 (35,4 %)	9,53 [9,23; 10,25]	213/542 (39,3 %)	9,13 [8,87; 9,72]	0,84 [0,66; 1,07] p=0,1858	0,90 [0,77; 1,05] p=0,1660	-4,10 % [-9,80 %; 1,70 %] p=0,1650	0,84 [0,69; 1,03] p=0,0969

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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>								
CASSIOPEIA	158/543 (29,1 %)	10,94 [10,22; NA]	154/542 (28,4 %)	10,41 [10,05; 24,48]	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8734	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8205	0,60 % [-4,70 %; 6,00 %] p=0,8203	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8470
<i>Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	122/543 (22,5 %)	10,58 [10,35; NA]	100/542 (18,5 %)	NA [10,38; NA]	1,27 [0,95; 1,72] p=0,1266	1,21 [0,96; 1,53] p=0,1091	3,90 % [-0,90 %; 8,70 %] p=0,1092	1,26 [0,96; 1,65] p=0,0952
<i>Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	64/543 (11,8 %)	NA [NA; NA]	76/542 (14,0 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,57; 1,17] p=0,3011	0,84 [0,61; 1,14] p=0,2607	-2,30 % [-6,20 %; 1,70 %] p=0,2592	0,78 [0,56; 1,09] p=0,1393
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	60/543 (11,0 %)	NA [NA; NA]	54/542 (10,0 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,76; 1,65] p=0,6470	1,10 [0,78; 1,56] p=0,5773	1,00 % [-2,60 %; 4,70 %] p=0,5764	1,05 [0,72; 1,52] p=0,8015

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 296 Ereignisse (54,5 %) und im Kontrollarm 276 Ereignisse (50,9 %). 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 4,76 Monate im Behandlungsarm und 8,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,90; 1,27]; p=0,4349).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 227 Ereignisse (41,8 %) und im Kontrollarm 212 Ereignisse (39,1 %). 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 9,17 Monate im Behandlungsarm und 9,27 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,90; 1,32]; p=0,3817).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 80 Ereignisse (14,7 %) und im Kontrollarm 89 Ereignisse (16,4 %). 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=0,82 [0,60; 1,12]; p=0,2136).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 99 Ereignisse (18,2 %) und im Kontrollarm 118 Ereignisse (21,8 %). 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 10,94 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,61; 1,06]; p=0,1176).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung* $\geq MCID 10$ im Behandlungsarm 192 Ereignisse (35,4 %) und im Kontrollarm 213 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 9,53 Monate im Behandlungsarm und 9,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,69; 1,03]; p=0,0969).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 158 Ereignisse (29,1 %) und im Kontrollarm 154 Ereignisse (28,4 %). 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 10,94 Monate im Behandlungsarm und 10,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,78; 1,23]; p=0,8470).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 122 Ereignisse (22,5 %) und im Kontrollarm 100 Ereignisse (18,5 %). 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 10,58 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,96; 1,65]; p=0,0952).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (11,8 %) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (14,0 %). 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=0,78 [0,56; 1,09]; p=0,1393).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (11,0 %) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (10,0 %). 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=1,05 [0,72; 1,52]; p=0,8015).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. 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 4-46: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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 Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	114/543 (21,0 %)	12,03 [12,03; NA]	138/542 (25,5 %)	NA [9,69; NA]	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0984	0,83 [0,67; 1,03] p=0,0848	-4,40 % [-9,40 %; 0,60 %] p=0,0843	0,74 [0,57; 0,95] p=0,0183
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	220/543 (40,5 %)	9,23 [8,80; 9,56]	228/542 (42,1 %)	8,87 [8,08; 9,59]	0,94 [0,74; 1,20] p=0,6597	0,96 [0,84; 1,11] p=0,6154	-1,50 % [-7,30 %; 4,30 %] p=0,6150	0,86 [0,71; 1,04] p=0,1267
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	80/543 (14,7 %)	NA [NA; NA]	81/542 (14,9 %)	19,35 [10,71; NA]	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9837	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9155	-0,20 % [-4,40 %; 4,00 %] p=0,9152	0,96 [0,70; 1,31] p=0,7818
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	181/543 (33,3 %)	10,35 [9,40; 12,03]	194/542 (35,8 %)	9,69 [9,07; 10,15]	0,90 [0,70; 1,15] p=0,4300	0,93 [0,79; 1,10] p=0,3937	-2,50 % [-8,10 %; 3,20 %] p=0,3935	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1257
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	120/543 (22,1 %)	13,18 [10,35; 13,18]	132/542 (24,4 %)	10,81 [10,09; NA]	0,88 [0,67; 1,17] p=0,4222	0,91 [0,73; 1,13] p=0,3821	-2,20 % [-7,30 %; 2,80 %] p=0,3820	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2503

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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>								
CASSIOPEIA	69/543 (12,7 %)	NA [NA; NA]	59/542 (10,9 %)	NA [19,35; NA]	1,18 [0,81; 1,71] p=0,4358	1,16 [0,84; 1,60] p=0,3822	1,70 % [-2,10 %; 5,50 %] p=0,3832	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4077
<i>Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	207/543 (38,1 %)	9,53 [9,04; 10,28]	216/542 (39,9 %)	9,23 [8,64; 9,59]	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6386	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5947	-1,60 % [-7,40 %; 4,20 %] p=0,5943	0,88 [0,73; 1,07] p=0,2155
<i>Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	82/543 (15,1 %)	10,71 [10,45; NA]	66/542 (12,2 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,91; 1,82] p=0,1866	1,24 [0,92; 1,68] p=0,1591	2,90 % [-1,10 %; 7,00 %] p=0,1591	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3445
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	91/543 (16,8 %)	13,18 [10,71; 13,18]	96/542 (17,7 %)	25,56 [10,58; 25,56]	0,93 [0,68; 1,28] p=0,7273	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6679	-1,00 % [-5,50 %; 3,50 %] p=0,6675	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5901

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 114 Ereignisse (21,0 %) und im Kontrollarm 138 Ereignisse (25,5 %). 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 12,03 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,74 [0,57; 0,95]; p=0,0183).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 220 Ereignisse (40,5 %) und im Kontrollarm 228 Ereignisse (42,1 %). 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 9,23 Monate im Behandlungsarm und 8,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,71; 1,04]; p=0,1267).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 80 Ereignisse (14,7 %) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (14,9 %). 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 im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 19,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,70; 1,31]; p=0,7818).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 181 Ereignisse (33,3 %) und im Kontrollarm 194 Ereignisse (35,8 %). 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 10,35 Monate im Behandlungsarm und 9,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,69; 1,05]; p=0,1257).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 120 Ereignisse (22,1 %) und im Kontrollarm 132 Ereignisse (24,4 %). 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 13,18 Monate im Behandlungsarm und 10,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,67; 1,11]; p=0,2503).

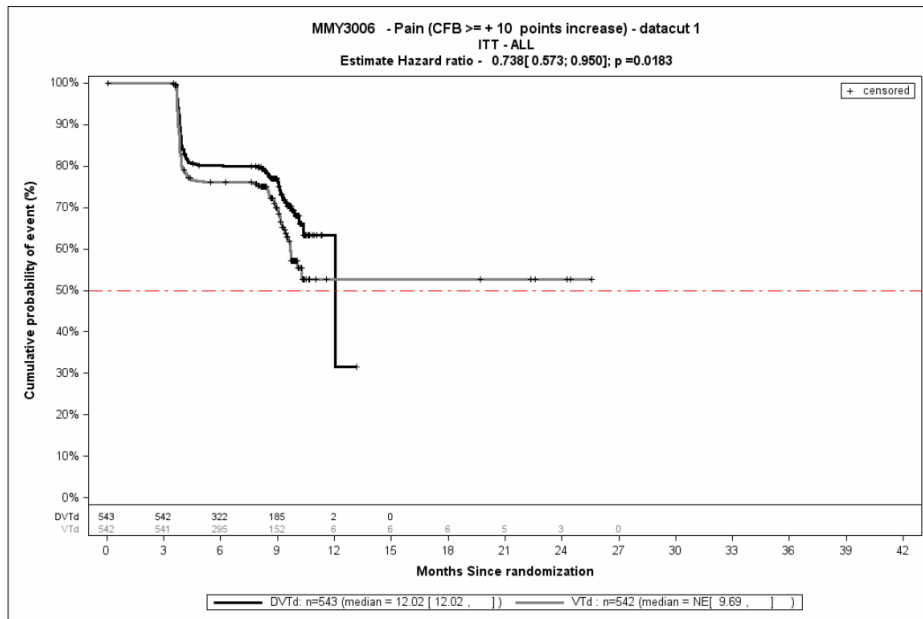
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 69 Ereignisse (12,7 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (10,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede 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=1,16 [0,81; 1,66]; p=0,4077).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 207 Ereignisse (38,1 %) und im Kontrollarm 216 Ereignisse (39,9 %). 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 9,53 Monate im Behandlungsarm und 9,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,73; 1,07]; p=0,2155).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 82 Ereignisse (15,1 %) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (12,2 %). 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 10,71 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,84; 1,63]; p=0,3445).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 91 Ereignisse (16,8 %) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (17,7 %). 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 13,18 Monate im Behandlungsarm und 25,56 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,69; 1,24]; p=0,5901).

Die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung* \geq MCID 10 für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt ist in Abbildung 4-12 dargestellt. Alle anderen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* \geq MCID 10 für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist. Eine Ausnahme bildet der Endpunkt.



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

4.3.1.3.1.8 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 4-47: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<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 (54) 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 28 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • in Zyklus 4 an Tag 28 • an Tag 100 nach ASCT <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 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 bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 im EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 19.06.2018</p>

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); 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).	

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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *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
CASSIOPEIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 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 verzerrenden Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 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 in Tabelle 4-44 unter dem Endpunkt Morbidität – *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 Studienteilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Tabelle 4-44 unter dem Endpunkt Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 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 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT bei bzw. nahe bei 90 %.

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. Auch für diese Population ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 %.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 463 Studienteilnehmer (85,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 452 Studienteilnehmer (83,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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 4-49: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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>Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	207/543 (38,1 %)	9,36 [9,13; 9,63]	194/542 (35,8 %)	9,49 [9,17; 10,05]	1,10 [0,86; 1,41] p=0,4944	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4554	2,20 % [-3,50 %; 7,90 %] p=0,4555	1,06 [0,86; 1,30] p=0,5869
<i>Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	184/543 (33,9 %)	9,89 [9,36; 10,35]	182/542 (33,6 %)	9,59 [9,20; 9,96]	1,00 [0,78; 1,29] p=1,0000	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9793	0,10 % [-5,50 %; 5,70 %] p=0,9793	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8253
<i>Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	245/543 (45,1 %)	9,00 [8,77; 9,17]	238/542 (43,9 %)	8,97 [8,61; 9,13]	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7983	1,02 [0,90; 1,17] p=0,7513	1,00 % [-4,90 %; 6,80 %] p=0,7515	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9189
<i>Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	225/543 (41,4 %)	9,23 [9,00; 9,46]	223/542 (41,1 %)	9,04 [8,80; 9,27]	1,01 [0,79; 1,28] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9561	0,20 % [-5,70 %; 6,00 %] p=0,9560	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5085
<i>Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10</i>								
CASSIOPEIA	116/543 (21,4 %)	NA [10,35; NA]	103/542 (19,0 %)	10,51 [10,28; NA]	1,15 [0,85; 1,55] p=0,4068	1,12 [0,88; 1,41] p=0,3654	2,20 % [-2,60 %; 7,00 %] p=0,3649	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4118

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

EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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								
CASSIOPEIA	170/543 (31,3 %)	9,99 [9,63; 10,35]	160/542 (29,5 %)	10,25 [9,82; 10,41]	1,08 [0,83; 1,40] p=0,6180	1,05 [0,88; 1,26] p=0,5721	1,60 % [-3,90 %; 7,00 %] p=0,5711	1,03 [0,82; 1,28] p=0,8044
<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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 207 Ereignisse (38,1 %) und im Kontrollarm 194 Ereignisse (35,8 %). 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 9,36 Monate im Behandlungsarm und 9,49 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,86; 1,30]; p=0,5869).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 184 Ereignisse (33,9 %) und im Kontrollarm 182 Ereignisse (33,6 %). 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 9,89 Monate im Behandlungsarm und 9,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,79; 1,21]; p=0,8253).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 245 Ereignisse (45,1 %) und im Kontrollarm 238 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 9,00 Monate im Behandlungsarm und 8,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,84; 1,21]; p=0,9189).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 225 Ereignisse (41,4 %) und im Kontrollarm 223 Ereignisse (41,1 %). 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 9,23 Monate im Behandlungsarm und 9,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,78; 1,14]; p=0,5085).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 116 Ereignisse (21,4 %) und im Kontrollarm 103 Ereignisse (19,0 %). 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 10,51 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,85; 1,47]; p=0,4118).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 170 Ereignisse (31,3 %) und im Kontrollarm 160 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 beträgt 9,99 Monate im Behandlungsarm und 10,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,82; 1,28]; p=0,8044).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. 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 4-50: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	120/543 (22,1 %)	13,18 [11,07; 13,18]	139/542 (25,6 %)	NA [10,05; NA]	0,83 [0,63; 1,09] p=0,2037	0,86 [0,70; 1,07] p=0,1797	-3,50 % [-8,50 %; 1,60 %] p=0,1802	0,77 [0,60; 0,99] p=0,0427
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	143/543 (26,3 %)	13,18 [10,35; 13,18]	142/542 (26,2 %)	10,41 [10,05; 25,56]	1,01 [0,77; 1,32] p=1,0000	1,01 [0,82; 1,23] p=0,9516	0,20 % [-5,10 %; 5,40 %] p=0,9519	0,96 [0,75; 1,21] p=0,7071
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	152/543 (28,0 %)	13,18 [10,15; 13,18]	164/542 (30,3 %)	10,28 [9,59; NA]	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4513	0,93 [0,77; 1,11] p=0,4121	-2,30 % [-7,60 %; 3,10 %] p=0,4122	0,83 [0,67; 1,05] p=0,1163
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	92/543 (16,9 %)	10,94 [10,64; 13,18]	97/542 (17,9 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,68; 1,28] p=0,7235	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6641	-1,00 % [-5,50 %; 3,50 %] p=0,6630	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3479
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
CASSIOPEIA	210/543 (38,7 %)	9,30 [9,04; 9,66]	220/542 (40,6 %)	9,13 [8,87; 9,66]	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5627	0,95 [0,82; 1,10] p=0,5219	-1,90 % [-7,70 %; 3,90 %] p=0,5210	0,93 [0,76; 1,12] p=0,4355

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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								
CASSIOPEIA	183/543 (33,7 %)	10,12 [9,40; 13,18]	200/542 (36,9 %)	9,43 [9,00; 9,76]	0,87 [0,68; 1,12] p=0,3232	0,92 [0,78; 1,08] p=0,2932	-3,00 % [-8,70 %; 2,60 %] p=0,2919	0,84 [0,69; 1,03] p=0,0995
<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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 120 Ereignisse (22,1 %) und im Kontrollarm 139 Ereignisse (25,6 %). 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 13,18 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,77 [0,60; 0,99]; p=0,0427).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 143 Ereignisse (26,3 %) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (26,2 %). 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 13,18 Monate im Behandlungsarm und 10,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,75; 1,21]; p=0,7071).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 152 Ereignisse (28,0 %) und im Kontrollarm 164 Ereignisse (30,3 %). 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 13,18 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; 1,05]; p=0,1163).

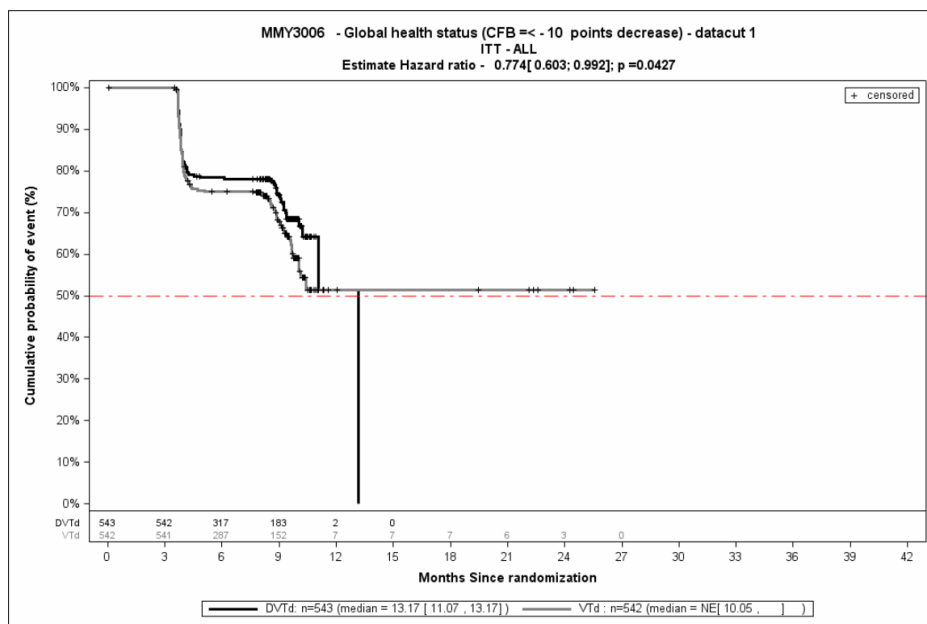
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (16,9 %) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (17,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,94 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,65; 1,16]; p=0,3479).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 210 Ereignisse (38,7 %) und im Kontrollarm 220 Ereignisse (40,6 %). 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 9,30 Monate im Behandlungsarm und 9,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,76; 1,12]; p=0,4355).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 183 Ereignisse (33,7 %) und im Kontrollarm 200 Ereignisse (36,9 %). 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 10,12 Monate im Behandlungsarm und 9,43 Monate im

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,69; 1,03]; p=0,0995).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den 1. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-13. Alle anderen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie CASSIOPEIA für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Verschlechterung \geq MCID 10* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist. .



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, 1. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

4.3.1.3.1.9 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 4-51: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
CASSIOPEIA	<p>Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE,) sind definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliches unerwünschte Ereignis mit Datum und Uhrzeit des Inkrafttretens ab der ersten Verabreichung der Wirkstoffkomponente bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Wirkstoffkomponente oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie oder bis zum Tag vor der 2. Randomisierung, je nachdem was zuerst eintritt oder • jegliches unerwünschte Ereignis das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses in Zusammenhang mit einer Wirkstoffkomponente steht <p>Unerwünschte Ereignisse die nach der 2. Randomisierung aber innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung der letzten Wirkstoffkomponente der Induktionstherapie, ASCT oder der Konsolidierungstherapie auftreten, zählen nicht als unerwünschte Ereignisse zu Teil 1 der Studie gehörig und werden nur als Aufzählung zusammengefasst.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse werden 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).</p> <p>Auf der Ebene der SOC und / oder der PT wird die Häufigkeit eines Unerwünschten Ereignis eines Studienteilnehmers einmal gezählt, auch wenn mehrere Ereignisse aufgezeichnet werden.</p> <p>Die Unerwünschten Ereignisse werden für die gesamte aus Induktionstherapie, ASCT und Konsolidierungstherapie bestehende Therapiezeit in Abhängigkeit vom Behandlungsarm dargestellt.</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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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"> • Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (im folgenden Infusionsreaktionen genannt) (nur für den D-VTd-Arm) • Infektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) ○ Infektionen durch opportunistische Erreger (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Neutropenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Thrombozytopenie (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Blutungen (als SMQ mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) • Periphere Neuropathie NEC (als HLT) • Tumorlysesyndrom (als SMQ) • Interferenz mit Blutkompatibilitätstest (basierend auf der in Anhang 4-H spezifizierten PT-Aggregation) • Hypertonie (PT) • Sekundärmalignome (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 (116). 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 einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 19.06.2018</p>
	<p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; eCRF: 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 Abfragen (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</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 4-52: 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
CASSIOPEIA						
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
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 CASSIOPEIA 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 ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Behandlungsarm mit Daratumumab 1,3 % ((543-536)/543), für den VTd-Arm 0,7 % ((542-538)/542). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *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. Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungsdauer oder Nachbeobachtungsdauer und der Zeitpunkt des Auftretens sowie die Schwere der unerwünschten Ereignisse einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben.

Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden UE* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden.

Sonstige verzerrenden Aspekte können bei dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die medianen Behandlungszeiten bzw. die medianen Nachbeobachtungszeiten der Sicherheitsendpunkte sind in beiden Armen etwa gleich lang (D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 9,86 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 9,73 Monate). Auch haben zum 1. Datenschnitt gemäß dem Studiendesign bereits alle Patienten den Teil 1 der Studie abgeschlossen. Zudem haben sowohl im D-VTd-Arm als auch im VTd-Arm bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche UE* erfahren (D-VTd-Arm: 99,8 %, VTd-Arm: 99,6 %). Auch *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im D-VTd-Arm 80,6 % und im VTd-Arm 76,0 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-53). Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Für *UE, 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.

Bei dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* kann somit eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Endpunkte *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und für die Endpunkte *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *Schwerwiegende UE* ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Gesamtrate der *Unerwünschten Ereignisse* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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. Datenschnitt dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1). Darauffolgend werden die *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt gezeigt (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2). Anschließend werden die *UE von besonderem Interesse* präsentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3).

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamt – RCTTabelle 4-53: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	535/536 (99,8 %)	536/538 (99,6 %)	1,95 [0,17; 21,66] p=1,0000	1,00 [1,00; 1,01] p=0,5832	0,20 % [-0,50 %; 0,80 %] p=0,5813
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	432/536 (80,6 %)	409/538 (76,0 %)	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0808	1,06 [1,00; 1,13] p=0,0690	4,60 % [-0,30 %; 9,50 %] p=0,0679
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	251/536 (46,8 %)	255/538 (47,4 %)	0,98 [0,77; 1,25] p=0,9404	0,99 [0,87; 1,13] p=0,8920	-0,40 % [-6,40 %; 5,60 %] p=0,8918
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	40/536 (7,5 %)	45/538 (8,4 %)	0,88 [0,56; 1,37] p=0,6378	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5585	-1,00 % [-4,20 %; 2,20 %] p=0,5586

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 20 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) im Behandlungsarm 535 Ereignisse (99,8 %) und im Kontrollarm 536 Ereignisse (99,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) im Behandlungsarm 432 Ereignisse (80,6 %) und im Kontrollarm 409 Ereignisse (76,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) im Behandlungsarm 251 Ereignisse (46,8 %) und im Kontrollarm 255 Ereignisse (47,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) im Behandlungsarm 40 Ereignisse (7,5 %) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (8,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

4.3.1.3.1.9.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT**Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) 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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Gesamtrate	535/536 (99,8 %)	536/538 (99,6 %)	1,95 [0,17; 21,66] p=1,0000	1,00 [1,00; 1,01] p=0,5832	0,20 % [-0,50 %; 0,80 %] p=0,5813
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	437/536 (81,5 %)	456/538 (84,8 %)	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1805	0,96 [0,91; 1,01] p=0,1556	-3,20 % [-7,70 %; 1,20 %] p=0,1544
Periphere sensorische Neuropathie	314/536 (58,6 %)	340/538 (63,2 %)	0,82 [0,64; 1,04] p=0,1216	0,93 [0,84; 1,02] p=0,1074	-4,80 % [-10,60 %; 1,00 %] p=0,1066
Parästhesie	118/536 (22,0 %)	108/538 (20,1 %)	1,14 [0,85; 1,54] p=0,4179	1,11 [0,88; 1,39] p=0,3759	2,20 % [-2,60 %; 7,00 %] p=0,3753
Tremor	71/536 (13,2 %)	58/538 (10,8 %)	1,27 [0,87; 1,83] p=0,2498	1,23 [0,89; 1,71] p=0,2135	2,50 % [-1,40 %; 6,30 %] p=0,2123
Geschmacksstörung	49/536 (9,1 %)	34/538 (6,3 %)	1,46 [0,93; 2,30] p=0,1201	1,42 [0,94; 2,16] p=0,0957	2,70 % [-0,50 %; 5,90 %] p=0,0973

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

Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Kopfschmerz	42/536 (7,8 %)	43/538 (8,0 %)	0,97 [0,62; 1,52] p=0,9930	0,97 [0,65; 1,46] p=0,9031	-0,20 % [-3,40 %; 3,00 %] p=0,9029
Schwindelgefühl	34/536 (6,3 %)	32/538 (5,9 %)	1,03 [0,61; 1,74] p=1,0000	1,03 [0,66; 1,60] p=0,9114	0,20 % [-2,60 %; 2,90 %] p=0,9118
Neuralgie	18/536 (3,4 %)	21/538 (3,9 %)	0,86 [0,45; 1,64] p=0,7710	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6491	-0,50 % [-2,70 %; 1,70 %] p=0,6476
Periphere Neuropathie	13/536 (2,4 %)	12/538 (2,2 %)	1,10 [0,50; 2,43] p=0,9795	1,09 [0,50; 2,38] p=0,8198	0,20 % [-1,60 %; 2,00 %] p=0,8197
Hyperästhesie	12/536 (2,2 %)	3/538 (0,6 %)	4,04 [1,13; 14,45] p=0,0358	3,98 [1,12; 14,11] p=0,0205	1,70 % [0,30 %; 3,10 %] p=0,0198
Hypästhesie	12/536 (2,2 %)	16/538 (3,0 %)	0,73 [0,34; 1,57] p=0,5431	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4233	-0,80 % [-2,70 %; 1,10 %] p=0,4210
Synkope	11/536 (2,1 %)	6/538 (1,1 %)	1,87 [0,69; 5,08] p=0,3216	1,85 [0,69; 4,98] p=0,2168	0,90 % [-0,50 %; 2,40 %] p=0,2150
Dysästhesie	10/536 (1,9 %)	11/538 (2,0 %)	0,92 [0,39; 2,18] p=1,0000	0,92 [0,40; 2,14] p=0,8442	-0,20 % [-1,80 %; 1,50 %] p=0,8439
Somnolenz	10/536 (1,9 %)	13/538 (2,4 %)	0,76 [0,33; 1,75] p=0,6693	0,77 [0,34; 1,74] p=0,5226	-0,60 % [-2,30 %; 1,20 %] p=0,5234

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Aufmerksamkeitsstörungen	8/536 (1,5 %)	12/538 (2,2 %)	0,66 [0,27; 1,62] p=0,4930	0,66 [0,27; 1,62] p=0,3616	-0,80 % [-2,40 %; 0,90 %] p=0,3614
Ischialgie	7/536 (1,3 %)	14/538 (2,6 %)	0,51 [0,20; 1,28] p=0,2168	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1463	-1,20 % [-2,90 %; 0,40 %] p=0,1446
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	431/536 (80,4 %)	416/538 (77,3 %)	1,21 [0,90; 1,62] p=0,2418	1,04 [0,98; 1,11] p=0,2132	3,10 % [-1,80 %; 8,00 %] p=0,2133
Obstipation	272/536 (50,7 %)	262/538 (48,7 %)	1,09 [0,85; 1,38] p=0,5385	1,04 [0,92; 1,18] p=0,4990	2,10 % [-3,90 %; 8,00 %] p=0,4983
Übelkeit	162/536 (30,2 %)	130/538 (24,2 %)	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0347	1,24 [1,02; 1,51] p=0,0294	5,90 % [0,60 %; 11,20 %] p=0,0292
Diarrhö	103/536 (19,2 %)	89/538 (16,5 %)	1,20 [0,87; 1,64] p=0,2981	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2628	2,60 % [-2,00 %; 7,20 %] p=0,2625
Erbrechen	87/536 (16,2 %)	52/538 (9,7 %)	1,79 [1,25; 2,58] p=0,0018	1,68 [1,21; 2,32] p=0,0014	6,60 % [2,50 %; 10,60 %] p=0,0014
Stomatitis	86/536 (16,0 %)	104/538 (19,3 %)	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1873	0,83 [0,64; 1,08] p=0,1622	-3,30 % [-7,80 %; 1,30 %] p=0,1625

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Abdominalschmerz	36/536 (6,7 %)	22/538 (4,1 %)	1,68 [0,97; 2,89] p=0,0835	1,63 [0,97; 2,74] p=0,0629	2,60 % [-0,10 %; 5,30 %] p=0,0611
Schmerzen Oberbauch	32/536 (6,0 %)	29/538 (5,4 %)	1,10 [0,66; 1,85] p=0,8154	1,10 [0,67; 1,79] p=0,7148	0,50 % [-2,30 %; 3,30 %] p=0,7143
Mundtrockenheit	27/536 (5,0 %)	20/538 (3,7 %)	1,37 [0,76; 2,47] p=0,3700	1,35 [0,77; 2,37] p=0,2959	1,30 % [-1,10 %; 3,80 %] p=0,2952
Dyspepsie	18/536 (3,4 %)	18/538 (3,3 %)	0,97 [0,50; 1,90] p=1,0000	0,98 [0,51; 1,87] p=0,9410	-0,10 % [-2,20 %; 2,10 %] p=0,9411
Mundulzeration	16/536 (3,0 %)	17/538 (3,2 %)	0,96 [0,48; 1,91] p=1,0000	0,96 [0,49; 1,87] p=0,8994	-0,10 % [-2,20 %; 1,90 %] p=0,8996
Hämorrhoiden	14/536 (2,6 %)	15/538 (2,8 %)	0,95 [0,45; 1,99] p=1,0000	0,95 [0,46; 1,96] p=0,8916	-0,10 % [-2,10 %; 1,80 %] p=0,8914
Bauch aufgetrieben	13/536 (2,4 %)	10/538 (1,9 %)	1,27 [0,56; 2,90] p=0,7150	1,27 [0,57; 2,84] p=0,5635	0,50 % [-1,20 %; 2,30 %] p=0,5676
Gastroösophageale Refluxerkrankung	7/536 (1,3 %)	15/538 (2,8 %)	0,47 [0,19; 1,16] p=0,1373	0,48 [0,20; 1,15] p=0,0903	-1,50 % [-3,20 %; 0,20 %] p=0,0912

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	414/536 (77,2 %)	398/538 (74,0 %)	1,18 [0,89; 1,56] p=0,2691	1,04 [0,97; 1,11] p=0,2396	3,10 % [-2,10 %; 8,20 %] p=0,2403
Asthenie	171/536 (31,9 %)	155/538 (28,8 %)	1,20 [0,91; 1,56] p=0,2224	1,12 [0,94; 1,34] p=0,1976	3,50 % [-1,80 %; 8,80 %] p=0,1970
Ödem peripher	162/536 (30,2 %)	148/538 (27,5 %)	1,13 [0,87; 1,48] p=0,3923	1,09 [0,91; 1,32] p=0,3563	2,60 % [-2,90 %; 8,00 %] p=0,3548
Fieber	140/536 (26,1 %)	114/538 (21,2 %)	1,32 [0,99; 1,75] p=0,0657	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0561	5,00 % [-0,10 %; 10,00 %] p=0,0557
Ermüdung	70/536 (13,1 %)	86/538 (16,0 %)	0,70 [0,48; 1,03] p=0,0858	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0701	-3,50 % [-7,30 %; 0,30 %] p=0,0692
Schüttelfrost	47/536 (8,8 %)	22/538 (4,1 %)	2,24 [1,33; 3,78] p=0,0026	2,13 [1,31; 3,47] p=0,0019	4,70 % [1,70 %; 7,60 %] p=0,0018
Unwohlsein	36/536 (6,7 %)	24/538 (4,5 %)	1,51 [0,88; 2,61] p=0,1712	1,45 [0,89; 2,36] p=0,1331	2,10 % [-0,60 %; 4,70 %] p=0,1328
Grippeähnliche Erkrankung	33/536 (6,2 %)	29/538 (5,4 %)	1,13 [0,67; 1,89] p=0,7415	1,12 [0,69; 1,80] p=0,6441	0,70 % [-2,10 %; 3,40 %] p=0,6442

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Erythem an der Injektionsstelle	32/536 (6,0 %)	28/538 (5,2 %)	1,16 [0,69; 1,94] p=0,6823	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5874	0,80 % [-2,00 %; 3,50 %] p=0,5884
Brustkorbschmerz	16/536 (3,0 %)	22/538 (4,1 %)	0,72 [0,37; 1,40] p=0,4219	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3327	-1,10 % [-3,30 %; 1,10 %] p=0,3303
Brustkorbbeschwerden	12/536 (2,2 %)	1/538 (0,2 %)	12,36 [1,60; 95,54] p=0,0032	12,08 [1,58; 92,50] p=0,0021	2,10 % [0,80 %; 3,40 %] p=0,0020
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10/536 (1,9 %)	5/538 (0,9 %)	2,07 [0,70; 6,08] p=0,2715	2,05 [0,71; 5,92] p=0,1742	1,00 % [-0,40 %; 2,40 %] p=0,1766
Gesichtsödem	8/536 (1,5 %)	11/538 (2,0 %)	0,69 [0,28; 1,70] p=0,5505	0,69 [0,28; 1,67] p=0,4070	-0,70 % [-2,30 %; 0,90 %] p=0,4135
Ausschlag an der Injektionsstelle	7/536 (1,3 %)	11/538 (2,0 %)	0,60 [0,23; 1,59] p=0,4311	0,61 [0,23; 1,59] p=0,3046	-0,80 % [-2,30 %; 0,70 %] p=0,3009
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	351/536 (65,5 %)	306/538 (56,9 %)	1,43 [1,12; 1,83] p=0,0056	1,15 [1,04; 1,26] p=0,0047	8,40 % [2,60 %; 14,20 %] p=0,0044
Bronchitis	102/536 (19,0 %)	66/538 (12,3 %)	1,73 [1,23; 2,44] p=0,0019	1,57 [1,19; 2,09] p=0,0015	7,00 % [2,70 %; 11,30 %] p=0,0014

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Nasopharyngitis	34/536 (6,3 %)	19/538 (3,5 %)	1,88 [1,06; 3,35] p=0,0404	1,82 [1,05; 3,15] p=0,0291	2,90 % [0,30 %; 5,50 %] p=0,0292
Pneumonie	33/536 (6,2 %)	23/538 (4,3 %)	1,48 [0,85; 2,56] p=0,2105	1,44 [0,86; 2,42] p=0,1651	1,90 % [-0,80 %; 4,50 %] p=0,1634
Infektion der oberen Atemwege	33/536 (6,2 %)	18/538 (3,3 %)	1,88 [1,02; 3,44] p=0,0559	1,76 [1,02; 3,04] p=0,0405	2,60 % [0,10 %; 5,00 %] p=0,0389
Rhinitis	32/536 (6,0 %)	16/538 (3,0 %)	2,11 [1,14; 3,90] p=0,0219	2,03 [1,13; 3,65] p=0,0153	3,10 % [0,60 %; 5,50 %] p=0,0151
Virale Infektion der oberen Atemwege	26/536 (4,9 %)	14/538 (2,6 %)	1,84 [0,95; 3,56] p=0,0894	1,80 [0,96; 3,38] p=0,0640	2,10 % [-0,10 %; 4,40 %] p=0,0644
Herpes zoster	20/536 (3,7 %)	17/538 (3,2 %)	1,16 [0,60; 2,24] p=0,7794	1,16 [0,62; 2,16] p=0,6537	0,50 % [-1,70 %; 2,70 %] p=0,6555
Sinusitis	19/536 (3,5 %)	16/538 (3,0 %)	1,19 [0,60; 2,35] p=0,7423	1,18 [0,61; 2,28] p=0,6160	0,50 % [-1,60 %; 2,70 %] p=0,6150
Konjunktivitis	18/536 (3,4 %)	14/538 (2,6 %)	1,30 [0,64; 2,65] p=0,5846	1,29 [0,65; 2,57] p=0,4673	0,80 % [-1,30 %; 2,80 %] p=0,4658
Harnwegsinfektion	17/536 (3,2 %)	20/538 (3,7 %)	0,83 [0,43; 1,60] p=0,6979	0,83 [0,44; 1,58] p=0,5784	-0,60 % [-2,80 %; 1,60 %] p=0,5778

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Lungeninfektion	16/536 (3,0 %)	7/538 (1,3 %)	2,33 [0,96; 5,70] p=0,0861	2,30 [0,95; 5,55] p=0,0555	1,70 % [0,00 %; 3,40 %] p=0,0556
Gastroenteritis	15/536 (2,8 %)	5/538 (0,9 %)	3,12 [1,13; 8,64] p=0,0346	3,06 [1,13; 8,28] p=0,0208	1,90 % [0,30 %; 3,50 %] p=0,0210
Sepsis	15/536 (2,8 %)	15/538 (2,8 %)	1,00 [0,48; 2,07] p=1,0000	1,00 [0,50; 2,02] p=0,9946	0,00 % [-2,00 %; 2,00 %] p=0,9946
Hordeolum	14/536 (2,6 %)	19/538 (3,5 %)	0,72 [0,35; 1,46] p=0,4602	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3594	-1,00 % [-3,00 %; 1,10 %] p=0,3549
Grippe	13/536 (2,4 %)	8/538 (1,5 %)	1,69 [0,69; 4,12] p=0,3499	1,67 [0,69; 4,01] p=0,2480	1,00 % [-0,70 %; 2,60 %] p=0,2467
Pharyngitis	12/536 (2,2 %)	6/538 (1,1 %)	2,04 [0,76; 5,49] p=0,2263	2,02 [0,77; 5,31] p=0,1485	1,10 % [-0,40 %; 2,70 %] p=0,1480
Follikulitis	10/536 (1,9 %)	6/538 (1,1 %)	1,76 [0,64; 4,90] p=0,3961	1,75 [0,64; 4,77] p=0,2708	0,80 % [-0,60 %; 2,30 %] p=0,2714
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	303/536 (56,5 %)	253/538 (47,0 %)	1,49 [1,16; 1,90] p=0,0018	1,20 [1,07; 1,35] p=0,0015	9,60 % [3,70 %; 15,40 %] p=0,0014

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Neutropenie	157/536 (29,3 %)	89/538 (16,5 %)	2,16 [1,60; 2,91] p<0,0001	1,79 [1,43; 2,26] p<0,0001	13,00 % [8,10 %; 17,90 %] p<0,0001
Thrombozytopenie	109/536 (20,3 %)	73/538 (13,6 %)	1,66 [1,20; 2,30] p=0,0030	1,51 [1,16; 1,97] p=0,0024	6,90 % [2,50 %; 11,30 %] p=0,0023
Lymphopenie	99/536 (18,5 %)	67/538 (12,5 %)	1,63 [1,16; 2,29] p=0,0059	1,50 [1,13; 2,00] p=0,0047	6,20 % [1,90 %; 10,50 %] p=0,0044
Anämie	73/536 (13,6 %)	81/538 (15,1 %)	0,89 [0,63; 1,25] p=0,5632	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5057	-1,40 % [-5,60 %; 2,80 %] p=0,5050
Febrile Neutropenie	37/536 (6,9 %)	28/538 (5,2 %)	1,33 [0,81; 2,21] p=0,3168	1,31 [0,82; 2,10] p=0,2591	1,60 % [-1,20 %; 4,50 %] p=0,2612
Leukopenie	27/536 (5,0 %)	15/538 (2,8 %)	1,86 [0,98; 3,54] p=0,0758	1,82 [0,98; 3,38] p=0,0541	2,30 % [0,00 %; 4,60 %] p=0,0542
Febrile Knochenmarksuplasie	9/536 (1,7 %)	17/538 (3,2 %)	0,53 [0,23; 1,19] p=0,1701	0,53 [0,24; 1,19] p=0,1173	-1,50 % [-3,30 %; 0,40 %] p=0,1165
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	259/536 (48,3 %)	185/538 (34,4 %)	1,78 [1,40; 2,28] p<0,0001	1,41 [1,22; 1,63] p<0,0001	14,00 % [8,10 %; 19,80 %] p<0,0001

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Husten	90/536 (16,8 %)	49/538 (9,1 %)	2,00 [1,38; 2,90] p=0,0002	1,84 [1,33; 2,56] p=0,0002	7,70 % [3,70 %; 11,70 %] p=0,0002
Dyspnoe	77/536 (14,4 %)	66/538 (12,3 %)	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3454	1,17 [0,87; 1,58] p=0,3012	2,10 % [-1,90 %; 6,20 %] p=0,3041
Rhinorrhoe	45/536 (8,4 %)	25/538 (4,6 %)	1,91 [1,15; 3,19] p=0,0161	1,81 [1,13; 2,89] p=0,0118	3,80 % [0,80 %; 6,70 %] p=0,0115
Belastungsdyspnoe	28/536 (5,2 %)	26/538 (4,8 %)	1,07 [0,62; 1,85] p=0,9023	1,07 [0,64; 1,80] p=0,7928	0,40 % [-2,30 %; 3,00 %] p=0,7944
Lungenerkrankung	16/536 (3,0 %)	9/538 (1,7 %)	1,84 [0,81; 4,19] p=0,2051	1,81 [0,81; 4,04] p=0,1424	1,40 % [-0,50 %; 3,20 %] p=0,1430
Lungenembolie	15/536 (2,8 %)	23/538 (4,3 %)	0,64 [0,33; 1,24] p=0,2403	0,65 [0,34; 1,23] p=0,1808	-1,50 % [-3,70 %; 0,70 %] p=0,1804
Schmerzen im Oropharynx	14/536 (2,6 %)	13/538 (2,4 %)	1,07 [0,50; 2,31] p=1,0000	1,07 [0,51; 2,25] p=0,8598	0,20 % [-1,70 %; 2,00 %] p=0,8596
Schluckauf	11/536 (2,1 %)	14/538 (2,6 %)	0,78 [0,35; 1,72] p=0,6715	0,78 [0,36; 1,71] p=0,5306	-0,60 % [-2,40 %; 1,20 %] p=0,5302
Allergische Rhinitis	10/536 (1,9 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [0,70 %; 3,10 %] p=0,0013

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	255/536 (47,6 %)	222/538 (41,3 %)	1,30 [1,02; 1,66] p=0,0402	1,15 [1,01; 1,32] p=0,0347	6,40 % [0,50 %; 12,30 %] p=0,0344
Ausschlag	86/536 (16,0 %)	67/538 (12,5 %)	1,34 [0,95; 1,90] p=0,1182	1,28 [0,95; 1,71] p=0,0991	3,50 % [-0,60 %; 7,60 %] p=0,0975
Erythem	61/536 (11,4 %)	47/538 (8,7 %)	1,36 [0,91; 2,04] p=0,1589	1,32 [0,92; 1,89] p=0,1312	2,80 % [-0,80 %; 6,30 %] p=0,1310
Trockene Haut	27/536 (5,0 %)	31/538 (5,8 %)	0,88 [0,52; 1,49] p=0,7308	0,89 [0,54; 1,46] p=0,6314	-0,70 % [-3,40 %; 2,10 %] p=0,6328
Pruritus	25/536 (4,7 %)	17/538 (3,2 %)	1,49 [0,79; 2,79] p=0,2769	1,47 [0,80; 2,68] p=0,2135	1,50 % [-0,80 %; 3,80 %] p=0,2127
Urtikaria	22/536 (4,1 %)	15/538 (2,8 %)	1,48 [0,76; 2,89] p=0,3202	1,46 [0,77; 2,78] p=0,2456	1,30 % [-0,90 %; 3,50 %] p=0,2455
Ekzem	18/536 (3,4 %)	7/538 (1,3 %)	2,69 [1,11; 6,52] p=0,0361	2,60 [1,11; 6,13] p=0,0228	2,10 % [0,30 %; 3,90 %] p=0,0229
Hyperhidrose	13/536 (2,4 %)	12/538 (2,2 %)	1,12 [0,51; 2,50] p=0,9334	1,12 [0,52; 2,39] p=0,7738	0,30 % [-1,50 %; 2,10 %] p=0,7745

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Ausschlag makulo-papulös	13/536 (2,4 %)	12/538 (2,2 %)	1,10 [0,50; 2,44] p=0,9633	1,10 [0,51; 2,38] p=0,8042	0,20 % [-1,60 %; 2,00 %] p=0,8046
Ausschlag generalisiert	12/536 (2,2 %)	18/538 (3,3 %)	0,64 [0,30; 1,36] p=0,3309	0,66 [0,32; 1,34] p=0,2469	-1,20 % [-3,10 %; 0,80 %] p=0,2450
Toxischer Hautausschlag	4/536 (0,7 %)	11/538 (2,0 %)	0,36 [0,11; 1,14] p=0,1182	0,37 [0,12; 1,14] p=0,0704	-1,30 % [-2,70 %; 0,10 %] p=0,0685
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	245/536 (45,7 %)	252/538 (46,8 %)	0,95 [0,74; 1,20] p=0,7000	0,97 [0,85; 1,10] p=0,6551	-1,40 % [-7,30 %; 4,60 %] p=0,6554
Knochenschmerzen	70/536 (13,1 %)	82/538 (15,2 %)	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3636	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3194	-2,10 % [-6,30 %; 2,10 %] p=0,3202
Rückenschmerzen	59/536 (11,0 %)	55/538 (10,2 %)	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7851	1,07 [0,76; 1,51] p=0,7101	0,70 % [-3,00 %; 4,40 %] p=0,7094
Schmerz in einer Extremität	37/536 (6,9 %)	42/538 (7,8 %)	0,88 [0,55; 1,39] p=0,6498	0,88 [0,58; 1,35] p=0,5678	-0,90 % [-4,00 %; 2,20 %] p=0,5685
Myalgie	33/536 (6,2 %)	30/538 (5,6 %)	1,11 [0,67; 1,86] p=0,7761	1,11 [0,69; 1,79] p=0,6786	0,60 % [-2,20 %; 3,40 %] p=0,6776

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Muskelspasmen	29/536 (5,4 %)	35/538 (6,5 %)	0,82 [0,49; 1,36] p=0,5189	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4390	-1,10 % [-4,00 %; 1,70 %] p=0,4389
Arthralgie	25/536 (4,7 %)	27/538 (5,0 %)	0,92 [0,52; 1,60] p=0,8711	0,92 [0,54; 1,56] p=0,7602	-0,40 % [-3,00 %; 2,20 %] p=0,7598
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	17/536 (3,2 %)	18/538 (3,3 %)	0,96 [0,49; 1,88] p=1,0000	0,96 [0,50; 1,85] p=0,9069	-0,10 % [-2,30 %; 2,00 %] p=0,9072
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17/536 (3,2 %)	9/538 (1,7 %)	1,81 [0,81; 4,08] p=0,1963	1,80 [0,82; 3,94] p=0,1371	1,40 % [-0,50 %; 3,30 %] p=0,1404
Nackenschmerzen	11/536 (2,1 %)	9/538 (1,7 %)	1,25 [0,52; 3,02] p=0,7914	1,24 [0,52; 2,96] p=0,6241	0,40 % [-1,20 %; 2,00 %] p=0,6254
Muskuläre Schwäche	10/536 (1,9 %)	14/538 (2,6 %)	0,68 [0,30; 1,54] p=0,4636	0,69 [0,32; 1,50] p=0,3467	-0,80 % [-2,60 %; 0,90 %] p=0,3512
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	157/536 (29,3 %)	131/538 (24,3 %)	1,28 [0,98; 1,69] p=0,0808	1,20 [0,98; 1,46] p=0,0697	4,90 % [-0,40 %; 10,20 %] p=0,0693
Hypertonie	51/536 (9,5 %)	29/538 (5,4 %)	1,85 [1,16; 2,96] p=0,0113	1,77 [1,15; 2,74] p=0,0084	4,20 % [1,10 %; 7,40 %] p=0,0090

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Tiefe Beinvenenthrombose	28/536 (5,2 %)	31/538 (5,8 %)	0,90 [0,53; 1,52] p=0,7927	0,91 [0,55; 1,49] p=0,6913	-0,60 % [-3,30 %; 2,20 %] p=0,6924
Hypotonie	24/536 (4,5 %)	17/538 (3,2 %)	1,45 [0,77; 2,75] p=0,3183	1,43 [0,78; 2,64] p=0,2474	1,40 % [-0,90 %; 3,60 %] p=0,2456
Hitzewallung	14/536 (2,6 %)	9/538 (1,7 %)	1,56 [0,67; 3,64] p=0,4047	1,55 [0,68; 3,57] p=0,2963	0,90 % [-0,80 %; 2,70 %] p=0,2956
Orthostasesyndrom	14/536 (2,6 %)	10/538 (1,9 %)	1,36 [0,60; 3,12] p=0,5996	1,36 [0,60; 3,06] p=0,4632	0,70 % [-1,10 %; 2,40 %] p=0,4593
Phlebitis	10/536 (1,9 %)	7/538 (1,3 %)	1,43 [0,54; 3,77] p=0,6313	1,42 [0,55; 3,69] p=0,4679	0,60 % [-0,90 %; 2,10 %] p=0,4688
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	141/536 (26,3 %)	153/538 (28,4 %)	0,89 [0,68; 1,17] p=0,4485	0,92 [0,76; 1,12] p=0,4086	-2,20 % [-7,60 %; 3,10 %] p=0,4080
Schlaflosigkeit	61/536 (11,4 %)	78/538 (14,5 %)	0,75 [0,53; 1,08] p=0,1523	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1281	-3,10 % [-7,10 %; 0,90 %] p=0,1263
Angst	58/536 (10,8 %)	46/538 (8,6 %)	1,29 [0,86; 1,95] p=0,2596	1,26 [0,87; 1,81] p=0,2185	2,20 % [-1,30 %; 5,70 %] p=0,2182

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Depression	22/536 (4,1 %)	15/538 (2,8 %)	1,49 [0,77; 2,92] p=0,3093	1,47 [0,77; 2,80] p=0,2366	1,30 % [-0,90 %; 3,50 %] p=0,2359
Agitiertheit	11/536 (2,1 %)	11/538 (2,0 %)	1,00 [0,42; 2,37] p=1,0000	1,00 [0,44; 2,26] p=0,9987	0,00 % [-1,70 %; 1,70 %] p=0,9987
Reizbarkeit	7/536 (1,3 %)	11/538 (2,0 %)	0,63 [0,24; 1,65] p=0,4821	0,64 [0,25; 1,63] p=0,3459	-0,70 % [-2,30 %; 0,80 %] p=0,3459
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	125/536 (23,3 %)	121/538 (22,5 %)	1,04 [0,78; 1,39] p=0,8205	1,03 [0,83; 1,28] p=0,7641	0,80 % [-4,20 %; 5,80 %] p=0,7646
Appetit vermindert	39/536 (7,3 %)	36/538 (6,7 %)	1,08 [0,68; 1,74] p=0,8276	1,08 [0,70; 1,67] p=0,7354	0,50 % [-2,50 %; 3,60 %] p=0,7359
Hypokaliämie	30/536 (5,6 %)	19/538 (3,5 %)	1,64 [0,91; 2,96] p=0,1338	1,59 [0,91; 2,78] p=0,1005	2,10 % [-0,40 %; 4,60 %] p=0,0993
Diabetes mellitus	11/536 (2,1 %)	10/538 (1,9 %)	1,09 [0,46; 2,59] p=1,0000	1,09 [0,47; 2,51] p=0,8422	0,20 % [-1,50 %; 1,80 %] p=0,8426
Hyperkaliämie	10/536 (1,9 %)	11/538 (2,0 %)	0,94 [0,40; 2,24] p=1,0000	0,94 [0,40; 2,20] p=0,8899	-0,10 % [-1,80 %; 1,50 %] p=0,8897

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Hyperglykämie	7/536 (1,3 %)	12/538 (2,2 %)	0,57 [0,22; 1,45] p=0,3321	0,57 [0,23; 1,44] p=0,2297	-1,00 % [-2,60 %; 0,60 %] p=0,2310
Hyponatriämie	6/536 (1,1 %)	12/538 (2,2 %)	0,44 [0,16; 1,25] p=0,1791	0,47 [0,18; 1,22] p=0,1136	-1,20 % [-2,70 %; 0,30 %] p=0,1124
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	99/536 (18,5 %)	83/538 (15,4 %)	1,22 [0,89; 1,69] p=0,2578	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2252	2,80 % [-1,70 %; 7,20 %] p=0,2234
Sehen verschwommen	25/536 (4,7 %)	31/538 (5,8 %)	0,78 [0,45; 1,34] p=0,4436	0,79 [0,48; 1,31] p=0,3656	-1,20 % [-3,90 %; 1,40 %] p=0,3676
Trockenes Auge	13/536 (2,4 %)	11/538 (2,0 %)	1,14 [0,50; 2,60] p=0,9203	1,14 [0,51; 2,54] p=0,7569	0,30 % [-1,50 %; 2,00 %] p=0,7550
Chalazion	12/536 (2,2 %)	16/538 (3,0 %)	0,75 [0,35; 1,60] p=0,5796	0,76 [0,36; 1,58] p=0,4554	-0,70 % [-2,60 %; 1,20 %] p=0,4542
Untersuchungen					
Gesamte SOC	80/536 (14,9 %)	78/538 (14,5 %)	1,03 [0,73; 1,44] p=0,9385	1,02 [0,77; 1,36] p=0,8702	0,40 % [-3,90 %; 4,60 %] p=0,8698
Gewicht erniedrigt	33/536 (6,2 %)	34/538 (6,3 %)	0,97 [0,59; 1,59] p=1,0000	0,97 [0,61; 1,55] p=0,9097	-0,20 % [-3,10 %; 2,70 %] p=0,9095

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Gewicht erhöht	16/536 (3,0 %)	20/538 (3,7 %)	0,80 [0,41; 1,55] p=0,6178	0,80 [0,42; 1,53] p=0,5031	-0,70 % [-2,90 %; 1,40 %] p=0,5042
Alaninaminotransferase erhöht	10/536 (1,9 %)	15/538 (2,8 %)	0,65 [0,29; 1,48] p=0,4100	0,66 [0,30; 1,46] p=0,3042	-0,90 % [-2,70 %; 0,80 %] p=0,3002
Aspartataminotransferase erhöht	5/536 (0,9 %)	11/538 (2,0 %)	0,42 [0,14; 1,25] p=0,1810	0,44 [0,15; 1,24] p=0,1127	-1,20 % [-2,60 %; 0,30 %] p=0,1089
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	66/536 (12,3 %)	64/538 (11,9 %)	1,03 [0,72; 1,49] p=0,9412	1,03 [0,74; 1,42] p=0,8671	0,30 % [-3,60 %; 4,30 %] p=0,8678
Vertigo	40/536 (7,5 %)	44/538 (8,2 %)	0,91 [0,58; 1,42] p=0,7497	0,91 [0,61; 1,38] p=0,6648	-0,70 % [-3,90 %; 2,50 %] p=0,6665
Tinnitus	15/536 (2,8 %)	21/538 (3,9 %)	0,69 [0,35; 1,35] p=0,3606	0,70 [0,37; 1,33] p=0,2785	-1,20 % [-3,40 %; 1,00 %] p=0,2795
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	58/536 (10,8 %)	54/538 (10,0 %)	1,09 [0,74; 1,61] p=0,7410	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6669	0,80 % [-2,90 %; 4,50 %] p=0,6670
Tachykardie	11/536 (2,1 %)	6/538 (1,1 %)	1,88 [0,69; 5,11] p=0,3108	1,86 [0,70; 4,94] p=0,2085	1,00 % [-0,50 %; 2,50 %] p=0,2093

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Palpitationen	10/536 (1,9 %)	10/538 (1,9 %)	0,96 [0,40; 2,33] p=1,0000	0,96 [0,41; 2,27] p=0,9341	-0,10 % [-1,70 %; 1,60 %] p=0,9345
Vorhofflimmern	5/536 (0,9 %)	11/538 (2,0 %)	0,46 [0,16; 1,32] p=0,2108	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1338	-1,10 % [-2,60 %; 0,30 %] p=0,1341
Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamte SOC	51/536 (9,5 %)	33/538 (6,1 %)	1,64 [1,04; 2,59] p=0,0434	1,57 [1,03; 2,39] p=0,0333	3,50 % [0,30 %; 6,70 %] p=0,0326
Hypogammaglobulinämie	36/536 (6,7 %)	19/538 (3,5 %)	2,02 [1,14; 3,60] p=0,0215	1,93 [1,12; 3,32] p=0,0153	3,20 % [0,60 %; 5,90 %] p=0,0148
Überempfindlichkeit	10/536 (1,9 %)	6/538 (1,1 %)	1,67 [0,60; 4,60] p=0,4557	1,66 [0,61; 4,50] p=0,3177	0,70 % [-0,70 %; 2,20 %] p=0,3185
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	46/536 (8,6 %)	49/538 (9,1 %)	0,94 [0,61; 1,43] p=0,8432	0,94 [0,64; 1,39] p=0,7602	-0,50 % [-3,90 %; 2,90 %] p=0,7594
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamte SOC	42/536 (7,8 %)	40/538 (7,4 %)	1,05 [0,67; 1,65] p=0,9146	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8241	0,40 % [-2,80 %; 3,50 %] p=0,8244

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Dysurie	11/536 (2,1 %)	6/538 (1,1 %)	1,88 [0,69; 5,11] p=0,3094	1,86 [0,70; 4,97] p=0,2074	1,00 % [-0,50 %; 2,50 %] p=0,2090
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	23/536 (4,3 %)	23/538 (4,3 %)	1,01 [0,56; 1,82] p=1,0000	1,01 [0,57; 1,77] p=0,9793	0,00 % [-2,40 %; 2,40 %] p=0,9792
Hepatozelluläre Schädigung	12/536 (2,2 %)	14/538 (2,6 %)	0,86 [0,39; 1,88] p=0,8566	0,86 [0,40; 1,84] p=0,7034	-0,40 % [-2,20 %; 1,50 %] p=0,7028
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamte SOC	17/536 (3,2 %)	23/538 (4,3 %)	0,73 [0,39; 1,40] p=0,4338	0,74 [0,40; 1,38] p=0,3447	-1,10 % [-3,30 %; 1,20 %] p=0,3430
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamte SOC	9/536 (1,7 %)	10/538 (1,9 %)	0,91 [0,36; 2,26] p=1,0000	0,91 [0,37; 2,21] p=0,8303	-0,20 % [-1,70 %; 1,40 %] p=0,8301
Endokrine Erkrankungen					
Gesamte SOC	4/536 (0,7 %)	16/538 (3,0 %)	0,24 [0,08; 0,72] p=0,0095	0,25 [0,09; 0,72] p=0,0057	-2,30 % [-3,90 %; -0,70 %] p=0,0059

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

<i>Jegliche UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Chirurgische und medizinische Eingriffe					
Gesamte SOC	4/536 (0,7 %)	11/538 (2,0 %)	0,37 [0,12; 1,16] p=0,1296	0,37 [0,12; 1,17] p=0,0779	-1,30 % [-2,70 %; 0,10 %] p=0,0758
<p>a: Analyse-Population: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 20 und Tabelle 21 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (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 Relative Risiko signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperästhesie* (RR=3,98 [1,12; 14,11]; p=0,0205).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Übelkeit* (RR=1,24 [1,02; 1,51]; p=0,0294), *Erbrechen* (RR=1,68 [1,21; 2,32]; p=0,0014).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Schüttelfrost* (RR=2,13 [1,31; 3,47]; p=0,0019), *Brustkorbbeschwerden* (RR=12,08 [1,58; 92,50]; p=0,0021).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (RR=1,15 [1,04; 1,26]; p=0,0047). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Bronchitis* (RR=1,57 [1,19; 2,09]; p=0,0015), *Nasopharyngitis* (RR=1,82 [1,05; 3,15]; p=0,0291), *Infektion der oberen Atemwege* (RR=1,76 [1,02; 3,04]; p=0,0405), *Rhinitis* (RR=2,03 [1,13; 3,65]; p=0,0153), *Gastroenteritis* (RR=3,06 [1,13; 8,28]; p=0,0208).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (RR=1,20 [1,07; 1,35]; p=0,0015). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (RR=1,79 [1,43; 2,26]; p<0,0001), *Thrombozytopenie* (RR=1,51 [1,16; 1,97]; p=0,0024), *Lymphopenie* (RR=1,50 [1,13; 2,00]; p=0,0047).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (RR=1,41 [1,22; 1,63]; p<0,0001). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (RR=1,84 [1,33; 2,56]; p=0,0002), *Rhinorrhoe* (RR=1,81 [1,13; 2,89]; p=0,0118).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (RR=1,15 [1,01; 1,32]; p=0,0347). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ekzem* (RR=2,60 [1,11; 6,13]; p=0,0228).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (RR=1,77 [1,15; 2,74]; p=0,0084).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (RR=1,57 [1,03; 2,39]; p=0,0333). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (RR=1,93 [1,12; 3,32]; p=0,0153).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Endokrine Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (RR=0,25 [0,09; 0,72]; p=0,0057).

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) 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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Gesamtrate	432/536 (80,6 %)	409/538 (76,0 %)	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0808	1,06 [1,00; 1,13] p=0,0690	4,60 % [-0,30 %; 9,50 %] p=0,0679
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	249/536 (46,5 %)	196/538 (36,4 %)	1,54 [1,20; 1,97] p=0,0007	1,28 [1,11; 1,48] p=0,0006	10,30 % [4,40 %; 16,10 %] p=0,0005
Neutropenie	148/536 (27,6 %)	79/538 (14,7 %)	2,30 [1,69; 3,13] p<0,0001	1,91 [1,50; 2,44] p<0,0001	13,20 % [8,40 %; 18,00 %] p<0,0001
Lymphopenie	91/536 (17,0 %)	52/538 (9,7 %)	1,95 [1,35; 2,81] p=0,0004	1,78 [1,29; 2,44] p=0,0003	7,50 % [3,40 %; 11,50 %] p=0,0003
Thrombozytopenie	59/536 (11,0 %)	40/538 (7,4 %)	1,58 [1,04; 2,42] p=0,0410	1,51 [1,03; 2,20] p=0,0320	3,80 % [0,30 %; 7,20 %] p=0,0322
Febrile Neutropenie	36/536 (6,7 %)	28/538 (5,2 %)	1,29 [0,78; 2,15] p=0,3808	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3147	1,50 % [-1,40 %; 4,30 %] p=0,3169
Leukopenie	18/536 (3,4 %)	13/538 (2,4 %)	1,43 [0,69; 2,94] p=0,4324	1,41 [0,70; 2,83] p=0,3330	1,00 % [-1,00 %; 3,00 %] p=0,3337

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Anämie	17/536 (3,2 %)	22/538 (4,1 %)	0,78 [0,41; 1,49] p=0,5556	0,79 [0,43; 1,46] p=0,4505	-0,90 % [-3,10 %; 1,40 %] p=0,4489
Febrile Knochenmarksaplasie	7/536 (1,3 %)	12/538 (2,2 %)	0,58 [0,23; 1,49] p=0,3639	0,59 [0,23; 1,48] p=0,2543	-0,90 % [-2,50 %; 0,70 %] p=0,2535
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	124/536 (23,1 %)	131/538 (24,3 %)	0,94 [0,71; 1,24] p=0,7091	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6566	-1,20 % [-6,30 %; 3,90 %] p=0,6560
Stomatitis	68/536 (12,7 %)	88/538 (16,4 %)	0,75 [0,53; 1,05] p=0,1093	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0917	-3,60 % [-7,80 %; 0,60 %] p=0,0917
Übelkeit	21/536 (3,9 %)	12/538 (2,2 %)	1,78 [0,87; 3,66] p=0,1544	1,76 [0,87; 3,54] p=0,1103	1,70 % [-0,40 %; 3,80 %] p=0,1097
Diarrhö	20/536 (3,7 %)	10/538 (1,9 %)	2,08 [0,95; 4,52] p=0,0912	2,00 [0,95; 4,19] p=0,0620	1,90 % [-0,10 %; 3,80 %] p=0,0608
Erbrechen	12/536 (2,2 %)	9/538 (1,7 %)	1,33 [0,56; 3,18] p=0,6745	1,33 [0,56; 3,15] p=0,5213	0,50 % [-1,10 %; 2,20 %] p=0,5198
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	118/536 (22,0 %)	105/538 (19,5 %)	1,18 [0,87; 1,58] p=0,3198	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2847	2,70 % [-2,20 %; 7,50 %] p=0,2844

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Pneumonie	16/536 (3,0 %)	12/538 (2,2 %)	1,36 [0,64; 2,91] p=0,5418	1,35 [0,64; 2,84] p=0,4224	0,80 % [-1,10 %; 2,70 %] p=0,4221
Sepsis	11/536 (2,1 %)	14/538 (2,6 %)	0,78 [0,35; 1,74] p=0,6903	0,79 [0,36; 1,71] p=0,5473	-0,60 % [-2,40 %; 1,30 %] p=0,5474
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	73/536 (13,6 %)	73/538 (13,6 %)	0,99 [0,70; 1,41] p=1,0000	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9725	-0,10 % [-4,10 %; 4,00 %] p=0,9725
Periphere sensorische Neuropathie	47/536 (8,8 %)	46/538 (8,6 %)	1,01 [0,66; 1,56] p=1,0000	1,01 [0,69; 1,49] p=0,9540	0,10 % [-3,20 %; 3,40 %] p=0,9538
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	43/536 (8,0 %)	36/538 (6,7 %)	1,22 [0,77; 1,94] p=0,4604	1,20 [0,79; 1,84] p=0,3925	1,40 % [-1,80 %; 4,50 %] p=0,3918
Lungenembolie	10/536 (1,9 %)	22/538 (4,1 %)	0,44 [0,21; 0,94] p=0,0443	0,45 [0,22; 0,94] p=0,0296	-2,30 % [-4,30 %; -0,20 %] p=0,0292
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	40/536 (7,5 %)	35/538 (6,5 %)	1,15 [0,72; 1,85] p=0,6364	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5535	0,90 % [-2,10 %; 4,00 %] p=0,5526

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	35/536 (6,5 %)	27/538 (5,0 %)	1,34 [0,80; 2,25] p=0,3222	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2625	1,60 % [-1,20 %; 4,40 %] p=0,2636
Hypertonie	22/536 (4,1 %)	12/538 (2,2 %)	1,89 [0,93; 3,86] p=0,1078	1,86 [0,93; 3,74] p=0,0756	1,90 % [-0,20 %; 4,00 %] p=0,0754
Tiefe Beinvenenthrombose	5/536 (0,9 %)	10/538 (1,9 %)	0,51 [0,17; 1,50] p=0,3219	0,52 [0,18; 1,48] p=0,2112	-0,90 % [-2,30 %; 0,50 %] p=0,2118
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	32/536 (6,0 %)	38/538 (7,1 %)	0,83 [0,51; 1,35] p=0,5214	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4444	-1,20 % [-4,10 %; 1,80 %] p=0,4429
Fieber	14/536 (2,6 %)	12/538 (2,2 %)	1,16 [0,53; 2,53] p=0,8570	1,16 [0,54; 2,47] p=0,7044	0,40 % [-1,50 %; 2,20 %] p=0,7053
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	31/536 (5,8 %)	29/538 (5,4 %)	1,08 [0,64; 1,82] p=0,8827	1,07 [0,66; 1,76] p=0,7792	0,40 % [-2,40 %; 3,10 %] p=0,7788
Rückenschmerzen	14/536 (2,6 %)	9/538 (1,7 %)	1,60 [0,69; 3,75] p=0,3756	1,59 [0,69; 3,66] p=0,2726	1,00 % [-0,80 %; 2,70 %] p=0,2714

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Knochenschmerzen	11/536 (2,1 %)	9/538 (1,7 %)	1,23 [0,51; 2,97] p=0,8224	1,22 [0,51; 2,93] p=0,6523	0,40 % [-1,30 %; 2,00 %] p=0,6531
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	17/536 (3,2 %)	16/538 (3,0 %)	1,03 [0,52; 2,07] p=1,0000	1,03 [0,53; 2,03] p=0,9251	0,10 % [-2,00 %; 2,20 %] p=0,9253
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	14/536 (2,6 %)	12/538 (2,2 %)	1,18 [0,54; 2,58] p=0,8279	1,18 [0,55; 2,52] p=0,6773	0,40 % [-1,40 %; 2,20 %] p=0,6769
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	14/536 (2,6 %)	14/538 (2,6 %)	0,99 [0,47; 2,09] p=1,0000	0,99 [0,47; 2,06] p=0,9751	0,00 % [-1,90 %; 1,90 %] p=0,9750
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	13/536 (2,4 %)	19/538 (3,5 %)	0,69 [0,34; 1,41] p=0,3934	0,70 [0,35; 1,39] p=0,3014	-1,10 % [-3,10 %; 1,00 %] p=0,3045
Untersuchungen					
Gesamte SOC	11/536 (2,1 %)	12/538 (2,2 %)	0,89 [0,39; 2,07] p=0,9627	0,90 [0,41; 2,00] p=0,7955	-0,20 % [-1,90 %; 1,50 %] p=0,7943

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

<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamte SOC	11/536 (2,1 %)	9/538 (1,7 %)	1,24 [0,51; 3,01] p=0,8007	1,24 [0,52; 2,97] p=0,6328	0,40 % [-1,20 %; 2,00 %] p=0,6330
<p>a: Analyse-Population: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (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 Relative Risiko 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 (RR=1,28 [1,11; 1,48]; p=0,0006). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (RR=1,91 [1,50; 2,44]; p<0,0001), *Lymphopenie* (RR=1,78 [1,29; 2,44]; p=0,0003), *Thrombozytopenie* (RR=1,51 [1,03; 2,20]; p=0,0320).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Lungenembolie* (RR=0,45 [0,22; 0,94]; p=0,0296).

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) 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

<i>Schwerwiegende UE</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Gesamtrate	251/536 (46,8 %)	255/538 (47,4 %)	0,98 [0,77; 1,25] p=0,9404	0,99 [0,87; 1,13] p=0,8920	-0,40 % [-6,40 %; 5,60 %] p=0,8918
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	80/536 (14,9 %)	67/538 (12,5 %)	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2527	1,21 [0,89; 1,63] p=0,2180	2,60 % [-1,50 %; 6,70 %] p=0,2166
Pneumonie	19/536 (3,5 %)	9/538 (1,7 %)	2,18 [0,97; 4,90] p=0,0799	2,12 [0,97; 4,62] p=0,0533	1,90 % [0,00 %; 3,80 %] p=0,0525
Sepsis	7/536 (1,3 %)	11/538 (2,0 %)	0,62 [0,24; 1,62] p=0,4570	0,63 [0,24; 1,60] p=0,3258	-0,80 % [-2,30 %; 0,80 %] p=0,3236
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	57/536 (10,6 %)	44/538 (8,2 %)	1,35 [0,89; 2,05] p=0,1878	1,31 [0,90; 1,89] p=0,1553	2,50 % [-1,00 %; 6,00 %] p=0,1550
Neutropenie	21/536 (3,9 %)	8/538 (1,5 %)	2,75 [1,21; 6,27] p=0,0194	2,67 [1,20; 5,97] p=0,0125	2,50 % [0,50 %; 4,40 %] p=0,0124

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

Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Febrile Neutropenie	12/536 (2,2 %)	15/538 (2,8 %)	0,79 [0,37; 1,71] p=0,6915	0,80 [0,38; 1,68] p=0,5534	-0,60 % [-2,40 %; 1,30 %] p=0,5535
Thrombozytopenie	12/536 (2,2 %)	4/538 (0,7 %)	3,06 [0,98; 9,50] p=0,0725	3,02 [0,98; 9,31] p=0,0426	1,50 % [0,10 %; 3,00 %] p=0,0424
Febrile Knochenmarksuplasie	7/536 (1,3 %)	11/538 (2,0 %)	0,64 [0,24; 1,66] p=0,4874	0,64 [0,25; 1,64] p=0,3503	-0,70 % [-2,30 %; 0,80 %] p=0,3490
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	38/536 (7,1 %)	38/538 (7,1 %)	1,01 [0,64; 1,61] p=1,0000	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9589	0,10 % [-3,00 %; 3,20 %] p=0,9589
Lungenerkrankung	11/536 (2,1 %)	6/538 (1,1 %)	1,90 [0,70; 5,16] p=0,3007	1,88 [0,70; 5,01] p=0,2010	1,00 % [-0,50 %; 2,50 %] p=0,2022
Lungenembolie	8/536 (1,5 %)	20/538 (3,7 %)	0,40 [0,17; 0,90] p=0,0332	0,40 [0,18; 0,90] p=0,0215	-2,20 % [-4,20 %; -0,30 %] p=0,0218
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	33/536 (6,2 %)	37/538 (6,9 %)	0,89 [0,55; 1,44] p=0,7165	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6261	-0,70 % [-3,70 %; 2,20 %] p=0,6260
Fieber	15/536 (2,8 %)	23/538 (4,3 %)	0,64 [0,33; 1,23] p=0,2368	0,65 [0,34; 1,22] p=0,1779	-1,50 % [-3,70 %; 0,70 %] p=0,1769

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

Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	33/536 (6,2 %)	44/538 (8,2 %)	0,73 [0,46; 1,16] p=0,2237	0,74 [0,48; 1,15] p=0,1822	-2,10 % [-5,20 %; 1,00 %] p=0,1816
Periphere sensorische Neuropathie	11/536 (2,1 %)	15/538 (2,8 %)	0,72 [0,32; 1,58] p=0,5331	0,73 [0,34; 1,55] p=0,4101	-0,80 % [-2,60 %; 1,10 %] p=0,4094
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	27/536 (5,0 %)	28/538 (5,2 %)	0,98 [0,57; 1,68] p=1,0000	0,98 [0,58; 1,64] p=0,9304	-0,10 % [-2,80 %; 2,50 %] p=0,9302
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	17/536 (3,2 %)	18/538 (3,3 %)	0,96 [0,49; 1,90] p=1,0000	0,96 [0,50; 1,85] p=0,9088	-0,10 % [-2,20 %; 2,00 %] p=0,9083
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	14/536 (2,6 %)	19/538 (3,5 %)	0,74 [0,37; 1,49] p=0,5077	0,75 [0,38; 1,47] p=0,4009	-0,90 % [-3,00 %; 1,20 %] p=0,4044
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	14/536 (2,6 %)	12/538 (2,2 %)	1,19 [0,54; 2,59] p=0,8172	1,18 [0,55; 2,54] p=0,6674	0,40 % [-1,40 %; 2,20 %] p=0,6668

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

Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	12/536 (2,2 %)	14/538 (2,6 %)	0,87 [0,40; 1,91] p=0,8848	0,87 [0,41; 1,88] p=0,7304	-0,30 % [-2,20 %; 1,50 %] p=0,7293
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	11/536 (2,1 %)	13/538 (2,4 %)	0,84 [0,37; 1,91] p=0,8415	0,85 [0,38; 1,88] p=0,6841	-0,40 % [-2,10 %; 1,40 %] p=0,6827
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamte SOC	8/536 (1,5 %)	10/538 (1,9 %)	0,82 [0,32; 2,07] p=0,8503	0,82 [0,33; 2,05] p=0,6690	-0,30 % [-1,90 %; 1,20 %] p=0,6701
<p>a: Analyse-Population: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 20 und Tabelle 25 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (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 Relative Risiko signifikant ist (p-Wert<0,05).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (RR=2,67 [1,20; 5,97]; p=0,0125), *Thrombozytopenie* (RR=3,02 [0,98; 9,31]; p=0,0426).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Lungenembolie* (RR=0,40 [0,18; 0,90]; p=0,0215).

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Gesamtrate	40/536 (7,5 %)	45/538 (8,4 %)	0,88 [0,56; 1,37] p=0,6378	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5585	-1,00 % [-4,20 %; 2,20 %] p=0,5586
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	15/536 (2,8 %)	33/538 (6,1 %)	0,42 [0,22; 0,79] p=0,0080	0,44 [0,24; 0,80] p=0,0055	-3,50 % [-5,90 %; -1,00 %] p=0,0053
Periphere sensorische Neuropathie	10/536 (1,9 %)	23/538 (4,3 %)	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0291	0,43 [0,21; 0,89] p=0,0193	-2,50 % [-4,50 %; -0,40 %] p=0,0194
Autonome Neuropathie	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 % [-0,20 %; 0,40 %] p=0,4145
Paraparese	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3166
Polyneuropathie	1/536 (0,2 %)	2/538 (0,4 %)	0,47 [0,04; 5,44] p=0,9773	0,48 [0,05; 5,10] p=0,5401	-0,20 % [-0,80 %; 0,40 %] p=0,5389
Status epilepticus	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3173

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Synkope	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,50 %] p=0,3210
Axonale Neuropathie	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3230
Neuralgie	0/536 (0,0 %)	2/538 (0,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40 % [-0,90 %; 0,10 %] p=0,1564
Periphere Neuropathie	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,2952
Parästhesie	0/536 (0,0 %)	2/538 (0,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40 % [-0,90 %; 0,10 %] p=0,1564
Periphere motorische Neuropathie	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3230
Periphere sensomotorische Neuropathie	0/536 (0,0 %)	2/538 (0,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40 % [-0,90 %; 0,10 %] p=0,1567
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	7/536 (1,3 %)	2/538 (0,4 %)	3,94 [0,78; 20,05] p=0,1551	3,80 [0,76; 18,94] p=0,0806	1,00 % [-0,10 %; 2,00 %] p=0,0779

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2/536 (0,4 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 % [-0,10 %; 0,90 %] p=0,1563
Dyspnoe	2/536 (0,4 %)	1/538 (0,2 %)	2,13 [0,20; 22,45] p=0,9345	2,13 [0,21; 21,77] p=0,5124	0,20 % [-0,40 %; 0,90 %] p=0,5223
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3166
Bronchospasmus	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,50 %] p=0,3405
Interstitielle Lungenerkrankung	1/536 (0,2 %)	1/538 (0,2 %)	1,17 [0,07; 20,81] p=1,0000	1,17 [0,06; 22,90] p=0,9175	0,00 % [-0,50 %; 0,50 %] p=0,9149
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	5/536 (0,9 %)	2/538 (0,4 %)	2,61 [0,51; 13,38] p=0,4146	2,61 [0,51; 13,26] p=0,2308	0,60 % [-0,40 %; 1,60 %] p=0,2343
Zytomegalievirus-Infektion	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3173
Medizinproduktbedingte Sepsis	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,2849
Divertikulitis	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,50 %] p=0,3210

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Intestinale Sepsis	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3166
Infektion durch Scedosporium	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3166
Peritonitis	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3230
Septischer Schock	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	3/536 (0,6 %)	2/538 (0,4 %)	1,51 [0,25; 9,14] p=0,9955	1,51 [0,25; 8,95] p=0,6497	0,20 % [-0,60 %; 1,00 %] p=0,6493
Herzstillstand	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3166
Herzinsuffizienz	1/536 (0,2 %)	1/538 (0,2 %)	1,01 [0,06; 16,22] p=1,0000	1,01 [0,06; 15,95] p=0,9966	0,00 % [-0,50 %; 0,50 %] p=0,9966
Mitralklappenprolaps	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3173
Amyloidose des Herzens	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	3/536 (0,6 %)	1/538 (0,2 %)	3,17 [0,32; 31,49] p=0,6031	3,11 [0,32; 30,06] p=0,3027	0,40 % [-0,30 %; 1,10 %] p=0,3009
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2/536 (0,4 %)	1/538 (0,2 %)	2,11 [0,18; 24,13] p=0,9730	2,08 [0,19; 22,85] p=0,5409	0,20 % [-0,40 %; 0,80 %] p=0,5391
Unwohlsein	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3173
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	3/536 (0,6 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,10 %; 1,20 %] p=0,0824
Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückt	3/536 (0,6 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,10 %; 1,20 %] p=0,0824
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	2/536 (0,4 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 % [-0,10 %; 0,90 %] p=0,1569
Hyperkalzämie	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,2849

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Hyponatriämie	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,50 %] p=0,3547
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	1/536 (0,2 %)	1/538 (0,2 %)	1,00 [0,06; 16,07] p=1,0000	1,00 [0,06; 16,10] p=0,9983	0,00 % [-0,50 %; 0,50 %] p=0,9983
Thrombozytopenie	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3173
Hämolytisches urämisches Syndrom	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	1/536 (0,2 %)	1/538 (0,2 %)	1,18 [0,08; 17,34] p=1,0000	1,18 [0,09; 16,05] p=0,9039	0,00 % [-0,50 %; 0,60 %] p=0,9070
Pankreatitis	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,2849
Kolitis ischämisch	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3230
Dickdarmperforation	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3230

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	1/536 (0,2 %)	1/538 (0,2 %)	0,93 [0,05; 16,30] p=1,0000	0,93 [0,05; 17,68] p=0,9639	0,00 % [-0,50 %; 0,50 %] p=0,9629
Hypotonie	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,50 %] p=0,3405
Phlebitis	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3230
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Muskuläre Schwäche	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamte SOC	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Adenokarzinom der Lunge	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Depression	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamte SOC	0/536 (0,0 %)	2/538 (0,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40 % [-0,90 %; 0,10 %] p=0,1549
Akute Nierenschädigung	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3171
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,60 %; 0,20 %] p=0,3128

a: Analyse-Population: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 20, Tabelle 26 und Tabelle TSFAE14_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (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 4-57 zu entnehmen.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Relative Risiko signifikant ist (p-Wert <0,05).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (RR=0,44 [0,24; 0,80]; p=0,0055). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (RR=0,43 [0,21; 0,89]; p=0,0193).

4.3.1.3.1.9.3 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 4.3.1.3.1.9.2 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 4.3.1.3.1.9.2. 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 4.3.1.3.1.9.2 unter dem entsprechenden Schweregrad mit den jeweiligen PT aufgeführt sind.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – Infusionsreaktionen (nur für den D-VTd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	190/536 (35,4 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,40 % [31,40 %; 39,50 %] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	19/536 (3,5 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50 % [1,90 %; 5,00 %] p<0,0001
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	11/536 (2,1 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00 % [0,80 %; 3,10 %] p=0,0010
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	2/536 (0,4%)	0/538 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 % [-0,10 %; 0,90 %] p=0,1664

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

UE von besonderem Interesse - <i>Infusionsreaktionen</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TSFAE06A_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (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 und das Relative Risiko sind infolgedessen nicht berechenbar.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 190 Ereignisse (35,4 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=35,40 % [31,40 %; 39,50 %]; $p < 0,0001$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 19 Ereignisse (3,5 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=3,50 % [1,90 %; 5,00 %]; $p < 0,0001$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 11 Ereignisse (2,1 %). In der Risikodifferenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=2,00 % [0,80 %; 3,10 %]; $p = 0,0010$). Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Infusionsreaktionen* zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,4 %). In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=0,40 % [-0,10 %; 0,90 %]; $p = 0,1664$).

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	351/536 (65,5 %)	306/538 (56,9 %)	1,43 [1,12; 1,83] p=0,0056	1,15 [1,04; 1,26] p=0,0047	8,40 % [2,60%; 14,20 %] p=0,0044
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	118/536 (22,0 %)	105/538 (19,5 %)	1,17 [0,87; 1,58] p=0,3198	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2847	2,70 % [-2,20 %; 7,50 %] p=0,2844
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	80/536 (14,9 %)	67/538 (12,5 %)	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2527	1,21 [0,89; 1,63] p=0,2180	2,60 % [-1,50 %; 6,70 %] p=0,2166
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	5/536 (0,9 %)	2/538 (0,4 %)	2,61 [0,51; 13,38] p=0,4146	2,61 [0,51; 13,26] p=0,2308	0,60 % [-0,40 %; 1,60 %] p=0,2343

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

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TSFAE17_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 351 Ereignisse (65,5 %) und im Kontrollarm 306 Ereignisse (56,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,43 [1,12; 1,83]; p=0,0056), das Relative Risiko (RR=1,15 [1,04; 1,26]; p=0,0047) und die Risikodifferenz (RD=8,40 % [2,60 %; 14,20 %]; p=0,0044) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 118 Ereignisse (22,0 %) und im Kontrollarm 105 Ereignisse (19,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 80 Ereignisse (14,9 %) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (12,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung) SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (0,9 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<i>Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	70/536 (13,1 %)	44/538 (8,2 %)	1,65 [1,11; 2,45] p=0,0154	1,57 [1,10; 2,23] p=0,0120	4,70 % [1,00 %; 8,40 %] p=0,0123
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	16/536 (3,0 %)	9/538 (1,7 %)	1,83 [0,80; 4,18] p=0,2143	1,80 [0,80; 4,02] p=0,1494	1,30 % [-0,50 %; 3,10 %] p=0,1483
<i>Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	9/536 (1,7 %)	5/538 (0,9 %)	1,83 [0,61; 5,49] p=0,4080	1,82 [0,61; 5,38] p=0,2724	0,80 % [-0,60 %; 2,10 %] p=0,2731
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	2/536 (0,4 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 % [-0,10 %; 0,90 %] p=0,1566

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TSFAE25A_3006 und Tabelle TSFAE25B_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (13,1 %) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (8,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,65 [1,11; 2,45]; p=0,0154), das Relative Risiko (RR=1,57 [1,10; 2,23]; p=0,0120) und die Risikodifferenz (RD=4,70 % [1,00 %; 8,40 %]; p=0,0123) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (3,0 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (1,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (1,7 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (0,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,4 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio und das Relative Risiko sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT-Aggregation *Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Neutropenie</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	187/536 (34,9 %)	132/538 (24,5 %)	1,67 [1,28; 2,19] p=0,0002	1,43 [1,19; 1,72] p=0,0001	10,50 % [5,10 %; 15,90%] p=0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	177/536 (33,0 %)	118/538 (21,9 %)	1,78 [1,36; 2,35] p<0,0001	1,52 [1,24; 1,85] p<0,0001	11,30 % [6,00 %; 16,60 %] p<0,0001
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	42/536 (7,8 %)	36/538 (6,7 %)	1,19 [0,75; 1,90] p=0,5277	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4535	1,20 % [-1,90 %; 4,30 %] p=0,4532
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	0/536 (0,0 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TSFAE21A_3006 und Tabelle TSFAE21B_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 187 Ereignisse (34,9 %) und im Kontrollarm 132 Ereignisse (24,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,67 [1,28; 2,19]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,43 [1,19; 1,72]; p=0,0001) und die Risikodifferenz (RD=10,50 % [5,10 %; 15,90 %]; p=0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 177 Ereignisse (33,0 %) und im Kontrollarm 118 Ereignisse (21,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,78 [1,36; 2,35]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,52 [1,24; 1,85]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=11,30 % [6,00 %; 16,60 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (7,8 %) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (6,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz sind infolgedessen nicht berechenbar.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT-Aggregation *Thrombozytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	109/536 (20,3 %)	73/538 (13,6 %)	1,66 [1,19; 2,30] p=0,0030	1,51 [1,15; 1,97] p=0,0024	6,90 % [2,50 %; 11,30 %] p=0,0023
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	59/536 (11,0 %)	40/538 (7,4 %)	1,58 [1,04; 2,42] p=0,0410	1,51 [1,03; 2,20] p=0,0320	3,80 % [0,30 %; 7,20 %] p=0,0322
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	12/536 (2,2 %)	4/538 (0,7 %)	3,06 [0,98; 9,50] p=0,0725	3,02 [0,98; 9,31] p=0,0426	1,50 % [0,10 %; 3,00 %] p=0,0424
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3173

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

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation <i>Thrombozytopenie</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TSFAE22A_3006 und Tabelle TSFAE22B_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (20,3 %) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (13,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,66 [1,20; 2,30]; p=0,0030), das Relative Risiko (RR=1,51 [1,16; 1,97]; p=0,0024) und die Risikodifferenz (RD=6,90 % [2,50 %; 11,30 %]; p=0,0023) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (11,0 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (7,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,58 [1,04; 2,42]; p=0,0410), das Relative Risiko (RR=1,51 [1,03; 2,20]; p=0,0320) und die Risikodifferenz (RD=3,80 % [0,30 %; 7,20 %]; p=0,0322) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (2,2 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (0,7 %). Für das Relative Risiko (RR=3,02 [0,98; 9,31]; p=0,0426) und die Risikodifferenz (RD=1,50 % [0,10 %; 3,00 %]; p=0,0424) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio und das Relative Risiko sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SMQ Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	40/536 (7,5 %)	36/538 (6,7 %)	1,12 [0,70; 1,78] p=0,7213	1,11 [0,72; 1,71] p=0,6342	0,70 % [-2,30 %; 3,80 %] p=0,6356
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	6/536 (1,1 %)	4/538 (0,7 %)	1,47 [0,42; 5,23] p=0,7737	1,47 [0,42; 5,11] p=0,5428	0,40 % [-0,80 %; 1,50 %] p=0,5444
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	5/536 (0,9 %)	6/538 (1,1 %)	0,84 [0,25; 2,78] p=1,0000	0,84 [0,26; 2,76] p=0,7761	-0,20 % [-1,40 %; 1,00 %] p=0,7755
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	0/536 (0,0 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (Standardised MedDRA Queries); UE: Unerwünschte Ereignisse; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle TSFAE23A_3006 und Tabelle TSFAE23B_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse (Blutungen)* – *Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* - SMQ *Blutungen* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (7,5 %) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (6,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse (Blutungen)* – *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* - SMQ *Blutungen* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,1 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (0,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse (Blutungen)* – *Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* - SMQ *Blutungen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (0,9 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse (Blutungen)* – *UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* - SMQ *Blutungen* im Behandlungsarm keine Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko, und die Risikodifferenz sind infolgedessen nicht berechenbar.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – *HLT Periphere Neuropathie NEC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	323/536 (60,3 %)	346/538 (64,3 %)	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1727	0,93 [0,85; 1,03] p=0,1538	-4,20 % [-10,00 %; 1,60 %] p=0,1532
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	49/536 (9,1 %)	51/538 (9,5 %)	0,94 [0,62; 1,43] p=0,8718	0,95 [0,66; 1,38] p=0,7892	-0,50 % [-3,90 %; 3,00 %] p=0,7882
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	18/536 (3,4 %)	23/538 (4,3 %)	0,76 [0,41; 1,44] p=0,4999	0,78 [0,43; 1,41] p=0,4035	-1,00 % [-3,20 %; 1,30 %] p=0,4034
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	11/536 (2,1 %)	29/538 (5,4 %)	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0044	0,38 [0,19; 0,74] p=0,0030	-3,40 % [-5,70 %; -1,20 %] p=0,0030

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

UE von besonderem Interesse - HLT <i>Periphere Neuropathie NEC</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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: Unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 28 und Tabelle TSFAE24B_3006 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 323 Ereignisse (60,3 %) und im Kontrollarm 346 Ereignisse (64,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse (Periphere Neuropathie NEC (als HLT)) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (9,1 %) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (9,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse (Periphere Neuropathie NEC (als HLT)) – Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (3,4 %) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (4,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse (Periphere Neuropathie NEC (als HLT)) – UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (2,1 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (5,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,36 [0,18; 0,72]; p=0,0044), das Relative Risiko (RR=0,38 [0,19; 0,74]; p=0,0030) und die Risikodifferenz (RD=-3,40 % [-5,70 %; -1,20 %]; p=0,0030) signifikante Unterschiede.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SMQ *Tumorlysesyndrom* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SMQ <i>Tumorlysesyndrom</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<i>Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3537
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3537
<i>Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	0/536 (0,0 %)	1/538 (0,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 % [-0,50 %; 0,20 %] p=0,3537
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)</i>					
CASSIOPEIA	0/536 (0,0 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - SMQ <i>Tumorlysesyndrom</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Française du Myélome; 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; SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (Standardised MedDRA Queries); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2 %). Das Odds Ratio und das Relative Risiko sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2 %). Das Odds Ratio, und das Relative Risiko sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,2 %). Das Odds Ratio und das Relative Risiko sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - SMQ Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz sind infolgedessen nicht berechenbar.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse* (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT *Hypertonie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT <i>Hypertonie</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	51/536 (9,5 %)	29/538 (5,4 %)	1,85 [1,16; 2,96] p=0,0113	1,77 [1,15; 2,74] p=0,0084	4,20 % [1,10 %; 7,40 %] p=0,0090
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	22/536 (4,1 %)	12/538 (2,2 %)	1,89 [0,93; 3,86] 0,1078	1,86 [0,93; 3,74] 0,0756	1,90 % [-0,20 %; 4,00 %] 0,0754
Schwerwiegende UE (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	1/536 (0,2 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 % [-0,20 %; 0,60 %] p=0,3173
UE, die zum Therapieabbruch führen (nach Induktion / ASCT / Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	0/536 (0,0 %)	0/538 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - PT <i>Hypertonie</i>	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Hypertonie* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (9,5 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (5,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,85 [1,16; 2,96]; p=0,0113), das Relative Risiko (RR=1,77 [1,15; 2,74]; p=0,0084) und die Risikodifferenz (RD=4,20 % [1,10 %; 7,40 %]; p=0,0090) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Hypertonie* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (2,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Hypertonie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,2 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio und Relative Risiko sind infolgedessen nicht berechenbar. In der Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm ebenfalls keine Ereignisse (0,0 %). Das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz sind infolgedessen nicht berechenbar.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<i>Jegliche UE</i>					
CASSIOPEIA	10/536 (1,9 %)	12/538 (2,2 %)	0,84 [0,36; 1,96] p=0,8456	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6811	-0,40 % [-2,10 %; 1,30 %] p=0,6804
<p>a: Analyse-Population: Safety-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), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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: Unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Tabelle 27 (5); Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Die UE von besonderem Interesse *Sekundärmalignome* werden anders als die anderen UE nicht bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie oder bis zum Tag vor der 2. Randomisierung, 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 (Sekundärmalignome) – Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (1,9 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (2,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Studie CASSIOPEIA werden für die folgenden *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* keine Ereignisse festgestellt:

- Interferenz mit Blutkompatibilitätstest

Daher erfolgt keine tabellarische Darstellung für diese Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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 der Studie CASSIOPEIA durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-68 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

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

Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤90 ml/min vs. >90 ml/min)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^{a)})	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Gesamtmortalität										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
PFS										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
Zeit bis zur Krankheitsprogression										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
sCR nach Konsolidierung										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
Zeit bis zum ersten Ansprechen										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
Dauer des Ansprechens										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
MRD-Negativitätsrate										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤90 ml/min vs. >90 ml/min)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^{a)})	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
EQ-5D VAS										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen										
CASSIOPEIA	•	•	•	•	•	•	• ^b	•	•	•
Verträglichkeit										
CASSIOPEIA	•	•	•	• ^b	• ^b	• ^b	•	•	• ^b	• ^b
<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: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen zu der Studie CASSIOPEIA aufgeführt (74).</p> <p>Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myéelome; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ml: Milliliter; min: Minute; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p>										

Für die Studie CASSIOPEIA werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen ist der Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.5.1 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in der Tabelle 4-68 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 1. Datenschnitt dargestellt. Dieses entspricht in der Studie CASSIOPEIA für Teil 1 dem finalen Datenschnitt. Die Subgruppenanalysen zu dem für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *PFS* und *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ergänzend dargestellten 2. Datenschnitt sind in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (74).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-69 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*, *sCR nach Konsolidierung*, *MRD-Negativitätsrate*, *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sind im Folgenden für die Studie CASSIOPEIA 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-I 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 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie CASSIOPEIA und Effektmodifikatoren

Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤ 90 ml/min vs. >90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (0 vs. ≥1)
Mortalität									
Gesamt mortalität^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,4190	0,5771	0,7305	0,2635	0,1057	0,2138	0,5508	0,8518	0,4273
Morbidität									
PFS^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,7959	0,1592	0,2748	0,3467	0,1731	0,2780	0,7038	0,9186	0,9850
Zeit bis zur Krankheitsprogression^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,9941	0,1457	0,3383	0,2997	0,2425	0,1960	0,7088	0,8695	0,8592
Zeit bis zum ersten Ansprechen^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,4655	0,1385	0,4868	0,6851	0,2155	0,8298	0,1945	0,6851	0,0154
Dauer des Ansprechens^{b, c, e}									
CASSIOPEIA	0,5344	0,2826	0,7236	0,2180	0,7350	0,5633	0,7370	0,7691	0,9217
sCR nach Konsolidierung^{a, c, f}									
CASSIOPEIA	0,0731	0,7343	0,8012	0,3048	0,0422	0,8163	0,0911	0,9357	0,8761

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤ 90 ml/min vs. >90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10^{-4})^{a, c, f}									
CASSIOPEIA	0,9322	0,6405	0,0940	0,7018	0,0227	0,2499	0,8838	0,7108	0,3256
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10^{-5})^{a, c, f}									
CASSIOPEIA	0,7986	0,4488	0,3066	0,8869	0,5058	0,3400	0,2451	0,5525	0,6959
EQ-5D VAS (Verbesserung \geq MCID 7)^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,5446	0,7689	0,0742	0,1676	0,1378	0,9112	0,7755	0,2564	0,1416
EQ-5D VAS (Verbesserung \geq MCID 10)^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,4423	0,7260	0,0919	0,1515	0,2059	0,9058	0,7368	0,2520	0,1014
EQ-5D VAS (Verschlechterung \geq MCID 7)^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,4257	0,1817	0,7327	0,4666	0,0077	0,6211	0,6912	0,5397	0,0939
EQ-5D VAS (Verschlechterung \geq MCID 10)^{a, c, e}									
CASSIOPEIA	0,4626	0,1720	0,7508	0,3658	0,0052	0,3577	0,4880	0,6843	0,0614
EORTC QLQ C30 Symptomskalen^{a, c, e}									
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10									
CASSIOPEIA	0,0337	0,1596	0,6013	0,1266	0,6542	0,8853	0,3851	0,4275	0,9923
Fatigue Verbesserung \geq MCID 10									
CASSIOPEIA	0,2945	0,9299	0,5524	0,6280	0,9993	0,8811	0,4769	0,2448	0,9703

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤ 90 ml/min vs. >90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (0 vs. ≥1)
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,6588	0,9905	0,7059	0,4287	0,3336	0,5775	0,5731	0,6368	0,7151
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,1753	0,4794	0,6595	0,0347	0,9319	0,6884	0,4017	0,5064	0,8433
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,0062	0,1408	0,9545	0,6026	0,1442	0,5585	0,0020	0,5012	0,8640
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,5275	0,8500	0,4964	0,5619	0,2977	0,9511	0,8264	0,4749	0,6944
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,9182	0,5900	0,6504	0,5943	0,1412	0,5988	0,7637	0,8988	0,5641
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,2208	0,3556	0,9864	0,5642	0,2217	0,8455	0,6976	0,9090	0,7097
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,8462	0,8714	0,0892	0,4136	0,3682	0,9621	0,8240	0,4910	0,1484
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,4857	0,8969	0,4808	0,3102	0,6778	0,4987	0,1520	0,6714	0,9239

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤ 90 ml/min vs. >90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (0 vs. ≥1)
<i>Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,6449	0,2963	0,5725	0,3141	0,9003	0,2282	0,5235	0,8049	0,7266
<i>Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,0179	0,1033	0,6753	0,4092	0,5508	0,3226	0,9450	0,7202	0,8374
<i>Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,7972	0,6449	0,9623	0,1389	0,5092	0,5473	0,4251	0,9703	0,5754
<i>Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,3691	0,9986	0,2678	0,9313	0,1152	0,7407	0,8788	0,7339	0,1713
<i>Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,8010	0,2683	0,2725	0,8652	0,5429	0,6492	0,2444	0,3232	0,4471
<i>Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,8213	0,1206	0,1527	0,0747	0,6562	0,8242	0,3035	0,6692	0,2982
<i>Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,7221	0,3013	0,8198	0,9666	0,7773	0,3295	0,4521	0,5057	0,8087
<i>Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10</i>									
CASSIOPEIA	0,3342	0,3538	0,3485	0,1337	0,6100	0,5834	0,2746	0,5354	0,0928

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤ 90 ml/min vs. >90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (0 vs. ≥1)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen^{a, c, e}									
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,6068	0,1149	0,4012	0,0996	0,9793	0,9451	0,8675	0,9301	0,4433
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,2066	0,1286	0,2593	0,4434	0,2658	0,2835	0,2214	0,4100	0,1984
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,5586	0,5956	0,4991	0,8017	0,0804	0,4673	0,4030	0,8044	0,9396
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,1029	0,4338	0,2267	0,3413	0,9582	0,2256	0,1332	0,6663	0,8823
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,4123	0,2999	0,4446	0,1122	0,4576	0,0853	0,6166	0,6687	0,9424
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,9945	0,3270	0,9771	0,6787	0,9439	0,0930	0,0327	0,6312	0,3056
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,5958	0,0113	0,5888	0,0684	0,2410	0,2522	0,6311	0,5955	0,3837

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤ 90 ml/min vs. >90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	ECOG-PS (0 vs. ≥1)
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,5562	0,0414	0,6507	0,3622	0,2396	0,3047	0,7836	0,4907	0,1240
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,9138	0,3252	0,5486	0,6949	0,5057	0,4557	0,7950	0,6235	0,0160
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,9154	0,0415	0,4325	0,1058	0,1781	0,3807	0,4217	0,8000	0,9863
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,0169	0,1894	0,908	0,9659	0,8477	0,9949	0,9991	0,7989	0,0277
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10									
CASSIOPEIA	0,4724	0,0967	0,2028	0,6448	0,2209	0,3396	0,7761	0,7510	0,2719
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR c: 1. Datenschnitt: 19.06.2018 d: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). e: Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test berichtet. f: Logistische Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test berichtet.									

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

Endpunkt	
Studie	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	
Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	
ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	
Nierenfunktion (2 Kategorien) (≤ 90 ml/min vs. >90 ml/min)	
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	
Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	
ECOG-PS (0 vs. ≥1)	
<p>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; min: Minute; ml: Milliliter; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: nicht abschätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (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.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen zu Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen

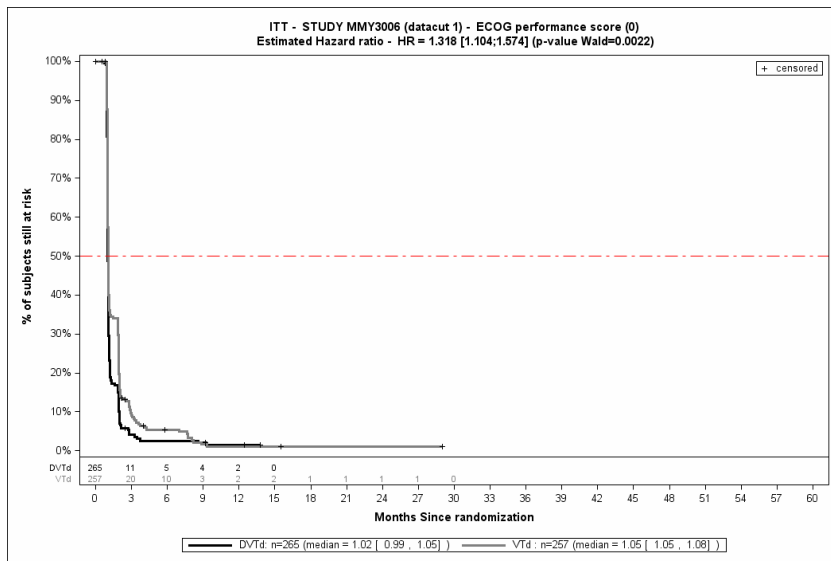
Tabelle 4-70: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen*

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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, Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	254/265 (95,8%)	1,02 [0,99; 1,05]	244/257 (94,9%)	1,05 [1,05; 1,08]	1,32 [1,10; 1,57] p=0,0022	0,0007
ECOG-PS ≥ 1	259/278 (93,2%)	1,05 [1,02; 1,05]	266/285 (93,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6687	0,6375

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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 erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>						

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0154. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [1,10; 1,57]; p=0,0022). In der Kategorie *ECOG-PS ≥1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,81; 1,14]; p=0,6687). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

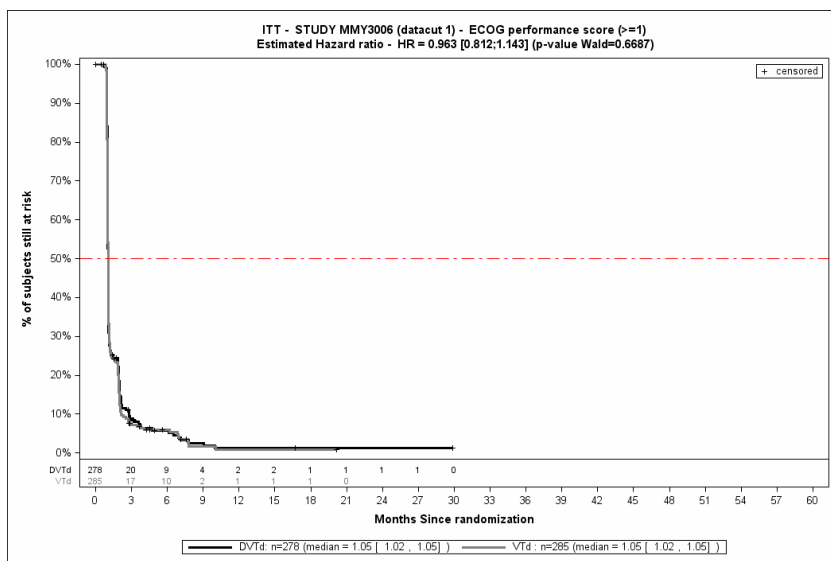
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* der Studie CASSIOPEIA für den 1. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-15.



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS 0*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS >=1*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Morbidität – sCR nach KonsolidierungTabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *sCR nach Konsolidierung*

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	20/82 (24,4 %)	24/86 (27,9 %)	0,83 [0,42; 1,66] p=0,6045	0,87 [0,52; 1,46] p=0,6051	-3,50 % [-16,80 %; 9,80 %] p=0,6036
Standardrisiko	136/460 (29,6 %)	85/454 (18,7 %)	1,82 [1,34; 2,48] p<0,0001	1,58 [1,24; 2,00] p=0,0002	10,80 % [5,30 %; 16,30 %] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *sCR nach Konsolidierung* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0422. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,83 [0,42; 1,66]; p=0,6045). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,82 [1,34; 2,48]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen zu Morbidität – MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung – ITT-Population

Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate nach Induktion (Schwellenwert 10^{-4})*

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	55/82 (67,1 %)	57/86 (66,3 %)	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9131	1,01 [0,82; 1,25] p=0,9131	0,80 % [-13,50 %; 15,10 %] p=0,9131
Standardrisiko	356/460 (77,4 %)	269/454 (59,3 %)	2,35 [1,77; 3,14] p<0,0001	1,31 [1,19; 1,43] p<0,0001	18,10 % [12,20 %; 24,10 %] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10^{-4})* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0227. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,04 [0,55; 1,97]; p=0,9131). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,35 [1,77; 3,14]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

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

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen zu Morbidität – EQ-5D VAS

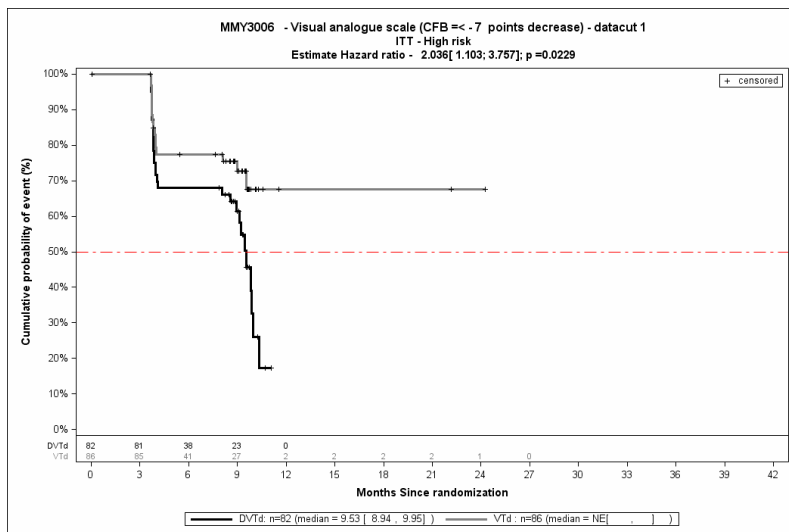
Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt EQ 5D VAS

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	30/82 (36,6 %)	9,53 [8,94; 9,96]	16/86 (18,6 %)	NA [NA; NA]	2,52 [1,25; 5,11] p=0,0100	1,97 [1,16; 3,33] p=0,0117	18,00 % [4,70 %; 31,30 %] p=0,0080	2,04 [1,10; 3,76] p=0,0229
Standardrisiko	123/460 (26,7 %)	10,81 [10,35; NA]	135/454 (29,7 %)	9,92 [9,59; NA]	0,86 [0,65; 1,15] p=0,3144	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3147	-3,00 % [-8,80 %; 2,80 %] p=0,3141	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1462
EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	30/82 (36,6 %)	9,53 [8,94; 9,96]	15/86 (17,4 %)	NA [NA; NA]	2,73 [1,33; 5,59] p=0,0059	2,10 [1,22; 3,60] p=0,0073	19,10 % [6,00 %; 32,30 %] p=0,0043	2,17 [1,16; 4,07] p=0,0150
Standardrisiko	120/460 (26,1 %)	10,81 [10,35; NA]	132/454 (29,1 %)	10,41 [9,59; NA]	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3123	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3126	-3,00 % [-8,80 %; 2,80 %] p=0,3120	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1543
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0077. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,04 [1,10; 3,76]; p=0,0229). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,65; 1,07]; p=0,1462). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0052. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,17 [1,16; 4,07]; p=0,0150). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,65; 1,07]; p=0,1543). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

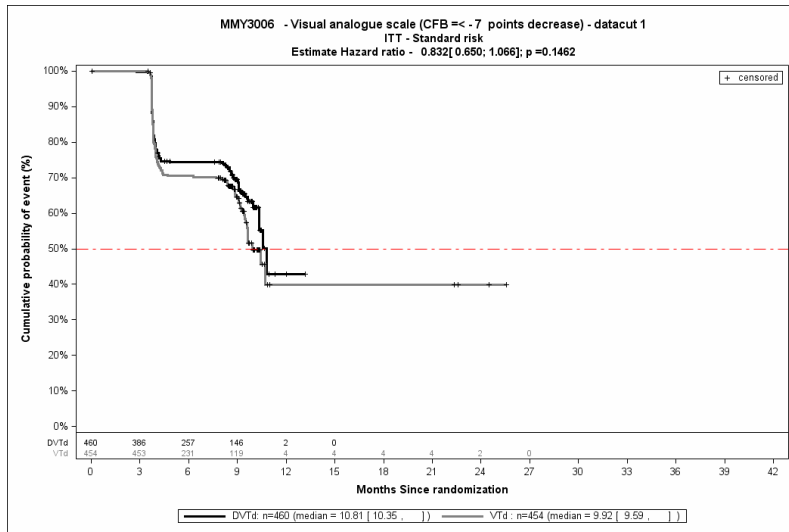
Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7* der Studie CASSIOPEIA für den 1. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-17, für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10* in Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-19.



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

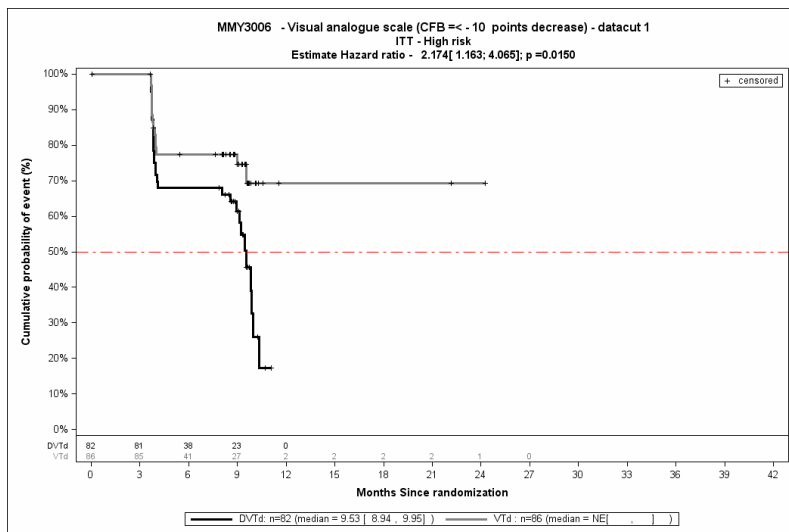
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 7*, ITT-Population, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

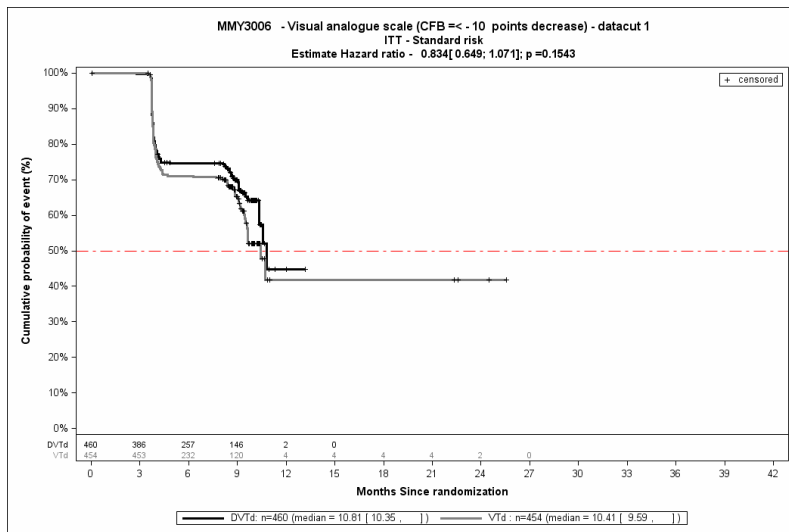
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7*, ITT-Population, Subgruppe *Zyto-genetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Zyto-genetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

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

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen zu Morbidität – EORTC QLQ-C30 SymptomskalenTabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*

Subgruppe	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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: Geschlecht								
männlich	167/316 (52,8 %)	8,28 [3,98; 8,77]	173/319 (54,2 %)	8,02 [3,98; 8,51]	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7267	0,97 [0,84; 1,13] p=0,7267	-1,40 % [-9,10 %; 6,40 %] p=0,7266	0,92 [0,73; 1,14] p=0,4258
weiblich	129/227 (56,8 %)	4,53 [3,98; 8,80]	103/223 (46,2 %)	9,04 [8,08; 9,49]	1,53 [1,06; 2,22] p=0,0242	1,23 [1,03; 1,48] p=0,0251	10,60 % [1,50 %; 19,80 %] p=0,0232	1,34 [1,03; 1,74] p=0,0304
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	34/204 (16,7 %)	10,35 [10,05; NA]	26/228 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,90; 2,69] p=0,1162	1,46 [0,91; 2,35] p=0,1169	5,30 % [-1,30 %; 11,80 %] p=0,1164	1,38 [0,83; 2,31] p=0,2158
Stadium II	40/255 (15,7 %)	10,94 [10,94; NA]	55/233 (23,6 %)	NA [9,89; NA]	0,60 [0,38; 0,95] p=0,0282	0,67 [0,46; 0,96] p=0,0289	-7,90 % [-15,00 %; -0,90 %] p=0,0276	0,57 [0,38; 0,86] p=0,0075
Stadium III	25/84 (29,8 %)	9,92 [8,64; NA]	37/81 (45,7 %)	9,04 [4,40; 10,28]	0,50 [0,27; 0,96] p=0,0359	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0383	-15,90 % [-30,50 %; -1,30 %] p=0,0327	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2729
Insomnie Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	122/316 (38,6 %)	9,20 [8,80; 10,09]	115/319 (36,1 %)	9,33 [8,87; 10,32]	1,12 [0,81; 1,54] p=0,5053	1,07 [0,88; 1,31] p=0,5055	2,60 % [-5,00 %; 10,10 %] p=0,5052	1,07 [0,82; 1,38] p=0,6320

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

Subgruppe	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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	70/227 (30,8 %)	10,25 [9,30; NA]	98/223 (43,9 %)	9,00 [8,44; 9,56]	0,57 [0,39; 0,84] p=0,0042	0,70 [0,55; 0,90] p=0,0046	-13,10 % [-22,00 %; -4,20 %] p=0,0037	0,61 [0,45; 0,84] p=0,0021
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	175/480 (36,5 %)	9,43 [9,17; 10,22]	189/500 (37,8 %)	9,40 [9,00; 10,05]	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6640	0,96 [0,82; 1,14] p=0,6640	-1,30 % [-7,40 %; 4,70 %] p=0,6838	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4951
beeinträchtigt ^e	17/63 (27,0 %)	10,25 [9,23; NA]	24/42 (57,1 %)	3,94 [3,78; 9,04]	0,28 [0,12; 0,63] p=0,0023	0,47 [0,29; 0,77] p=0,0023	-30,20 % [-48,70 %; -11,60 %] p=0,0014	0,33 [0,17; 0,63] p=0,0007

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.

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

Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

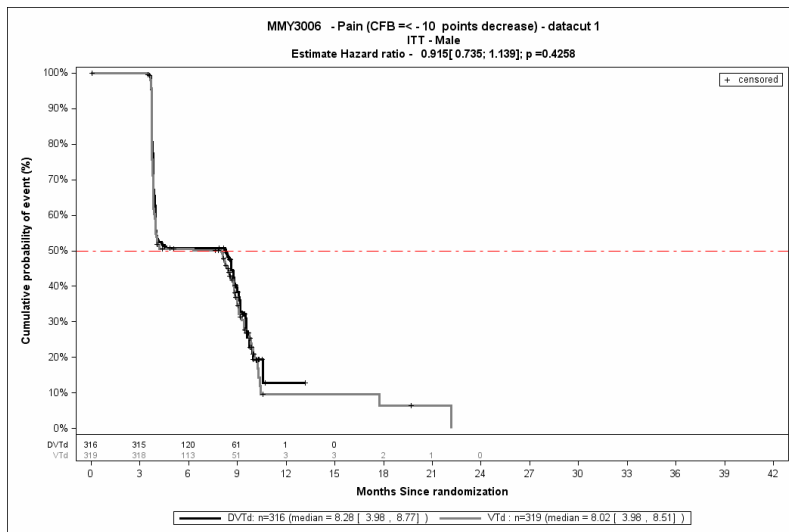
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0337. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,73; 1,14]; p=0,4258). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [1,03; 1,74]; p=0,0304). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0347. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,83; 2,31]; p=0,2158). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,38; 0,86]; p=0,0075). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,45; 1,25]; p=0,2729). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0062. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,82; 1,38]; p=0,6320). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,45; 0,84]; p=0,0021). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung* \geq MCID 10 in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0020. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,75; 1,15]; p=0,4951). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,17; 0,63]; p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

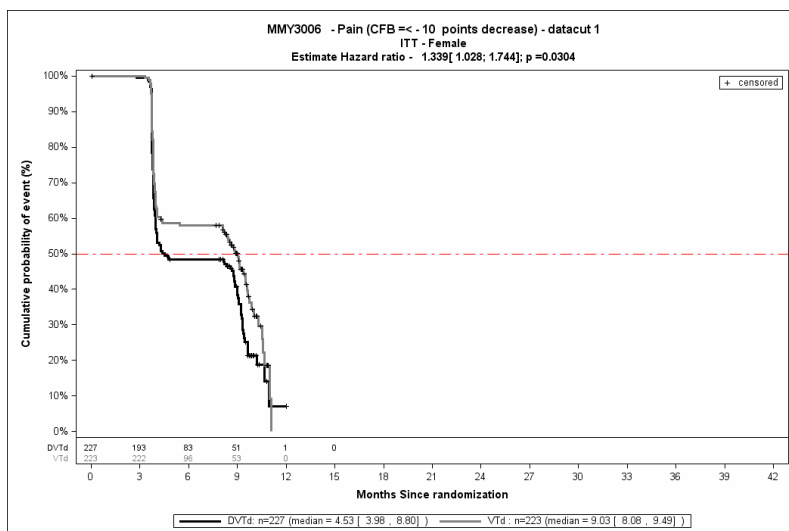
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* \geq MCID 10 der Studie CASSIOPEIA für den 1. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-20 bis Abbildung 4-28.



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

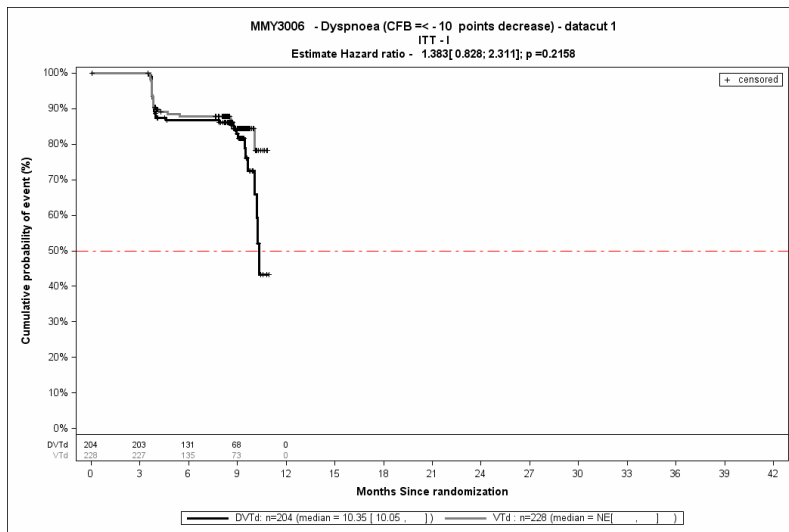
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerzverbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

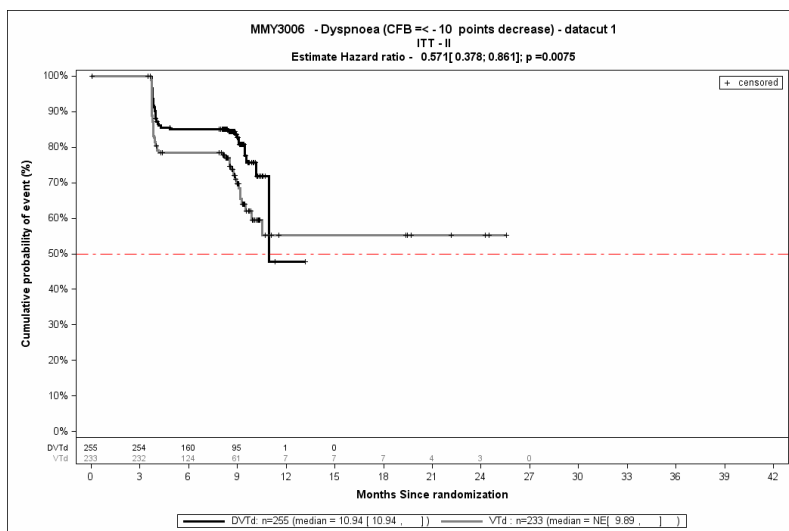
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerzverbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

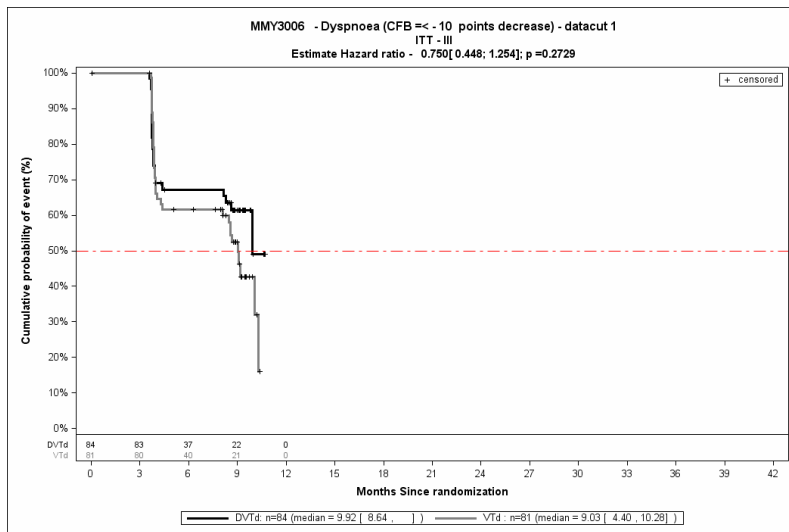
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium* Kategorie *Stadium I*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

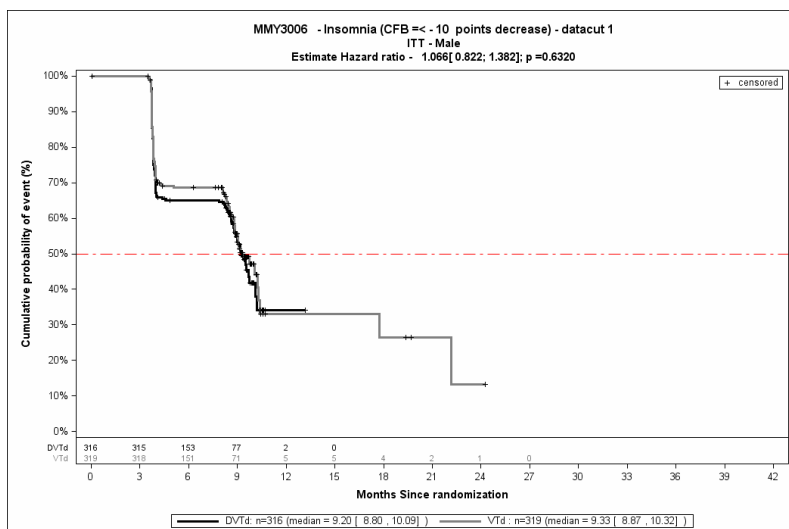
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium* Kategorie *Stadium II*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

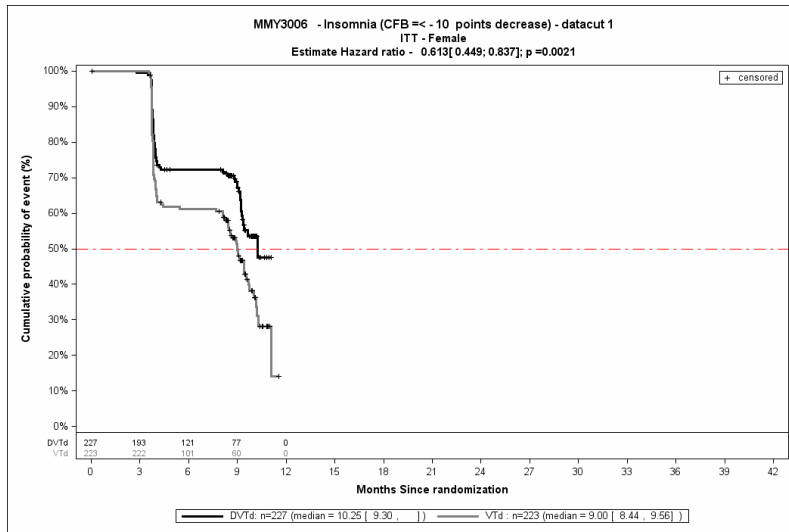
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *ISS-Stadium* Kategorie *Stadium III*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

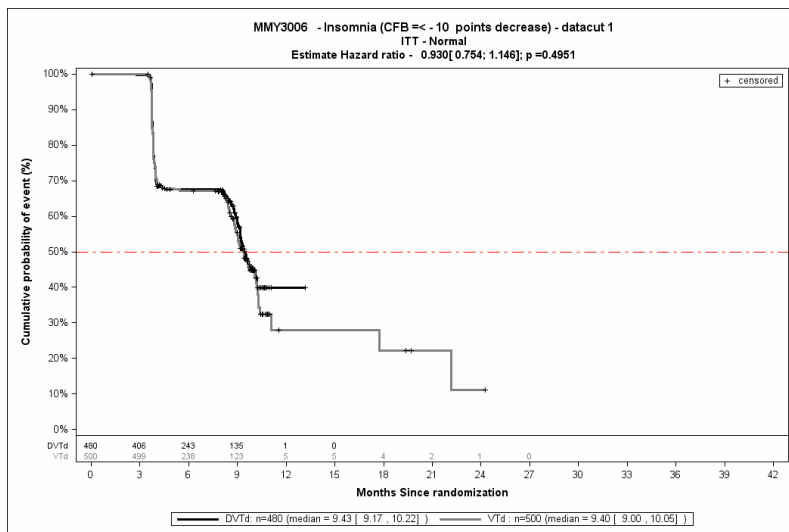
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

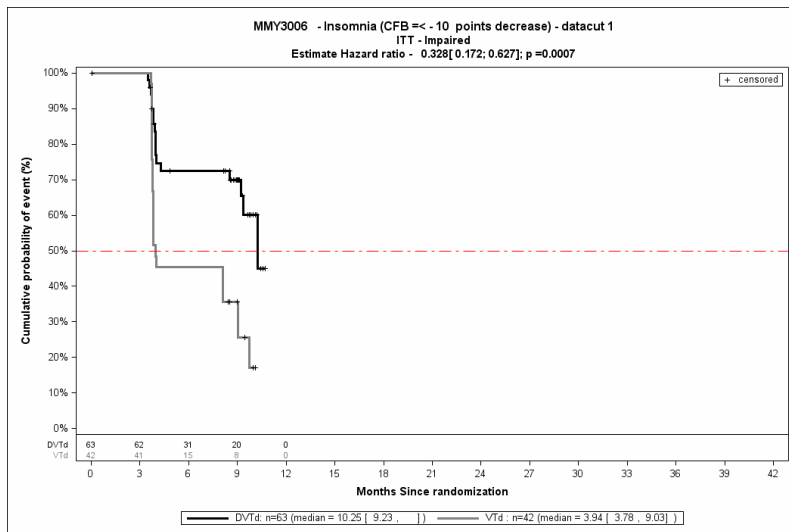
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnia Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *beeinträchtigt*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

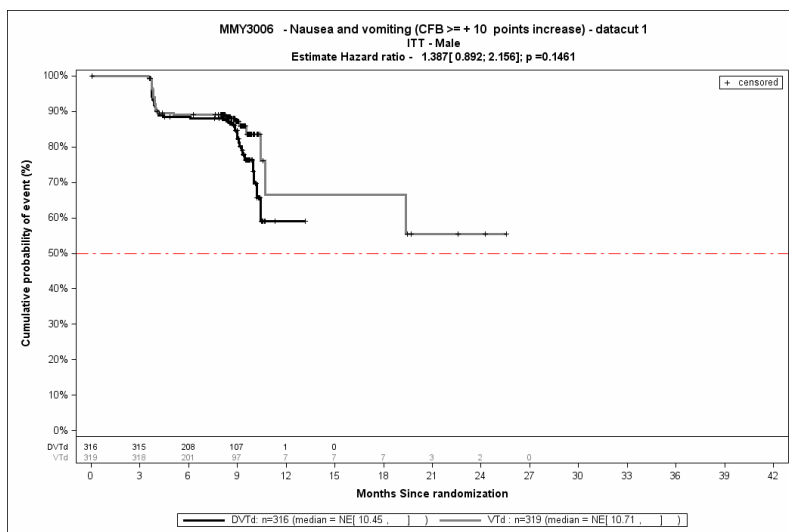
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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	48/316 (15,2 %)	NA [10,45; NA]	35/319 (11,0 %)	NA [10,71; NA]	1,45 [0,91; 2,32] p=0,1163	1,38 [0,92; 2,08] p=0,1172	4,20 % [-1,00 %; 9,50 %] p=0,1144	1,39 [0,89; 2,16] p=0,1461
weiblich	32/227 (14,1 %)	NA [10,41; NA]	46/223 (20,6 %)	11,56 [10,02; NA]	0,63 [0,39; 1,04] p=0,0687	0,68 [0,45; 1,03] p=0,0699	-6,50 % [-13,50 %; 0,40 %] p=0,0666	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0571
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. 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 0,0179. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,89; 2,16]; p=0,1461). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,41; 1,01]; p=0,0571). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

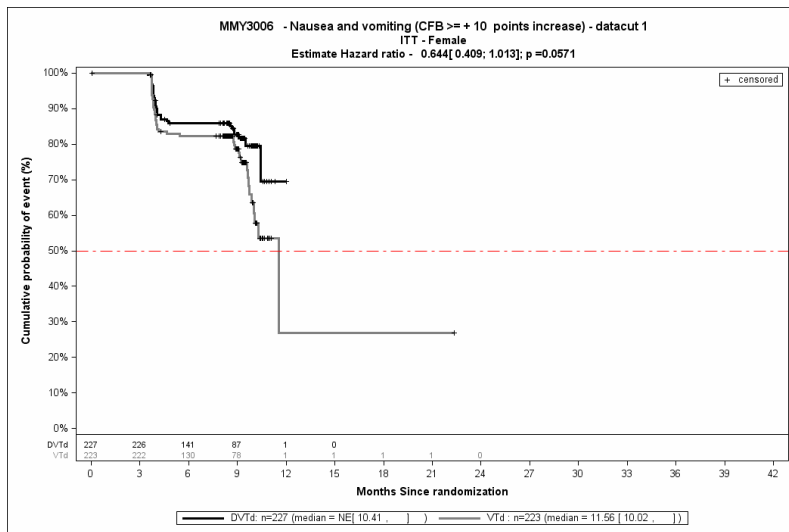
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung \geq MCID 10* der Studie CASSIOPEIA für den 1. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-30.



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: CFB: Änderung zu Baseline (Change from Baseline); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

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

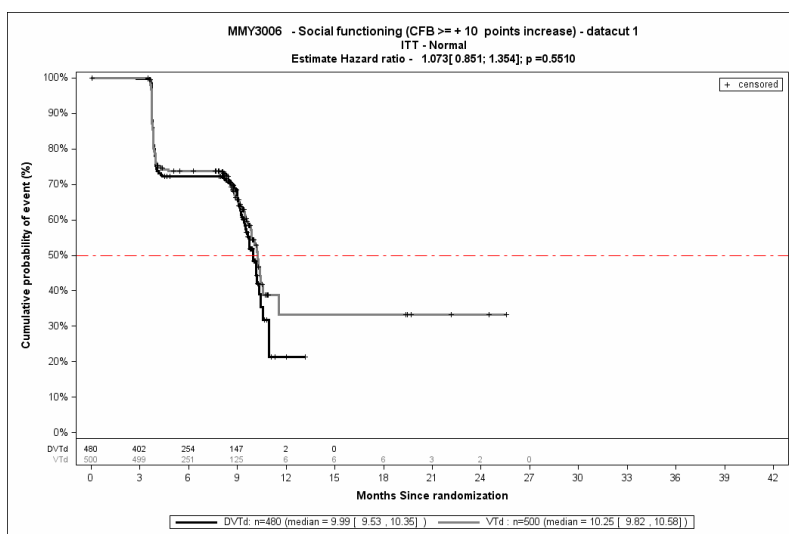
4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppen mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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 \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	151/480 (31,5 %)	9,99 [9,53; 10,35]	142/500 (28,4 %)	10,25 [9,82; 10,58]	1,16 [0,88; 1,52] p=0,2960	1,11 [0,91; 1,34] p=0,2961	3,10 % [-2,70 %; 8,80 %] p=0,2958	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5510
beeinträchtigt ^e	19/63 (30,2 %)	10,22 [7,85; NA]	18/42 (42,9%)	8,08 [3,81; 10,35]	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1839	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1794	-12,70 % [-31,50%; 6,10%] p=0,1849	0,54 [0,28; 1,03] p=0,0623
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST > ULN oder ULN < Gesamtbilirubin \leq 1,5xULN), moderat (1,5xULN < Gesamtbilirubin \leq 3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. 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 0,0327. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,85; 1,35]; p=0,5510). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,28; 1,03]; p=0,0623). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

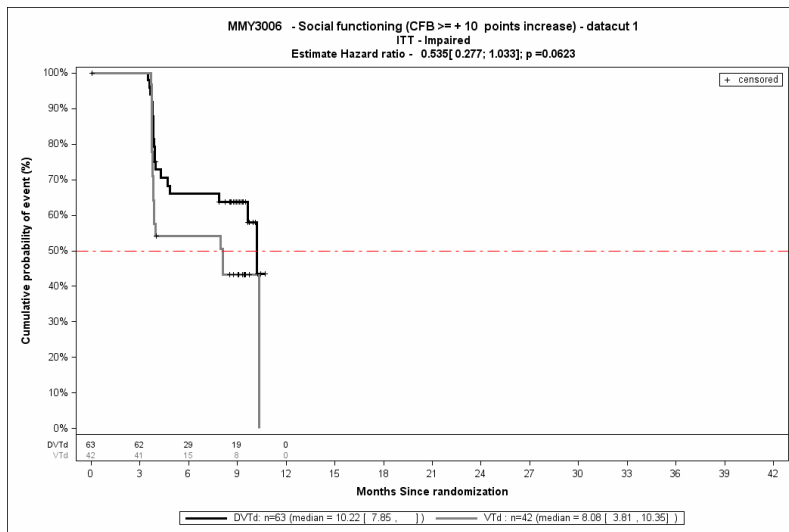
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung \geq MCID 10* der Studie CASSIOPEIA für den 4. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-32.



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

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

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Studie CASSIOPEIA

Subgruppe	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	8/83 (9,6 %)	NA [NA; NA]	25/90 (27,8 %)	NA [9,04; NA]	0,28 [0,12; 0,66] p=0,0036	0,35 [0,17; 0,73] p=0,0049	-18,10 % [-29,40 %; -6,90 %] p=0,0015	0,29 [0,13; 0,66] p=0,0028
\geq 50 Jahre	112/460 (24,3 %)	11,07 [11,07; 13,18]	114/452 (25,2 %)	NA [10,05; NA]	0,95 [0,71; 1,29] p=0,7600	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7600	-0,90 % [-6,50 %; 4,70 %] p=0,7600	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4928
Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	19/83 (22,9 %)	10,15 [9,40; NA]	36/90 (40,0 %)	8,97 [4,27; NA]	0,45 [0,23; 0,86] p=0,0168	0,57 [0,36; 0,92] p=0,0197	-17,10 % [-30,70 %; -3,50 %] p=0,0135	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0137
\geq 50 Jahre	133/460 (28,9 %)	13,18 [10,35; 13,18]	128/452 (28,3 %)	10,28 [9,92; NA]	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8426	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8426	0,60 % [-5,30 %; 6,50 %] p=0,8426	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6891
Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	43/265 (16,2 %)	10,94 [10,94; 13,18]	58/257 (22,6 %)	NA [9,69; NA]	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0677	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0687	-6,30 % [-13,10 %; 0,40 %] p=0,0663	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0231
ECOG-PS \geq 1	49/278 (17,6 %)	NA [10,45; NA]	39/285 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,85; 2,13] p=0,1989	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1996	3,90 % [-2,10 %; 9,90 %] p=0,1978	1,27 [0,83; 1,94] p=0,2627

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

Subgruppe	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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 ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	13/83 (15,7 %)	NA [9,40; NA]	26/90 (28,9 %)	NA [9,04; NA]	0,46 [0,22; 0,96] p=0,0400	0,54 [0,30; 0,98] p=0,0438	-13,20 % [-25,40 %; -1,00 %] p=0,0336	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0354
≥50 Jahre	130/460 (28,3 %)	10,64 [10,35; 13,18]	116/452 (25,7 %)	10,28 [10,05; 25,56]	1,14 [0,85; 1,53] p=0,3771	1,10 [0,89; 1,36] p=0,3774	2,60 % [-3,20 %; 8,40 %] p=0,3766	1,06 [0,83; 1,37] p=0,6246
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	110/316 (34,8 %)	9,40 [9,17; 10,35]	133/319 (41,7 %)	8,97 [8,57; 9,36]	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0747	0,83 [0,68; 1,02] p=0,0756	-6,90 % [-14,40 %; 0,70 %] p=0,0736	0,76 [0,59; 0,98] p=0,0369
weiblich	100/227 (44,1 %)	9,04 [8,48; 9,63]	87/223 (39,0 %)	9,49 [9,04; 10,02]	1,23 [0,84; 1,79] p=0,2784	1,13 [0,91; 1,41] p=0,2792	5,00 % [-4,10 %; 14,10 %] p=0,2774	1,22 [0,91; 1,64] p=0,1795
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	108/265 (40,8 %)	9,17 [8,80; 10,19]	123/257 (47,9 %)	8,61 [8,02; 9,04]	0,75 [0,53; 1,06] p=0,1026	0,85 [0,70; 1,03] p=0,1032	-7,10 % [-15,60 %; 1,40 %] p=0,1015	0,74 [0,57; 0,96] p=0,0254
ECOG-PS ≥1	102/278 (36,7 %)	9,36 [9,23; 10,28]	97/285 (34,0 %)	9,72 [9,13; NA]	1,12 [0,80; 1,59] p=0,5100	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5101	2,70 % [-5,20 %; 10,60 %] p=0,5098	1,14 [0,86; 1,51] p=0,3611

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

Subgruppe	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	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. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; 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; HR: Hazard Ratio; 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: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie *<50 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,13; 0,66]; p=0,0028). In der Kategorie *\geq 50 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,70; 1,19]; p=0,4928). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0414. In der Kategorie *<50 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,28; 0,86]; p=0,0137). In der Kategorie *\geq 50 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,74; 1,22]; p=0,6891). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

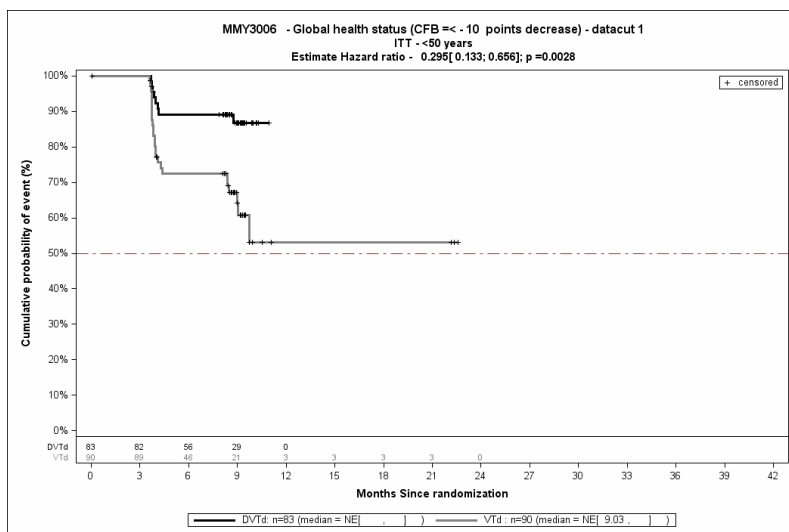
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0160. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,42; 0,94]; p=0,0231). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,27 [0,83; 1,94]; p=0,2627). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0415. In der Kategorie *<50 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,25; 0,95]; p=0,0354). In der Kategorie *\geq 50 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6246). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0169. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,59; 0,98]; p=0,0369). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,91; 1,64]; p=0,1795). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0277. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,57; 0,96]; p=0,0254). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,86; 1,51]; p=0,3611). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

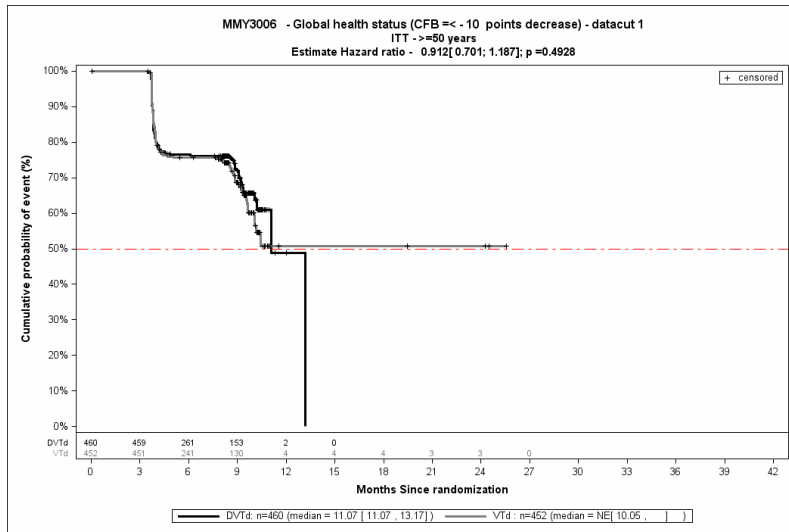
Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* \geq *MCID 10* der Studie CASSIOPEIA für den 1. Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-44.



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

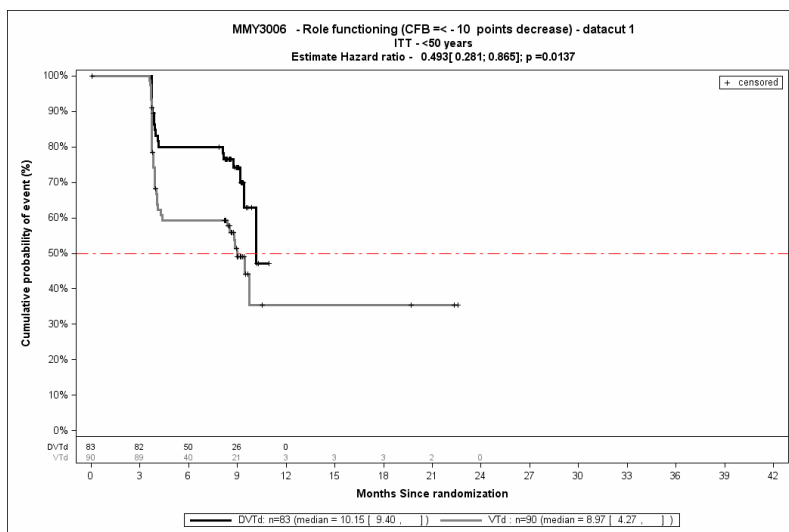
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung* \geq *MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<50 Jahre*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

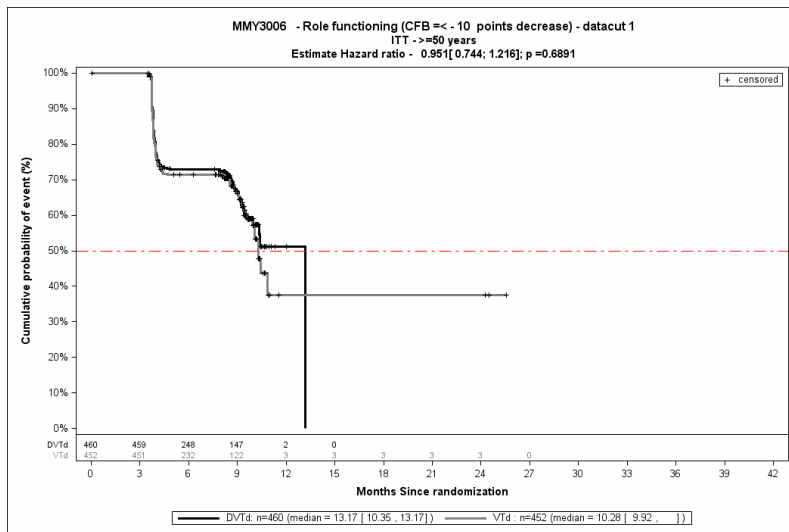
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥50 Jahre*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

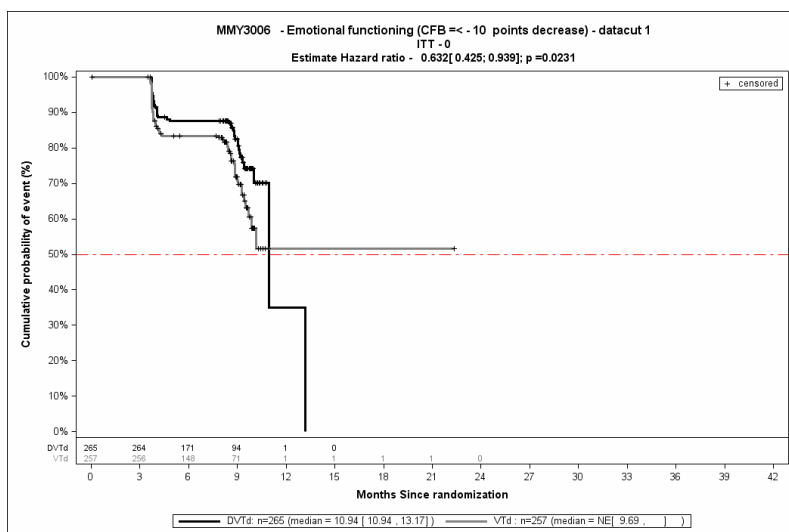
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<50 Jahre*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

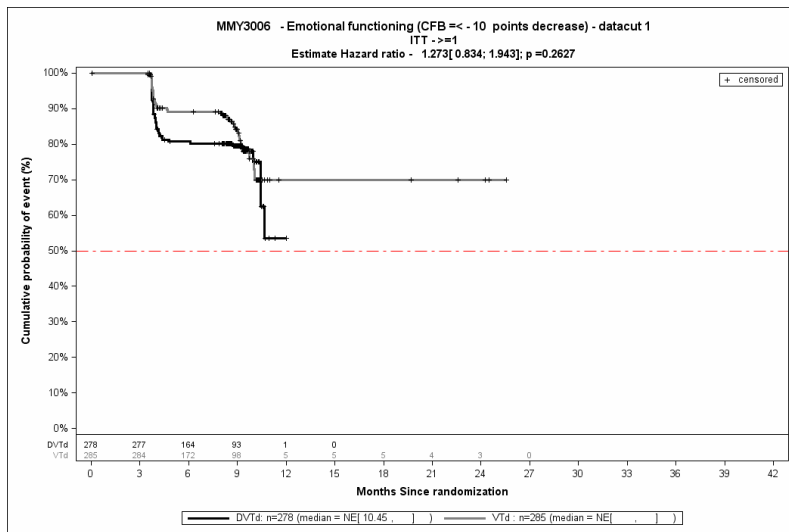
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie \geq 50 Jahre, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

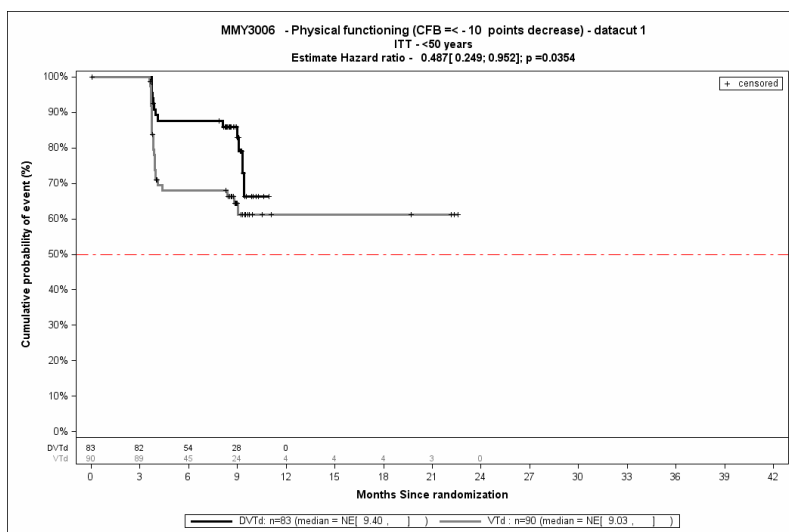
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS 0*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

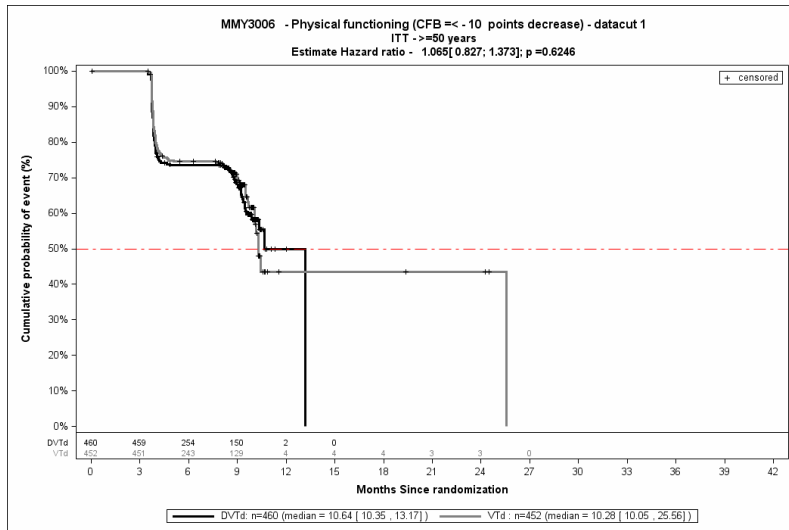
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe ECOG-PS, Kategorie ECOG-PS \geq 1, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

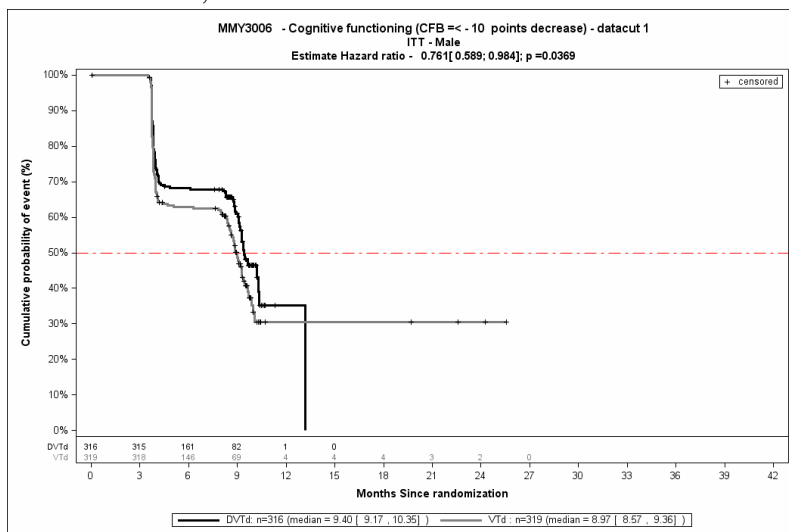
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie < 50 Jahre, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

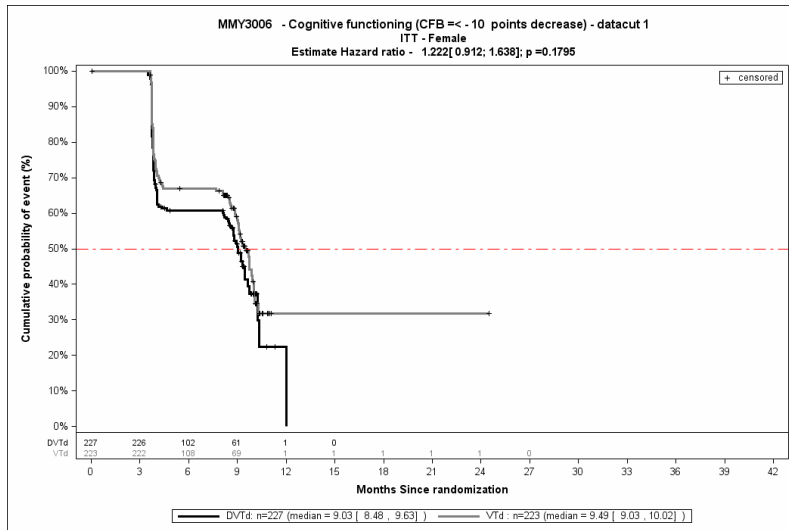
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 50 Jahre, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

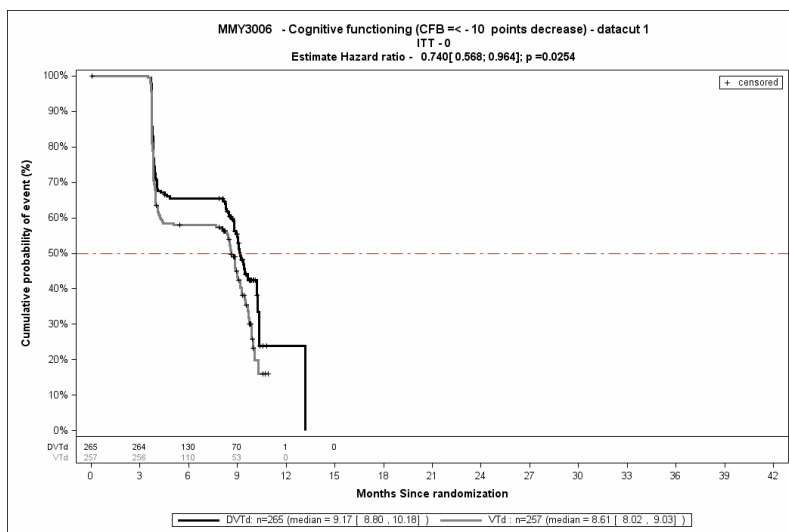
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

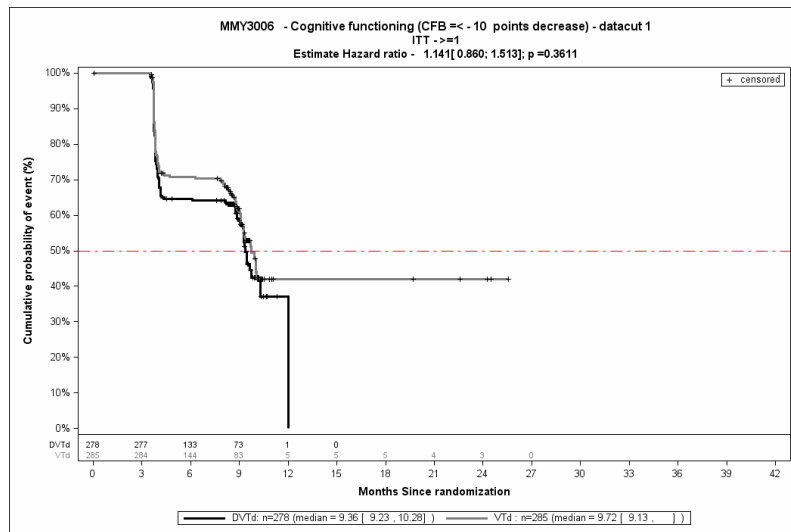
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung*, ITT-Population, Subgruppe *Geschlecht weiblich*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung*, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS 0*, 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA



Abkürzungen: D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung*, ITT-Population, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS* ≥ 1 , 1. Datenschnitt, Studie CASSIOPEIA

Begründung für die Nicht-Durchführung von Metaanalysen

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78 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 CASSIOPEIA 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-I 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.

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit für die Studie CASSIOPEIA und Effektmodifikator

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60-<90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion normal vs. beeinträchtigt ^{c)}
Verträglichkeit ^{a, b, d}					
Gesamtrate – Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	0,9706	0,9891	0,9895	0,9945	0,9927
Gesamtrate – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	0,8817	0,5385	0,9623	0,8825	0,5964
Gesamtrate – Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	0,8821	0,6339	0,4467	0,3828	0,5714
Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
CASSIOPEIA	0,4109	0,3316	0,8322	0,4791	0,9108
Signifikante SOC (MedDRA) – Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
CASSIOPEIA	0,7998	0,2026	0,5783	0,9093	0,5554
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					
CASSIOPEIA	0,1670	0,2891	0,2099	0,0634	0,4642
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					
CASSIOPEIA	0,0898	0,7748	0,1314	0,2836	0,9441
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
CASSIOPEIA	0,5488	0,7052	0,8340	0,6782	0,7319
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					
CASSIOPEIA	0,2465	0,1837	0,8387	0,9098	0,3423
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>					
CASSIOPEIA	0,9636	0,4843	0,0980	0,1654	0,8058
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
CASSIOPEIA	0,6748	0,3415	0,8478	0,9349	0,7908

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60-<90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion normal vs. beeinträchtigt ⁹⁾
Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>					
CASSIOPEIA	0,2032	0,3323	0,8910	0,1438	0,6990
Signifikante PT (MedDRA) – Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie</i>					
CASSIOPEIA	0,6677	0,3403	0,2084	0,8142	0,5160
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie</i>					
CASSIOPEIA	0,3285	0,2451	0,5163	0,9100	0,2570
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie</i>					
CASSIOPEIA	0,1057	0,3580	1,0000	0,4587	1,0000
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit</i>					
CASSIOPEIA	0,3388	0,1182	0,0471	0,8827	0,2954
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen</i>					
CASSIOPEIA	0,3807	0,4262	0,2245	0,2294	0,0950
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost</i>					
CASSIOPEIA	0,0021	0,2027	0,9733	0,4551	0,8533
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden</i>					
CASSIOPEIA	0,2030	1,0000	0,6946	0,4912	0,6312
<i>Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie</i>					
CASSIOPEIA	0,3618	0,9848	0,6066	0,5003	0,7553
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis</i>					
CASSIOPEIA	0,5642	0,2625	0,3952	0,6939	0,7568
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis</i>					
CASSIOPEIA	0,0796	0,2694	NA	0,8690	0,2058
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege</i>					
CASSIOPEIA	0,2226	0,0233	0,7092	0,2556	0,7746
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis</i>					
CASSIOPEIA	0,0806	0,7968	NA	0,8545	0,4551

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60-<90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion normal vs. beeinträchtigt ☹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis					
CASSIOPEIA	0,1871	0,4538	0,4579	0,2804	0,5284
Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie					
CASSIOPEIA	0,8030	1,0000	0,1587	0,2868	0,4191
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten					
CASSIOPEIA	0,1479	0,2058	0,3158	0,6787	0,4213
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe					
CASSIOPEIA	0,0003	0,4820	0,1949	0,1984	0,2048
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem					
CASSIOPEIA	0,8373	0,3850	0,0159	0,4756	0,3327
Gefäßerkrankungen – Hypertonie					
CASSIOPEIA	0,1927	0,2872	0,0300	0,9604	0,8499
Signifikante PT (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie					
CASSIOPEIA	0,2304	0,5837	0,1392	0,9319	0,9767
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie					
CASSIOPEIA	0,2168	0,0422	0,4388	0,9504	0,4917
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie					
CASSIOPEIA	0,4046	0,8562	0,8554	0,7822	0,8533
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie					
CASSIOPEIA	0,6732	0,2373	0,7362	0,3803	0,1784
Signifikante PT (MedDRA) – Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie					
CASSIOPEIA	0,9966	0,5828	0,4337	0,0989	0,5716
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie					
CASSIOPEIA	0,9850	0,1014	0,2816	0,5697	0,1668
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie					
CASSIOPEIA	0,9207	0,2619	0,4012	0,5197	0,1588

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60-<90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion normal vs. beeinträchtigt ⁹⁾
Signifikante PT (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
<i>Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie</i>					
CASSIOPEIA	0,1186	0,3377	0,3975	0,1032	0,0487
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
<i>Infusionsreaktionen</i>					
CASSIOPEIA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
CASSIOPEIA	0,5488	0,7052	0,8340	0,6782	0,7319
<i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i>					
CASSIOPEIA	0,6780	0,8181	0,4751	0,4685	0,7518
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i>					
CASSIOPEIA	0,5458	0,2653	0,9817	0,4200	0,4956
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>					
CASSIOPEIA	0,3285	0,2451	0,5163	0,9100	0,2570
<i>SMQ Blutungen</i>					
CASSIOPEIA	0,8277	0,2180	0,1342	0,6269	0,5912
<i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i>					
CASSIOPEIA	0,6591	0,7829	0,6212	0,6167	0,3221
<i>SMQ Tumorlysesyndrom</i>					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
<i>PT Hypertonie</i>					
CASSIOPEIA	0,1927	0,2872	0,0300	0,9604	0,8499
<i>Sekundär malignome</i>					
CASSIOPEIA	0,5533	0,1251	0,0731	0,1335	0,1148
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
<i>Infusionsreaktionen</i>					
CASSIOPEIA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60-<90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion normal vs. beeinträchtigt ☺)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CASSIOPEIA	0,6317	0,0870	0,7239	0,3671	0,5953
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger					
CASSIOPEIA	0,4382	0,1488	0,1354	0,7458	0,8045
PT-Aggregation Neutropenie					
CASSIOPEIA	0,9211	0,4292	0,9711	0,6199	0,9657
PT-Aggregation Thrombozytopenie					
CASSIOPEIA	0,2168	0,0422	0,4388	0,9504	0,4917
SMQ Blutungen					
CASSIOPEIA	0,1945	1,0000	0,7084	0,2376	0,3800
HLT Periphere Neuropathie NEC					
CASSIOPEIA	0,9353	0,0667	0,3156	0,6357	0,7177
SMQ Tumorlysesyndrom					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
PT Hypertonie					
CASSIOPEIA	0,6629	0,2941	0,1904	0,2343	0,5154
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
Infusionsreaktionen					
CASSIOPEIA	1,0000	NA	NA	NA	NA
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CASSIOPEIA	0,3640	0,5245	0,2147	0,8839	0,2762
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger					
CASSIOPEIA	0,0376	0,3109	1,0000	0,8767	0,4237
PT-Aggregation Neutropenie					
CASSIOPEIA	0,8506	0,5051	0,4225	0,4245	0,6409
PT-Aggregation Thrombozytopenie					
CASSIOPEIA	0,9850	0,1014	0,2816	0,5697	0,1668

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60-<90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion normal vs. beeinträchtigt ⁹⁾
SMQ Blutungen					
CASSIOPEIA	0,3837	0,1738	0,9302	0,3785	1,0000
HLT Periphere Neuropathie NEC					
CASSIOPEIA	0,8123	0,0934	0,4261	0,3655	0,8577
SMQ Tumorlysesyndrom					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
PT Hypertonie					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
Infusionsreaktionen					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
PT-Aggregation Neutropenie					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
PT-Aggregation Thrombozytopenie					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
SMQ Blutungen					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
HLT Periphere Neuropathie NEC					
CASSIOPEIA	0,1227	0,4397	0,5448	0,0814	0,5537
SMQ Tumorlysesyndrom					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
PT Hypertonie					
CASSIOPEIA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
a: Analyse-Population: Safety-Population					

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)	Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON)	Nierenfunktion (3 Kategorien) (<60 ml/min vs. 60-<90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion normal vs. beeinträchtigt ☹
<p>b: 1. Datenschnitt (19.06.2018)</p> <p>c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leqULN und AST $>$ULN oder ULN<Gesamtbilirubin \leq1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin\leq3xULN), schwer (Gesamtbilirubin $>$3xULN).</p> <p>d: Poisson-Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test berichtet.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); min: Minute; ml: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; 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); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (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.

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE - Signifikante PT (Induktion / ASCT / Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Übelkeit - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	134/445 (30,1 %)	97/453 (21,4 %)	1,581 [1,169; 2,140] p=0,0030	1,406 [1,122; 1,763] p=0,0031	8,7 % [3,0 %; 14,4 %] p=0,0028
HOVON	28/91 (30,8 %)	33/85 (38,8 %)	0,700 [0,376; 1,306] p=0,2627	0,793 [0,527; 1,191] p=0,2636	-8,1 % [-22,1 %; 6,0 %] p=0,2610
Schüttelfrost - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	35/313 (11,2 %)	8/317 (2,5 %)	4,863 [2,218; 10,661] p<0,0001	4,431 [2,089; 9,399] p=0,0001	8,7 % [4,8 %; 12,6 %] p<0,0001
weiblich	12/223 (5,4 %)	14/221 (6,3 %)	0,841 [0,380; 1,861] p=0,6690	0,849 [0,402; 1,795] p=0,6691	-1,0 % [-5,3 %; 3,4 %] p=0,6687
Infektion der oberen Atemwege - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	5/80 (6,3 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,4 % [-13,4 %; 30,2 %] p=0,4517
≥50 Jahre	28/456 (6,1 %)	18/448 (4,0 %)	1,563 [0,852; 2,868] p=0,1494	1,528 [0,858; 2,723] p=0,1501	2,1 % [-0,7 %; 5,0 %] p=0,1454
Rhinorrhoe - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	16/313 (5,1 %)	20/317 (6,3 %)	0,800 [0,407; 1,574] p=0,5181	0,810 [0,428; 1,534] p=0,5183	-1,2 % [-4,8 %; 2,4 %] p=0,5170
weiblich	29/223 (13,0 %)	5/221 (2,3 %)	6,458 [2,451; 17,012] p=0,0002	5,748 [2,266; 14,578] p=0,0002	10,7 % [5,9 %; 15,6 %] p<0,0001
Ekzem - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	18/445 (4,0 %)	5/453 (1,1 %)	3,777 [1,390; 10,263] p=0,0092	3,665 [1,372; 9,785] p=0,0095	2,9 % [0,9 %; 5,0 %] p=0,0053

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON	0/91 (0,0 %)	2/85 (2,4 %)	NA	NA	-4,6 % [-26,1 %; 16,8 %] p=0,6726
Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SOC Gefäßerkrankungen, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	46/445 (10,3 %)	21/453 (4,6 %)	2,372 [1,391; 4,045] p=0,0015	2,230 [1,353; 3,674] p=0,0016	5,7 % [2,3 %; 9,1 %] p=0,0011
HOVON	5/91 (5,5 %)	8/85 (9,4 %)	0,560 [0,176; 1,783] p=0,3262	0,584 [0,199; 1,715] p=0,3276	-3,9 % [-11,7 %; 3,9 %] p=0,3234
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein RR<1 zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT Übelkeit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)* in der Analyse der Subgruppe *Studiengruppenzugehörigkeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0471. In der Kategorie *IFM* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,406 [1,122; 1,763], p=0,0031). In der Kategorie *HOVON* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,793 [0,527; 1,191]; p=0,2636). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Schüttelfrost (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0021. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=4,431 [2,089; 9,399]; p=0,0001). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,849 [0,402; 1,795]; p=0,6691). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Infektion der oberen Atemwege (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 0,0233. In der Kategorie *<50 Jahre* ist ein Relatives Risiko nicht berechenbar. In der Kategorie *≥50 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,528 [0,858; 2,723]; p=0,1501).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Rhinorrhoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0003. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,810 [0,428; 1,534]; p=0,5183). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=5,748 [2,266; 14,578]; p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Ekzem (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)* in der Analyse der Subgruppe *Studiengruppenzugehörigkeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0159. In der Kategorie *IFM* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,665 [1,372; 9,785]; p=0,0095). In der Kategorie *HOVON* ist ein Relatives Risiko nicht berechenbar.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen)* in der Analyse der Subgruppe *Studiengruppenzugehörigkeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0300. In der Kategorie *IFM* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,230 [1,353; 3,674]; p=0,0016). In der Kategorie *HOVON* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,584 [0,199; 1,715]; p=0,3276). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Signifikante PT (Induktion / ASCT / Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0 %)	9/90 (10,0 %)	0,474 [0,140; 1,602] p=0,2295	0,500 [0,160; 1,561] p=0,2328	-5,0 % [-12,8 %; 2,8 %] p=0,2104
≥ 50 Jahre	55/456 (12,1 %)	31/448 (6,9 %)	1,845 [1,164; 2,926] p=0,0092	1,743 [1,145; 2,654] p=0,0096	5,1 % [1,3 %; 8,9 %] p=0,0080
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $RR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung) - PT Thrombozytopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0422. In der Kategorie *<50 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=0,500$ [0,160; 1,561]; $p=0,2328$). In der Kategorie *≥ 50 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=1,743$ [1,145; 2,654]; $p=0,0096$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – *Signifikante PT (Induktion / ASCT / Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Periphere sensorische Neuropathie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	8/474 (1,7 %)	23/497 (4,6 %)	0,354 [0,157; 0,799] p=0,0124	0,365 [0,165; 0,807] p=0,0128	-2,9 % [-5,1 %; -0,8 %] p=0,0082
beeinträchtigt ^c	2/62 (3,2 %)	0/41 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $RR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder ULN $<$ Gesamtbilirubin \leq 1,5xULN), moderat (1,5xULN $<$ Gesamtbilirubin \leq 3xULN), schwer (Gesamtbilirubin $>$ 3xULN).</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; 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; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT / Konsolidierung)* - *PT Periphere sensorische Neuropathie (SOC Erkrankungen des Nervensystems)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert 0,0487. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=0,365$ [0,165; 0,807]; $p=0,0128$). In der Kategorie *beeinträchtigt* konnte das Relative Risiko nicht berechnet werden.

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse – PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	46/445 (10,3 %)	21/453 (4,6 %)	2,37 [1,39; 4,04] p=0,0015	2,23 [1,35; 3,67] p=0,0016	5,70 % [2,30 %; 9,10 %] p=0,0011
HOVON	5/91 (5,5 %)	8/85 (9,4 %)	0,56 [0,18; 1,78] p=0,3262	0,58 [0,20; 1,72] p=0,3276	-3,90 % [-11,70 %; 3,90 %] p=0,3234
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $RR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - PT Hypertonie* in der Analyse der Subgruppe *Studiengruppenzugehörigkeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0300. In der Kategorie *IFM* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=2,23$ [1,35; 3,67]; $p=0,0016$). In der Kategorie *HOVON* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=0,58$ [0,20; 1,72]; $p=0,3276$). Die Effekte in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT / Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0 %)	9/90 (10,0 %)	0,47 [0,14; 1,60] p=0,2295	0,50 [0,16; 1,56] p=0,2328	-5,00 % [-12,80 %; 2,80 %] p=0,2104
≥ 50 Jahre	55/456 (12,1 %)	31/448 (6,9 %)	1,84 [1,16; 2,93] p=0,0092	1,74 [1,15; 2,65] p=0,0096	5,10 % [1,30 %; 8,90 %] p=0,0080
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $RR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)* – PT-Aggregation *Thrombozytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0422. In der Kategorie *<50 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=0,50$ [0,16; 1,56]; $p=0,2328$). In der Kategorie *≥ 50 Jahre* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=1,74$ [1,15; 2,65], $p=0,0096$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	5/313 (1,6 %)	5/317 (1,6 %)	1,01 [0,29; 3,53] p=0,9839	1,01 [0,30; 3,46] p=0,9839	0,00 % [-1,90 %; 2,00 %] p=0,9839
weiblich	4/223 (1,8 %)	0/221 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $RR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VTd an.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT / Konsolidierung) – PT Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0376. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR=1,01$ [0,30; 3,46]; $p=0,9839$). In der Kategorie *weiblich* ist das Relative Risiko nicht berechenbar.

4.3.1.3.2.4 Begründung für die Nicht-Durchführung von Metaanalysen

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CASSIOPEIA) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Diskussion der berichteten Subgruppen-Interaktionen ist es sinnvoll, nur diejenigen zu betrachten, die zur Ableitung des Zusatznutzens relevant sind. Zur Zusammenfassung der Subgruppenanalyse werden daher nur Endpunkte des 1. Datenschnitts, 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,*

Studiengruppenzugehörigkeit und *ISS-Stadium* für die Wirksamkeitsendpunkte und die patientenberichteten Endpunkte diskutiert. Für die Verträglichkeitsendpunkte werden die Subgruppen *Alter*, *Geschlecht* und *Studiengruppenzugehörigkeit* zugrunde gelegt. Auch werden nur nicht gleichgerichtete Subgruppen-Interaktionen betrachtet, da nur in solchen Fällen der Effektunterschied so groß ist, um aus klinischer Sicht potentielle Relevanz haben zu können.

Schmerz Verbesserung \geq MCID 10

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0337$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe „*Geschlecht / weiblich*“ (HR = 1,34; 95 %-KI: [1,03; 1,74]; $p = 0,0304$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (HR = 1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; $p = 0,4349$). Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen patientenberichteten Endpunkten hinsichtlich der Verbesserung mit einem Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* ($p = 0,0347$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe „*ISS-Stadium / II*“ (HR = 0,57; 95 %-KI: [0,38; 0,86]; $p = 0,0075$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (HR = 0,81; 95 %-KI: [0,61; 1,06]; $p = 0,1176$). 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.

Insomnie Verbesserung \geq MCID 10

Für diese Symptomskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0062$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe „*Geschlecht / weiblich*“ (HR = 0,61; 95 %-KI: [0,45; 0,84]; $p = 0,0021$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (HR = 0,84; 95 %-KI: [0,69; 1,03]; $p = 0,0969$). Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe in anderen patientenberichteten Endpunkten hinsichtlich der Verbesserung mit einem Nachteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. 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 ($p = 0,0179$). 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.

Physische Funktion Verschlechterung \geq MCID 10

Für diese Funktionsskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Alter* ($p = 0,0415$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Alter / < 50 Jahre* (HR = 0,49; 95 %-KI: [0,25; 0,95]; $p = 0,0354$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (HR = 0,96; 95 %-KI: [0,75; 1,21]; $p = 0,7071$). Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere nicht-gleichgerichtete Interaktion dieser Subgruppe. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Kognitive Funktion Verschlechterung \geq MCID 10

Für diese Funktionsskala ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0169$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Geschlecht / männlich* (HR = 0,76; 95 %-KI: [0,59; 0,98]; $p = 0,0369$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem nicht statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,76; 1,12]; $p = 0,4355$). Ebenso zeigt sich in dieser Studie keine weitere Interaktion dieser Subgruppe mit einem Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

PT Übelkeit (Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Studiengruppenzugehörigkeit* ($p = 0,0471$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Studiengruppenzugehörigkeit / IFM* (RR = 1,406; 95 %-KI: [1,122; 1,763]; $p = 0,0031$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (RR = 1,24; 95 %-KI: [1,02; 1,51]; $p = 0,0294$). Ein Effektunterschied lässt sich medizinisch nicht plausibel erklären. Es ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

PT Schüttelfrost (Jegliche UE – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0021$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Geschlecht / männlich* (RR = 4,431 [2,089; 9,399]; $p = 0,0001$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (RR = 2,13; 95 %-KI: [1,31; 3,47]; $p = 0,0019$). 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 Rhinorrhoe (Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0003$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Geschlecht / weiblich* (RR = 5,748 [2,266; 14,578]; $p = 0,0002$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (RR = 1,81; 95 %-KI: [1,13; 2,89]; $p = 0,0118$). 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 Ekzem (Jegliche UE – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Studiengruppenzugehörigkeit* ($p = 0,0159$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Studiengruppenzugehörigkeit / IFM* (RR = 3,665; 95 %-KI: [1,372; 9,785]; $p = 0,0095$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (RR = 2,60; 95 %-KI: [1,11; 6,13]; $p = 0,0228$). Ein Effektunterschied lässt sich medizinisch nicht plausibel erklären. Es ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

AESI PT-Aggregation und PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 – SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems)

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Alter* ($p = 0,0422$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Subgruppe *Alter / ≥ 50 Jahre* (RR = 1,74 [1,15; 2,65], $p = 0,0096$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zu dem statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation (RR = 1,5174; 95 %-KI: [1,0315; 2,2065]; $p = 0,03200096$). 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.

AESI PT Infektionen durch opportunistische Erreger (Schwerwiegende UE)

Für diesen Endpunkt ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* ($p = 0,0376$). In der Subgruppe *Geschlecht / männlich* liegen fünf Ereignisse im Behandlungsarm mit Daratumumab und fünf Ereignisse im Kontrollarm vor. In der Subgruppe *Geschlecht / weiblich* liegen vier Ereignisse im Behandlungsarm mit Daratumumab und keine Ereignisse im Kontrollarm vor. Das Relative Risiko ist nicht berechenbar. Ein Effektunterschied lässt sich medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Zusammenfassend liegen in der Studie CASSIOPEIA 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 zweckmäßigen 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 4-85: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

54767414MMY3006 (NCT02541383, IFM 2015-01, HO131, CASSIOPEIA)
Study of Daratumumab (JNJ-54767414 (HuMax [®] CD38) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma.
Studiendokumente
Studienprotokoll 54767414MMY3006 (99)
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3006 (117)
Studienbericht 54767414MMY3006 (1. Datenschnitt: 19.06.2018) (5)
Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3006 (2. Datenschnitt 01.05.2019) (83)
Janssen Zusatzanalysen (74)
Publikationen
Moreau et al. (78)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02541383 (79)
WHO ICTRP NCT02541383 (80); EUCTR2014-004781-15-NL (81)
EU CT EudraCT 2014-004781-15 (82)

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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: 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 4-89: 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 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

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.

4.3.2.2.2 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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: 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 4.3.1.3.1.2.**

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 4-95: 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 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

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 ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie CASSIOPEIA, der Zulassungsstudie für Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Die Studie 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, Thalidomid und Dexamethason im direkten Vergleich zu Bortezomib, Thalidomid 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.

Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie Cassiopeia im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie könnten sowohl in den Abweichungen des VTD-Dosierungsregimes gegenüber der Zulassung von Bortezomib als auch in der Erhaltungstherapie im Kontrollarm begründet sein. Das modifizierte VTD-Dosierungsregime wurde verwendet, da das zugelassene VTD-Dosierungsregime aufgrund der auftretenden peripheren Neuropathien, die durch Thalidomid und Bortezomib verursacht werden können, sich im klinischen Alltag als optimierungsbedürftig gezeigt hatte. In verschiedenen Studien wurden modifizierte VTD-Dosierungsregime untersucht, in denen die Dosierungen von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason sowie der Zeitpunkt der ASCT verändert wurde. Ergebnisse der Studien zeigen dabei, dass durch eine Aufteilung der Therapiezyklen vor und nach der ASCT sowie durch Reduktion der Thalidomid- und Dexamethason-Dosierung, wie sie in der Studie CASSIOPEIA verwendet wurde, im Vergleich zu dem zulassungskonformen Dosierungsregime, eine Optimierung der Verträglichkeit bei gleichbleibender Wirksamkeit erreicht werden kann.

Bezüglich der Abweichungen in der Erhaltungstherapie wird festgehalten, dass zum Zeitpunkt der Studienkonzeption den Aussagen aus dem ersten Beratungsgespräch mit dem G-BA gefolgt wurde, der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Durchführung einer Erhaltungstherapie nicht festgelegt hatte. In dem zulassungsbegründenden Teil 1 der Studie CASSIOPEIA wurde keine Erhaltungstherapie durchgeführt, weshalb die Zulassung ausschließlich die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit D-VTd umfasst. Eine anschließende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bleibt von dieser Zulassung unberührt und kann sowohl im Anschluss einer vorausgehenden Therapie mit VTd und D-VTd gegeben werden. In Teil 2 der Studie CASSIOPEIA werden Erhaltungstherapien untersucht, deren Effekte erst nach Auswertung dieses Teils zur Verfügung stehen. Auf die Aussagekraft der Endpunkte, die vor Beginn der Erhaltungstherapie ausgewertet werden, hat die Wahl einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Lenalidomid keine Auswirkung. Eine mögliche Beeinträchtigung der Aussagekraft könnte jedoch bei Endpunkten angenommen werden, bei denen Ereignisse auch *nach* Beginn einer Erhaltungstherapie auftreten. Bei solchen Endpunkten würde eine nicht durchgeführte Erhaltungstherapie mit Lenalidomid die Aussagekraft beeinflussen, wenn ein Einfluss der Wahl der Induktionstherapie auf die Sicherheit und Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid angenommen werden müsste, d.h. Lenalidomid also unterschiedlich in beiden Behandlungsarmen wirken würde. Die Aussagekraft der Studie CASSIOPEIA wäre insbesondere dann eingeschränkt, wenn der Behandlungsarm mit Daratumumab durch die fehlende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid gegenüber dem Kontrollarm bevorzugt würde, z. B. wenn eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid auf die Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zu denen im Kontrollarm weniger gut wirken würde. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.4 dargestellt ist, gibt es keine Hinweise auf eine Modifikation des Effekts einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid durch eine vorherige Induktion mit Daratumumab. Vielmehr zeigt die Evidenz, dass der Vorteil im Gesamtüberleben durch die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid vor allem Patienten mit einem kompletten Ansprechen nach vorausgehender Therapie betrifft. Insofern ist der Kontrollarm in der Studie CASSIOPEIA auch hinsichtlich der Untersuchung des Gesamtüberlebens nicht schlechter gestellt als der Behandlungsarm mit Daratumumab.

Insgesamt führt daher das Studienkonzept der CASSIOPEIA im Kontrollarm nicht zu einem Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist auf Basis dieser Studienergebnisse daher für alle Endpunktkategorien gegeben.

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.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie CASSIOPEIA erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet.

Für die Studie CASSIOPEIA werden in der vorliegenden Nutzenbewertung sowohl die Ergebnisse der Auswertung vom 1. Datenschnitt als auch unterstützend vom 2. Datenschnitt berichtet. Der 1. Datenschnitt stellt den im Statistischen Analyseplan präspezifizierten finalen Datenschnitt für Teil 1 der Studie CASSIOPEIA dar (19.06.2018) und dient daher zur Ableitung des Zusatznutzens. Ein 2. Datenschnitt (01.05.2019) wurde von der EMA angefordert, jedoch liegen nicht alle Endpunkte vor, weswegen er nur in einigen Endpunkten ergänzend präsentiert wird.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 18,79 Monaten wird das mediane Gesamtüberleben in der Studie CASSIOPEIA in keinem Studienarm erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 57 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Diese Ergebnisse werden von dem 2. Datenschnitt bestätigt, der nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,24 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 48 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab zeigt. Publierte Daten zum medianen Gesamtüberleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASCT geeignet sind, liegen in dem Bereich von fünf bis zehn Jahren (1-3), weshalb die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie CASSIOPEIA auch mit der medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 1 ½ Jahren noch relativ unreif sind. Der Nachweis eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben zu einem solch frühen Zeitpunkt ist daher bemerkenswert und relevant, vor allem da die Studie CASSIOPEIA mit über 1.000 Patienten vergleichsweise groß ist und eine robuste Ergebnissicherheit aufweist.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen 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 abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte PFS, Erreichen der MRD-Negativität und Ansprechrate sCR nach Konsolidierung dargestellt.

EQ-5D VAS

In der Studie CASSIOPEIA wird in den Endpunkten zur *EQ-5D VAS* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* gibt es einen signifikanten Unterschied in der Symptomskala *Schmerz*. Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung* für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala *Schmerz* ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane *Zeit bis zur Verschlechterung* in der Symptomskala *Schmerz* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 12,03 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 26 %.

Um zu überprüfen, wie viele der Patienten der Studie CASSIOPEIA 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 (4). 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 CASSIOPEIA hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung 38,3 % der Patienten einem Schmerzwert von ≥ 66 . Zusätzlich haben zum Zeitpunkt der Randomisierung 12,3 % der Patienten mit einem Schmerzwert von < 66 Opioide zur Schmerztherapie erhalten. Insgesamt litten somit 50,6 % 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.

Für alle weiteren Subskalen sind in der Studie CASSIOPEIA keine signifikanten Unterschiede bei der *Zeit bis zur Verbesserung* oder *Verschlechterung* zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

PFS

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im *PFS* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* wird in der Studie CASSIOPEIA in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 53 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

MRD-Negativitätsrate

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen nach der Konsolidierung bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^5 Zellen. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch eine Steigerung der MRD-Negativität um 20 Prozentpunkte.

AnsprechratesCR nach Konsolidierung

Die *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ist der primäre Endpunkt der Studie CASSIOPEIA. In der Studie CASSIOPEIA zeigt der Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm einen statistisch signifikanten Vorteil durch eine Steigerung der *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* um 8,5 Prozentpunkte.

Zusammenfassung Morbidität

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung dieses Symptoms um 26 %.

Dieser patientenrelevante Vorteil wird durch die Ergebnisse bekräftigt, die sich im primären Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* sowie dem *PFS* und der *MRD-Negativität* zeigen. Im primären Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ergibt sich ein Vorteil durch eine Steigerung der *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* um 8,5 Prozentpunkte. Weiterhin zeigt sich ein Vorteil durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 53 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab durch eine Steigerung der MRD-Negativität um 20 Prozentpunkte.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie CASSIOPEIA wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrückt. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitssymptomatik schon zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie, bevor eine Erhaltungstherapie gegeben wird. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt berichtet wird.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason konsistente Vorteile in der Symptomskala *Schmerz*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie CASSIOPEIA zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 13,18 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* zu erleiden, um 23 %.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ein Vorteil in der *EORTC QLQ-C30 Skala Allgemeiner Gesundheitszustand*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten längeren Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

In den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen* ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich 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 *Endokrine Erkrankungen*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* mit den PT *Bronchitis, Nasopharyngitis, Gastroenteritis, Infektion der oberen Atemwege* und *Rhinitis*, der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit den PT *Husten* und *Rhinorrhoe*, der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* mit dem PT *Ekzem*, der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* mit dem PT *Hypogammaglobulinämie*, der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* und in den PT *Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Brustkorbbeschwerden, Hypertonie* und *Hyperästhesie* auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA 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 aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen 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 Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich 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 dem PT *Lungenembolie*.

Weiterhin treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den PT *Neutropenie* und *Thrombozytopenie* auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA 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 aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*.

In der Detailbetrachtung der SOC und PT zeigen sich dabei 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 dem PT *Lungenembolie*.

Weiterhin treten dabei statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit den PT *Neutropenie*, *Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

In den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, ergibt sich in der Studie CASSIOPEIA 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 aggregiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich insgesamt keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*.

In der Detailbetrachtung tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der SOC *Erkrankung des Nervensystems* mit dem PT *periphere sensorische Neuropathie* auf.

Weitere Betrachtungen zu Unerwünschten Ereignissen

Zuerst werden in diesem Abschnitt folgende prädefinierte und statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) diskutiert:

- AESI SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* inklusive dem PT *Bronchitis*
- AESI PT-Aggregation *Neutropenie*
- AESI PT-Aggregation *Thrombozytopenie*
- AESI PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*
- AESI HLT *Periphere Neuropathie NEC*
- AESI *Infusionsreaktionen*

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

- SpUE SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* inklusive den PT *Husten* und *Lungenembolie*

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

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

Klinische Betrachtung

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* treten überwiegend nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. Die Ereignisse dieser SOC werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (5). Es treten fünf Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab und zwei im Kontrollarm auf. Insgesamt zeigt sich in dieser SOC ein geringfügiger Nachteil in *Jegliche unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

In dem PT *Bronchitis* treten die Ereignisse überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In diesem PT treten keine Therapieabbrüche 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 Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation Neutropenie

In der PT-Aggregation *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 dem PT *Neutropenie* treten 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.

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 führen vermehrt zur Verwendung von Wachstumsfaktoren in dem Behandlungsarm mit Daratumumab (5). Therapieabbrüche treten in der PT-Aggregation *Neutropenie* und dem PT *Neutropenie* nicht auf. In der PT-Aggregation *Neutropenie* zeigen sich Nachteile unter anderem in *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu Therapieabbrüchen führen. In dem PT *Neutropenie* zeigen sich Nachteile unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu Therapieabbrüchen führen.

AESI PT-Aggregation *Thrombozytopenie*

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

Klinische Betrachtung

In dieser PT-Aggregation treten im Behandlungsarm mit Daratumumab ein Therapieabbruch und im Kontrollarm kein Therapieabbruch auf. Insgesamt zeigt sich in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie* und dem PT *Thrombozytopenie* ein Nachteil unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Blutungsereignissen führen (5).

AESI PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*

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

Klinische Betrachtung

In dieser PT-Aggregation treten überwiegend nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser PT-Aggregation treten im Behandlungsarm mit Daratumumab zwei Therapieabbrüche und im Kontrollarm kein Therapieabbruch auf. Insgesamt zeigt sich in der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* ein Nachteil in *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht vermehrt zu Therapieabbrüchen führen.

AESI HLT *Periphere Neuropathie NEC*

In dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* treten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* auf. Der Unterschied in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* wird ausschlaggebend durch den PT *Periphere sensorische Neuropathie* verursacht.

Klinische Betrachtung

Periphere Neuropathien treten sehr häufig als unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Thalidomid und Bortezomib auf (6, 7). Die durch Thalidomid verursachten peripheren Neuropathien können irreversibel sein und so zu einem dauerhaften Schaden führen, sodass empfohlen wird, bei peripheren Neuropathien ab einem CTCAE-Grad 2 Thalidomid dauerhaft abzusetzen (6). Das komplette Absetzen von Thalidomid könnte zum Wirksamkeitsverlust der Therapie führen. In dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab elf und im Kontrollarm 29 Therapieabbrüche auf. In dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* treten im Behandlungsarm mit Daratumumab zehn und im

Kontrollarm 23 Therapieabbrüche auf. Insgesamt zeigt sich in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* ein Vorteil, da seltener Therapieabbrüche auftreten. Insgesamt zeigen sich in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und PT *Periphere sensorische Neuropathie* Vorteile in *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt sind.

AESI Infusionsreaktionen

In der Studie CASSIOPEIA 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 (8). In der Studie CASSIOPEIA treten in dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* bei insgesamt 190 Patienten 144 Ereignisse bei der ersten Infusion auf und 25 Patienten erlitten mehr als einmal Infusionsreaktionen. *Infusionsreaktionen* treten überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf (5). Die unerwünschten Ereignisse der *Infusionsreaktionen* führen in zwei Fällen zu Therapieabbrüchen. Insgesamt zeigt sich in den *Infusionsreaktionen* ein Nachteil vor allem in *Jeglichen unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

SpUE SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* / PT *Husten* / PT *Lungenembolie*

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und dem PT *Husten* tritt einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschte Ereignisse* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf. In dem PT *Lungenembolie* treten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf.

Klinische Betrachtung

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und dem PT *Husten* treten die Ereignisse überwiegend als nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf. In dieser SOC treten sieben Therapieabbrüche im Behandlungsarm mit Daratumumab und zwei Therapieabbrüche im Kontrollarm auf. In dem PT *Husten* treten keine Therapieabbrüche auf.

Die unerwünschten Ereignisse dieser SOC 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 zeigen sich in dieser SOC und diesen PT Nachteile in *Jegliche unerwünschten Ereignissen*, wobei diese unerwünschten Ereignisse bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen.

Lungenembolie ist eine häufige Nebenwirkung von Thalidomid (6). In dem PT *Lungenembolie* treten keine Therapieabbrüche auf. In dem PT *Lungenembolie* zeigt sich ein Vorteil unter anderem in *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*, 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.

Es ergeben sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in dem PT *Lungenembolie* sowie in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* Vorteile.

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 dem PT *Husten*, der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*, dem PT *Bronchitis*, den *Infusionsreaktionen* sowie in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in dem PT *Neutropenie* als auch in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie* mit dem PT *Thrombozytopenie* und in der PT-Aggregation *Neutropenie*.

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 Dexamethason vorgenommen, aber sowohl die mittlere relative Dosisintensität von Dexamethason als auch die kumulative Dosisintensität von Dexamethason waren in den Behandlungsarmen vergleichbar. Die mittlere relative Dosisintensität und die kumulative Dosisintensität von Bortezomib und Thalidomid waren ebenfalls in den Behandlungsarmen vergleichbar (5).

Insgesamt führen die aufgeführten unerwünschten Ereignisse nicht zu einem Unterschied der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen stellen hierbei die *SOC Erkrankungen des Nervensystems* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* dar, in denen es zu einem statistisch signifikanten Unterschied in den Therapieabbrüchen zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab kommt.

Einfluss der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Um zu überprüfen, ob die unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der Behandlungsarme einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wird die Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung des patientenberichteten Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand* aus dem Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 betrachtet. Dabei zeigt sich, dass bei Hinzunahme von Daratumumab der Vorteil in der *Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes* auftritt (Abbildung 4-13), der nicht mit einem Unterschied im Auftreten von *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* oder *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, assoziiert ist.

Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in der Studie CASSIOPEIA in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die weiteren Betrachtungen von AESI und SpUE zeigen Vor- und Nachteile des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es zeigen sich Vorteile in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* sowie den PT *Periphere sensorische Neuropathie* und *Lungenembolie*. Das unerwünschte Ereignis *Lungenembolie* ist gut behandelbar und führt nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Vergleichsarm. Die unerwünschten Ereignisse in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* sind zwar bekannt und behandelbar, führen jedoch zu weniger Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab.

Es zeigen sich Nachteile, die im Zusammenhang mit den ersten Infusionen stehen, wie den *Infusionsreaktionen* und in der *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit dem PT *Bronchitis*. Weiterhin zeigen sich in der Studie CASSIOPEIA Nachteile hinsichtlich der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*, in der PT-Aggregation und dem PT *Neutropenie* und in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie*. 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 gleichen sich die Vor- und Nachteile in *Jeglichen unerwünschten Ereignissen*, *Schweren unerwünschten Ereignissen* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* aus. Darüber hinaus wird die gute Verträglichkeit der Daratumumab-Kombination durch die Ergebnisse zur Lebensqualität, wie auch die vergleichbare Gesamtdosen von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in beiden Behandlungsarmen, gestützt.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie CASSIOPEIA 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 Kombinationstherapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtbewertung

Tabelle 4-97: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,74 [0,57; 0,95]; p=0,0183

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7 und ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz Verbesserung/Verschlechterung, \geq MCID 10
<i>Schmerz – Verschlechterung \geq MCID 10:</i> 12,03 vs. NA Monate HR=0,74 [0,57; 0,95]; p=0,0183
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, \geq MCID 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Ansprechrate sCR nach Konsolidierung
28,9 % vs. 20,3 % RR = 1,42; 95 %-KI: [1,15; 1,76]; p = 0,0012
Progressionsfreies Überleben (PFS)
NA vs. NA Monate (HR=0,47 [0,33; 0,67]; p<0,0001)
MRD-Negativitätsrate (10^{-5})
63,7 % vs. 43,5 % RR = 1,46; 95 %-KI: [1,30; 1,64]; p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung \geq MCID 10
Kein patientenrelevanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung \geq MCID 10
13,18 vs. NA Monate HR=0,77 [0,60; 0,99]; p=0,0427
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung, \geq MCID 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
46,8 % vs. 47,4 % RR = 0,99; 95 %-KI: [0,87; 1,13]; p = 0,8920
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
80,6 % vs. 76,0 % RR = 1,06; 95 %-KI: [1,00; 1,13]; p = 0,0690
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
7,5 % vs. 8,4 % RR = 0,89; 95 %-KI: [0,59; 1,33]; p = 0,5585
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)
<i>Infusionsreaktionen</i>
<i>Jegliche UE</i> D-VTd n/N = 190/536 (35,4 %)
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,15; 95 %-KI: [1,04; 1,26]; p = 0,0047
<i>PT Bronchitis</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,57; 95 %-KI: [1,19; 2,09]; p = 0,0015
<i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,57; 95 %-KI: [1,10; 2,23]; p = 0,0120
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> RR = 1,52; 95 %-KI: [1,24; 1,85]; p < 0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>
<i>Schwerwiegende UE</i> RR = 3,02; 95 %-KI: [0,98; 9,31]; p = 0,0426
<i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i>
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> RR = 0,38; 95 %-KI: [0,19; 0,74]; p = 0,0030
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SpUE)
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>
<i>Jegliche UE</i> RR = 1,41; 95 %-KI: [1,22; 1,63]; p < 0,0001
<i>PT Lungenembolie</i>
<i>Schwerwiegende UE</i> RR = 0,40; 95 %-KI: [0,18; 0,90]; p = 0,0215

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
PT Husten <i>Jegliche UE</i> RR = 1,84; 95 %-KI: [1,33; 2,56]; p = 0,0002
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: 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 NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); OR: Odds Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; vs: versus.

Gesamtschau

Die Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Mortalität, Morbidität, und Lebensqualität sowie ein ausgeglichenes Verträglichkeitsprofil. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich daher folgendes Bild für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteile in der Symptomskala *Schmerz*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz*. Die Aussagekraft dieses Vorteils wird durch eine fehlende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nicht beeinflusst. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich ein Vorteil in der *EORTC QLQ-C30* Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt 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 **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für 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 4-98: 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 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

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.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. *Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial.* Lancet Haematol. 2017;4(9):e431-e42.
2. Liwing J, Uttervall K, Lund J, Aldrin A, Blimark C, Carlson K, et al. *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population.* Br J Haematol. 2014;164(5):684-93.
3. Kumar L, Mookerjee A, Sharma A, Gupta R, Sharma OD, Srinivas V. *Low dose dexamethasone plus lenalidomide (Len-dexa) versus thalidomide (Thal-dexa) as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III, randomized study.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2015;15:e146.
4. 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.
5. IFM. *Intergroupe Francophone du Myelome in Collaboration with Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology (HOVON) and Janssen Research & Development. Clinical Study Report: Part 1. Study of Daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax® CD38]) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - Cassiopeia; Protocol 54767414MMY3006; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). 12 March 2019.* 2019.
6. Celgene Europe B.V. *Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln.* Stand: Juli 2019. 2019.
7. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.* Stand: Februar 2019. 2019.
8. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* Stand: Januar 2020. 2020.

9. 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.
10. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 05. Juni 2014.* 2014.
11. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-098. Datum: 27. Juni 2019.* 2019.
12. 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.
13. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 14. Januar 2020.* 2019.
14. 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.
15. 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.
16. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A10-05] Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report Version 1.1).* 2011.
17. 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>.
18. 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.
19. FDA. *Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trail Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Mai 2007.* 2007.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. *Leukemia*. 2014;28(2):258-68.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. *Der Onkologe*. 2014;20:250-6.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-052. Datum: 28. Mai 2018*. 2018.
36. 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/>.
37. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):663-74.
38. Rabin R, Charro Fd. *EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337-43.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. Koo TK, Li MY. *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research.* J Chiropr Med. 2016;15(2):155-63.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 562, Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: November 2017.* 2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf.
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 – 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.
49. 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.
50. 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.
51. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg 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.
52. 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.

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 Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). Stand: Mai 2019.* 2019.
54. 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.
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 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP)*. Santa Monica, CA: RAND Corporation. 1988.

62. 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.
63. 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.
64. Cohen J. *A coefficient of agreement for nominal scales*. Educational and Psychological Measurement. 1960;20:37-46.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3006 CASSIOPEIA*. 2020.

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. IQWiG. *Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017.
78. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study*. *The Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
79. IFM. *Intergroupe Francophone du Myelome. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma (Cassiopeia), NCT02541383* 2019; [accessed 15.01.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02541383?term=NCT02541383&rank=1>.
80. IFM. *Intergroupe Francophone du Myelome. WHO ICTRP: 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, NCT02541383*. 2019; [accessed 15.01.2020]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541383>.
81. IFM. *Intergroupe Francophone du Myelome. WHO ICTRP: 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 - CASSIOPEIA, EUCTR2014-004781-15-NL*. 2019; [accessed 15.01.2020]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004781-15-NL>.
82. IFM. *Intergroupe Francophone du Myelome. 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, EudraCTR2014-004781-15*. 2015; [accessed 15.01.2020]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004781-15>.
83. IFM. *Intergroupe Francophone du Myelome in Collaboration with Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology (HOVON) and Janssen Research & Development. TLG zum 2. Datenschnitt. Study of Daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax® CD38]) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; JNJ-54767414 (daratumumab)*. 24 Juli 2019. 2019.
84. Celgene Europe B.V. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: Dezember 2019*. 2019.
85. Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. *Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma*. *Hematology*. 2007;12(3):235-9.

86. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. *Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma.* Blood. 2012;120(1):9-19.
87. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, et al. *Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study.* Blood. 2012;120(8):1589-96.
88. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. *VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial.* Blood. 2016;127(21):2569-74.
89. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. *Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma.* Blood. 2011;118(22):5752-8; quiz 982.
90. Ludwig H, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R, et al. *Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up.* Br J Haematol. 2015;171(3):344-54.
91. EMA. European Medicines Agency. *Record of Scientific Advice Meeting. Daratumumab Request for Protocol Assistance Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Transplant Eligible (Study MMY3006).* 2014.
92. EMA. European Medicines Agency. *Protocol Assistance. Daratumumab (JNJ-54767414). Procedure No.: EMEA/H/SA/2456/4/2014/PA/II.* 2014.
93. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study.* The Lancet. 2010;376(9758):2075-85.
94. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. *Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature.* Blood. 2008;112(5):1593-9.
95. Bilinska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Pokryszko-Dragan A. *Bortezomib-induced painful neuropathy in patients with multiple myeloma.* Contemp Oncol (Pozn). 2013;17(5):421-6.
96. Ghobrial IM, Rajkumar SV. *Management of thalidomide toxicity.* J Support Oncol. 2003;1(3):194-205.
97. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Blade J, Offidani M, Gay F, et al. *Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later.* Blood. 2008;111(8):3968-77.
98. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. *Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations.* Haematologica. 2010;95(2):311-9.

99. IFM. *Intergroupe Francophone du Myelome in Collaboration with Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology (HOVON) and Janssen Research & Development. Clinical Trial Protocol. Study of Daratumumab (JNJ-54767414 (HuMax® CD38) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Protocol IFM 2015-01 /HO131/54767414MMY3006; Phase 3; Amendment 2; JNJ-54767414 Daratumumab. 21 March 2016. 2016.*
100. EMA. *European Medicines Agency. Assessment report. VELCADE. International non-proprietary name: BORTEZOMIB. Procedure No. EMEA/H/C/000539/II/0059. 2013.*
101. University Hospital Würzburg. *ClinicalTrialsRegister.eu: Elotuzumab (E) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) versus KRd prior to and following Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subsequent Maintenance with Elotuzumab and Lenalidomide versus Single-Agent Lenalidomide A phase III study by DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom), EudraCTR2017-001616-11 2017; [accessed 12.02.2020]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001616-11/DE#B>.*
102. Würzburg University Hospital. *ClinicalTrialsRegister.eu: Lenalidomide, Adriamycin, Dexamethasone (RAD) Versus Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (VRD) for Induction in Newly Diagnosed Multiple Myeloma followed by Response-adapted Consolidation and Lenalidomide Maintenance - A Randomized Multicenter Phase III Trial by Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM XIV) , EudraCTR2009-016616-21 2009; [accessed 12.02.2020]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016616-21/DE#B>.*
103. University Medical Center of Hamburg Eppendorf. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Clinical Phase II, multicenter, Open-label study evaluating iNduction, consolidation and maintenance treatment with Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in Primary diagnosed high-risk multiple myeloma paTients , EudraCTR2016-000432-17 2016; [accessed 12.02.2020]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000432-17/DE#A>.*
104. Ruprecht-Karls-University Heidelberg. *ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction /consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma, EudraCTR2014-003079-40 2014; [accessed 12.02.2020]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003079-40/DE#B>.*
105. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. *Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2016;108(3).*
106. Merz AMA, Merz M, Hillengass J, Holstein SA, McCarthy P. *The evolving role of maintenance therapy following autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Expert Review of Anticancer Therapy. 2019;19(10):889-98.*
107. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. *Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1770-81.*
108. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. *Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-91.*

109. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. *Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma*. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.
110. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis*. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.
111. Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J, Scheid C, Weisel K, Kunz C, et al., editors. *Response-Adapted Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma: Results from the Multicenter Phase III GMMG-MM5 Trial*. 2017.
112. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. *Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial - Supplemental Material*. Lancet Haematol. 2017;4(9):e431-e42.
113. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis - Supplement*. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.
114. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. *Depth of Response to Daratumumab (DARA), Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) Improves Over Time in Patients (pts) With Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): GRIFFIN Study Update (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02195479)*. 2019.
115. 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.
116. Janssen Research & Development LLC. *Data Presentation Specifications for Clinical Study Report. A Phase 3 Study of Daratumumab (JNJ-54767414 (HuMax® CD38) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; Protocol 54767414MMY3008; Phase 3. Part I. JNJ-54767414 (daratumumab). 18 March 2019*. 2019.
117. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan (Part 1). Phase 3 Study of Daratumumab (JNJ-54767414 (HuMax® CD38) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3006; Phase 3. JNJ54767414 (daratumumab). Date: 10 October 2018. Document No.: EDMS-ERI-172588363, 1.0*. 2018.
118. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2014;15:e538-e48.
119. 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.
120. 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.

121. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints*. Biometrics. 1999;55(4):1188-92.
122. Miyahara S, Wahed AS. *Weighted Kaplan-Meier estimators for two-stage treatment regimes*. Stat Med. 2010;29(25):2581-91.
123. Lokhnygina Y, Helterbrand JD. *Cox regression methods for two-stage randomization designs*. Biometrics. 2007;63(2):422-8.

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 (15)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (14)	
#	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 (14)	
#	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), 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	Avet-Loiseau H, Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Corre J, et al. <i>Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: Analysis of the CASSIOPEIA trial.</i> Journal of clinical oncology. 2019;37(Supplement 15).	A8: Publikationstyp
02	Avet-Loiseau H, Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Corre J, et al. <i>Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: analysis of the CASSIOPEIA trial.</i> Journal of clinical oncology. 2019;37.	A8: Publikationstyp, Duplikat
03	Avet-Loiseau H, Bene MC, Wuilleme S, Corre J, Attal M, Arnulf B, et al. <i>Concordance of Post-consolidation Minimal Residual Disease Rates by Multiparametric Flow Cytometry and Next-generation Sequencing in CASSIOPEIA.</i> Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19(10 Supplement):e3-e4.	A8: Publikationstyp
04	Baker H. <i>Daratumumab improves survival in multiple myeloma.</i> The Lancet Oncology. 2016;17(11):e480.	A1: Patientenpopulation
05	Boccardo M. <i>Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104.</i> The Lancet Haematology. 2017;4(9):e404-e5.	A8: Publikationstyp
06	Das M. <i>Daratumumab combination prolongs myeloma survival.</i> The Lancet Oncology. 2016;17(10):e422.	A1: Patientenpopulation
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(Suppl. 1).	A8: Publikationstyp
08	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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
09	Hofmeister CC, Lonial S. <i>How to Integrate Elotuzumab and Daratumumab Into Therapy for Multiple Myeloma</i> . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(36):4421-30.	A8: Publikationstyp
10	Hulin C, Moreau P, Attal M, Belhadj K, Benboubker L, Caillot D, et al. <i>Stem cell (SC) yield and transplantation results from transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) patients (pts) receiving daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in the phase 3 CASSIOPEIA study</i> . Journal of clinical oncology. 2019;37(Supplement 15).	A8: Publikationstyp
11	Moreau P, Attal M, Hulin C, Bene MC, Broijl A, Caillot D, et al. <i>Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results</i> . Journal of clinical oncology. 2019;37(Supplement 15).	A8: Publikationstyp
12	Moreau P, Attal M, Hulin C, Bene MC, Broijl A, Caillot D, et al. <i>Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results</i> . Journal of clinical oncology. 2019;37.	A8: Publikationstyp, Duplikat
13	Moreau P, Zweegman S, Perrot A, Hulin C, Caillot D, Facon T, et al. <i>Evaluation of the prognostic value of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) at diagnosis and follow-up in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) patients treated in the phase 3 cassiopeia study: Results of the cassiopet companion study</i> . Blood. 2019;134(Supplement 1).	A8: Publikationstyp
14	Moreau P, Hulin C, Zweegman S, Hu Y, Heeg B, Hashim M, et al. <i>Comparative efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) without and with daratumumab (D-VTD) from cassiopeia versus VTD from PETHEMA/GEM in patients with newly diagnosed multiple myeloma using propensity score matching (PSM)</i> . Blood. 2019;134(Supplement 1).	A8: Publikationstyp
15	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
16	Sonneveld P, Attal M, Perrot A, Hulin C, Caillot D, Facon T, et al. <i>Daratumumab Plus Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (D-VTd) in Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Subgroup Analysis of High-risk Patients (Pts) in CASSIOPEIA</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19(10 Supplement):e2-e3.	A8: Publikationstyp
17	Stirrups R. Daratumumab for untreated multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2018;19(2):e80.	A1: Patientenpopulation

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 4-99: 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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 MAJR&DLMGH. 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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	Intervention
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 and 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	Intervention
45	NCT03095118	Fernando Fervenza MC. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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 Pharmaceutica. 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 Pharmaceutica. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	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
57	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
58	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
59	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
60	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	Patientenpopulation
61	NCT00574288	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax γ -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Patientenpopulation
62	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
63	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
64	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
65	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
66	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
67	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
68	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
69	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	Patientenpopulation
70	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	Endpunkte
71	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
72	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
73	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	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
75	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
76	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	Patientenpopulation
77	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
78	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
79	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
80	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	Intervention
81	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
82	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	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
84	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	Intervention
85	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
86	NCT02252172	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172	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	Intervention
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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
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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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	Intervention
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Intervention
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
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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
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	Intervention
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	Intervention
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	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 - Hopitaux 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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 dL. 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
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	Intervention
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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	Intervention
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	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
188	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
189	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
190	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
191	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
192	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	Patientenpopulation
193	2014-002273-11	Janssen-Cilag International NV. 2015 Mrz 11. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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	Patientenpopulation

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

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	Intervention
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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
251	EUCTR2016-001209-17-DE	Celgene International II S . 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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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 ⁶⁴ Cu-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	Intervention
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
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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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	Intervention
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	Intervention
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	Intervention
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	Intervention
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	Intervention
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	Intervention
274	NCT03095118	Fernando F. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095118	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 I. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	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
296	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
297	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
298	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
299	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
300	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
301	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	Patientenpopulation
302	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	Patientenpopulation
303	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	Patientenpopulation
304	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
305	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
306	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	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
307	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	Patientenpopulation
308	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
309	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
310	NCT00574288	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax τ -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574288	Patientenpopulation
311	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
312	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
313	NCT02252172	Janssen Research & Development, LLC. 2019 Mrz 18. WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252172	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
314	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
315	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
316	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	Patientenpopulation
317	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
318	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
319	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
320	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
321	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
322	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
323	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	Endpunkte
324	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
325	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
326	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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
327	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
328	NCT02519452	Janssen Research & Development, LLC. 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
329	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
330	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
331	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
332	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
333	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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
334	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
335	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
336	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	Intervention
337	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
338	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
339	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
340	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	Intervention
341	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
342	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
343	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
344	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
345	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
346	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
347	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
348	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
349	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
350	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
351	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	Patientenpopulation
352	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
353	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
354	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
355	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
356	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
357	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
358	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
359	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
360	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
361	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
362	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
363	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
364	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 2019 Nov 11. WHO ICTRP: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336815	Patientenpopulation
365	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
366	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
367	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
368	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	Intervention
369	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
370	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
371	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
372	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
373	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
374	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	Intervention
375	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
376	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals I. 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
377	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
378	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
379	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
380	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	Intervention
381	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
382	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
383	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	Intervention
384	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
385	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
386	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
387	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
388	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
389	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
390	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncopeptides AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ	Patientenpopulation
391	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
392	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
393	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
394	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
395	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
396	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
397	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
398	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
399	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
400	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
401	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
402	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
403	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	Patientenpopulation
404	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	Intervention
405	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
406	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
407	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
408	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
409	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	Patientenpopulation
410	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	Intervention
411	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
412	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
413	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
414	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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
415	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	Intervention
416	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
417	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
418	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	Intervention
419	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
420	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
421	NCT03188172	University of Leeds. 2019 Apr 29. WHO ICTRP: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188172	Intervention
422	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	Intervention
423	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
424	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	Intervention
425	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
426	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
427	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
428	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
429	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			
430	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/1/16/1101/001. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-1-0-A78F6E-20160726155854.pdf	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
431	<i>MMY3003</i> (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/1/16/1101/001. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-8F6491-20171027160012.pdf	Patientenpopulation
432	<i>MMY3004</i> (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/1/16/1101/001. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-F20E4D-20171205173015.pdf	Patientenpopulation
433	<i>MMY3007</i> (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/1/16/1101/001. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-0CA628-20190102150030.pdf	Patientenpopulation
434	<i>MMY2002</i> (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
435	<i>MMY3003</i> (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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
436	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
437	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-2672891-3-0-0CA628-20190102150030.pdf	Patientenpopulation
<i>Datenbank der EMA</i>			
438	GEN501 GEN503 MMY1001 MMY1002 MMY2002	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147568 .	Patientenpopulation
439	GEN501 GEN503 MMY2002	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=148005 .	Patientenpopulation
440	GEN501 GEN503 MMY1001 MMY1002 MMY2002	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=148024 .	Patientenpopulation
441	GEN501	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147853 .	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
442	<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-Arm Study. Protocol GEN501; Phase 1/2. JNJ-54767414 (daratumumab). 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147777 .	Patientenpopulation
443	<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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147891 .	Patientenpopulation
444	<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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147815 .	Patientenpopulation
445	<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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147872 .	Patientenpopulation
446	<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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147986 .	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
447	MMY1002	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147739 .	Patientenpopulation
448	OMB112517	GlaxoSmithKline. Module 2.5 - Clinical Overview – Ofatumumab. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=208556 .	Patientenpopulation
449	OMB112517	GlaxoSmithKline. Module 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy – Ofatumumab. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=209255 .	Patientenpopulation
450	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=209312 .	Patientenpopulation
451	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=209198 .	Patientenpopulation
452	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=208594 .	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
453	<i>OMB112758</i>	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
454	<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/GEN410</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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
455	Hx-CD20-402 Hx-CD20-406 OMB111827/ GEN416 OMB114242 OMB112855 OMB112517 OMB112758 OMB110911 OMB115991 OMB111774/ Hx-CD20-407	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=208932 .	Patientenpopulation
456	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91831	Patientenpopulation
457	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92135	Patientenpopulation
458	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92173	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 – APPENDICES 1. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92154	Patientenpopulation
460	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91945	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
461	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92040	Patientenpopulation
462	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92078	Patientenpopulation
463	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91964	Patientenpopulation
464	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91964	Patientenpopulation
465	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91869	Patientenpopulation
466	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91907	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
467	<i>HuLuc63-1701</i>	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91983	Patientenpopulation
468	<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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=92002	Patientenpopulation
469	<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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=91850	Patientenpopulation
470	-	Biogen Idec Ltd. 2.5 Clinical Overview. 0000. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128758	Patientenpopulation
471	-	Biogen Idec Ltd. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 0000. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129143	Patientenpopulation
472	-	Biogen Idec Ltd. 2.7.4 Summary of Clinical Safety. 0000. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129181	Patientenpopulation
473	<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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129124	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
474	DAC-1014	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128991	Patientenpopulation
475	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128934	Patientenpopulation
476	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129105	Patientenpopulation
477	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129029	Patientenpopulation
478	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128777	Patientenpopulation
479	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflxpapportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128953	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
480	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129048	Patientenpopulation
481	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129010	Patientenpopulation
482	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=128796	Patientenpopulation
483	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=129086	Patientenpopulation
484	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115886	Patientenpopulation
485	-	Boehringer Ingelheim International GmbH. Summary of Clinical Efficacy – Supplement. 2015 https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115202	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
486	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115734	Patientenpopulation
487	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115924	Patientenpopulation
488	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115259	Patientenpopulation
489	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115848	Patientenpopulation
490	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115829	Patientenpopulation
491	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115088	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
492	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=116133	Patientenpopulation
493	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115772	Patientenpopulation
494	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 nonsmall cell lung cancer patients. 2013. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115297	Patientenpopulation
495	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115981	Patientenpopulation
496	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115031	Patientenpopulation
497	1200.28	Boehringer Ingelheim International GmbH. Clinical Trial Report (Revision No. 1) - A randomized, open-label Phase II study of BIBW 2992 versus cetuximab (Erbitux®) 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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115468	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
498	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114917	Patientenpopulation
499	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115012	Patientenpopulation
500	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114859	Patientenpopulation
501	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114821	Patientenpopulation
502	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=114879	Patientenpopulation
503	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115411	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
504	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115069	Patientenpopulation
505	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=115582	Patientenpopulation
506	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=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=116304	Patientenpopulation
507	1200.125	Boehringer Ingelheim International GmbH. Summary of Clinical Efficacy. 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflxpapportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=116285	Patientenpopulation
508	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=cdpflxpapportlet_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 4-100: 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	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) - (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</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/490/</p>	Patientenpopulation
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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>	Patientenpopulation
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CASSIOPEIA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <p>Das Hauptziel von Teil 1 der Studie CASSIOPEIA besteht darin, zu bestimmen, ob die Hinzunahme von Daratumumab (D) zu der Kombination bestehend aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) den Anteil der Studienteilnehmer, die am Ende der Konsolidierungstherapie ein stringent komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) erreichen, im Vergleich zu VTd allein bei erwachsenen Studienteilnehmern mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosismotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) geeignet sind, erhöht.</p> <p>Zielsetzung und Fragestellung Teil 2 (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <p>Das Hauptziel von Teil 2 der Studie CASSIOPEIA besteht darin, zu bestimmen, ob die Verwendung von Daratumumab als Monotherapie in der Erhaltungstherapie im Vergleich zu alleiniger Observation das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) erhöht, wenn es nach Induktionstherapie, autologer Stammzelltransplantation und Konsolidierungstherapie eingesetzt wird.</p> <p>Hypothese Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <p>Die Zugabe von Daratumumab zu VTd verbessert die Rate an erreichten sCR nach der Konsolidierungstherapie im Vergleich zu einer Therapie mit VTd allein bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem Multiplen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender ASCT geeignet sind.</p> <p>Hypothese Teil 2 (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung): Eine Erhaltungstherapie mit einer Daratumumab-Monotherapie nach Induktionstherapie, autologer Stammzelltransplantation und Konsolidierungstherapie erhöht das PFS im Vergleich zu alleiniger Beobachtung bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender ASCT geeignet sind.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: Teil 1: (Gegenstand dieser Nutzenbewertung): Randomisierung 1 : 1 (D-VTd : VTd) Teil 2: (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung): Re-Randomisierung: 1 : 1 (Daratumumab-Monotherapie : Observation) Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der 1. Randomisierung: Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON), ISS-Stadium (I vs. II vs. III, definiert durch die Werte von β2-Mikroglobulin und Albumin), Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko, definiert als Vorliegen von del17p oder t(4;14) zentral erfasst zum Zeitpunkt des Screenings) Stratifizierung der 2. Randomisierung: Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd), Tiefe des Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie (bestimmt anhand des MRD-Status (positiv / negativ) in Abhängigkeit von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem Ansprechen (sCR / CR / VGPR / PR) nach der Konsolidierungstherapie)</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: 14.01.2015 Amendment 1 (24.08.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung der MRD-Erhebung (NGS und Durchflusszytometrie, Erhebung bei allen Studienteilnehmern im Knochenmark. • Aufnahme der erweiterten CRAB-Kriterien in die Einschlusskriterien. • Aufnahme des IgD-Myeloms <0,5 g/dl: Serum-Immunglobulin-freie Leichtketten ≥10 mg/dl als Einschlusskriterium. • Nur Studienteilnehmer mit unkontrollierten Herzrhythmusstörungen werden ausgeschlossen, Studienteilnehmer mit kontrollierten Herzrhythmusstörungen (z.B. durch einen Herzschrittmacher) können so eingeschlossen werden. • Studienteilnehmer, die sich einer Kyphoplastie oder Vertebroplastie unterziehen müssen, müssen nicht ausgeschlossen werden, da diese Art eines chirurgischen Eingriffs gängige Praxis ist. • Die Erhebung des MRD-Status wird im Knochenmark und bei allen Studienteilnehmern durchgeführt (infolge der Verzögerung zwischen der Abnahme des M-Proteins und der Abnahme der klonalen Plasmazellen). • Zur Beurteilung, ob eine sCR vorliegt, wird in einem Zentrallabor eine Durchflusszytometrie durchgeführt. • Da in Hinblick auf die Vitalzeichen aus anderen laufenden Phase 3-Studien kein Sicherheitsrisiko festgestellt wurde, wird die letzte Messung der Vitalzeichen 0,5 Stunden nach Ende der Daratumumab-Infusion durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Prämedikation von Paracetamol und des Antihistaminikums kann bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion erfolgen. • Eine Prämedikation ist vor allen Daratumumab-Infusionen erforderlich. • Hinzunahme von Montelukast als Prämedikation. • Substitutionen von Dexamethason im Rahmen der Prämedikation sind nicht erlaubt, da Dexamethason Bestandteil des VTd-Regimes ist. • Anpassung und Vereinheitlichung von Textpassagen über alle Daratumumab-Studienprotokolle hinweg. • Die Dexamethason-Dosierung für die Prämedikation beträgt gemäß Protokoll für Zyklus 1-2, Tag 1 und 2 und für Zyklus 3-4, Tag 1 und 2 jeweils 40 mg. • Implementierung der überarbeiteten Richtlinien für eine Dosierungsverzögerung bei neu diagnostizierten Myelompatienten. • Während der Transplantationsphase werden nur diejenigen unerwünschten Ereignisse dokumentiert, die von der Begleitmedikation kommen oder die sich aus einem bestehenden unerwünschten Ereignis weiterentwickeln oder neue unerwünschte Ereignisse, die Daratumumab-bedingt sind oder neue Infektionen mindestens von CTCAE-Grad 3 oder eine neue orale Mukositis mindestens von CTCAE-Grad 3. • Die Dokumentation extramedullärer Weichteilmanifestationen erfolgt ab PR (nicht ab MR, da MR kein für neu diagnostizierte Myelompatienten geeignetes Responsekriterium ist). • Studienteilnehmer werden aus der Studie bei einem Screening-Fehler ausgeschlossen. • Die Definition von sCR erfolgt gemäß den IMWG-Kriterien (24), die einen Nachweis durch 2 bis 4 Farben Durchflusszytometrie vorsehen. <p>Amendment 2 (21.03.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung der MRD-Erhebung für Teil 1 und Teil 2 (in der Induktions- / Konsolidierungsphase für alle Studienteilnehmer und in der Erhaltungsphase für alle Studienteilnehmer, die mindestens eine VGPR erhalten). • Präzisierung des Einschlusskriteriums #2 gemäß (118) (dokumentiertes Multiples Myelom mit erfüllten CRAB-Kriterien oder Myelom-definierenden Biomarkern). • Präzisierung in Bezug auf die Gültigkeitsdauer der Laborwerte vor der ersten Dosis.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Solitäres Plasmozytom wird als Ausschlusskriterium hinzugefügt. • Bei den Ausschlusskriterien Differenzierung zwischen Randomisierung und erster Dosis. • Geringfügige Anpassung der möglichen zeitlichen Verzögerung zwischen erster Randomisierung und Behandlungsbeginn (innerhalb von 3 Tagen statt innerhalb von 72 Stunden). • Anpassung zur Harmonisierung der Steuerung der Studienteilnehmer in Bezug auf das Risiko der Interferenz von Daratumumab mit den Prätransfusionstests (Phänotypen ergänzt). • Präzisierung für ein besseres Verständnis des Protokolls in Bezug auf die Messung der Daratumumab-Immunogenität und der -Serumkonzentration in den beiden Studienarmen in Teil 1. • Präzisierung der Sequenz der Studienmedikation für Studienteilnehmer im D-VTd-Arm. • Präzisierung für ein besseres Verständnis des Protokolls in Bezug auf die Messung der Vitalzeichen, der Hämatologie, der klinischen Chemie, der Daratumumab-Immunogenität und die -Serumkonzentration in den beiden Studienarmen in Teil 2. • Anpassung der Prämedikation eines H₁-Rezeptorantagonist an den Institutsstandard. • Präzisierung für Teil 2 in Bezug auf den Beginn der 2. Randomisierung (innerhalb von 10 Tagen statt innerhalb von 72 Stunden nach Woche 1 Tag 1 der Erhaltungstherapie). • Hinzunahme der Messung der Vitalzeichen in der Erhaltungsphase. • Hinzunahme von Montelukast in Teil 2 für die Studienteilnehmer, die in Teil 1 kein Daratumumab erhalten haben. • Präzisierung der Angabe, dass eine Durchflusszytometrie bei den Studienteilnehmern mit mindestens einer VGPR durchgeführt wird. • Präzisierung der durchgeführten Zytogenetik und Knochenmarkuntersuchungen. • Präzisierung hinsichtlich der Messzeitpunkte der Vitalzeichen in Übereinstimmung mit der Tabelle 2 und der Tabelle 3. • Präzisierung hinsichtlich der Prämedikation (Antihistamin: H₁-Rezeptorantagonist an den Institutsstandard, Montelukast: auch für Teil 2, Dexamethason: ausführliche Darstellung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Entfernung von Diphenhydramin als Postmedikation, da dieses in Frankreich nicht verfügbar ist. • Präzisierung hinsichtlich des Auftretens von Infusionsreaktion bei der ersten Daratumumab-Infusion in Teil 1 und Teil 2. • Präzisierung hinsichtlich der Neuberechnung der Bortezomib-Dosis bei Gewichtsveränderungen. • Präzisierung hinsichtlich der Dexamethason-Dosierung in der Erhaltungsphase sowie einer Anleitung zur Dosisreduktion von Dexamethason. • Erlaubnis einer Behandlung mit einem Kortikosteroid vor der Therapie oder der Screeningphase. • Erläuterungen für den Gebrauch von Plerixafor bei der Stammzellmobilisierung. • Präzisierung in Bezug auf mögliche Verzögerungen zwischen dem Ende der Konsolidierungstherapie und der 2. Randomisierung, der Verzögerung der Daratumumab-Dosis nach der 2. Randomisierung und der Erhebung des Ansprechens während der Erhaltungstherapie. • Präzisierung in Bezug auf das Follow-Up bis zur Krankheitsprogression.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter zwischen 18 und 65 Jahren. 2. Dokumentiertes Multiples Myelom, das die CRAB-Kriterien oder die Kriterien für Myelom-definierende Biomarker erfüllt sowie eine messbare Erkrankung folgender Definition aufweist: <ol style="list-style-type: none"> a. monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Vorliegen eines durch Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und eines oder mehr der folgenden Myelom-definierenden Ereignisse: <ol style="list-style-type: none"> i. Hyperkalzämie: Serum-Calcium $> 0,25\text{ mmol/l}$ ($> 1\text{ mg/dl}$) höher als ULN oder $> 2,75\text{ mmol/l}$ ($> 11\text{ mg/dl}$). ii. Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance $< 40\text{ ml/min}$ oder Serum-Kreatinin-Clearance $> 177\text{ }\mu\text{mol/l}$ ($> 2\text{ mg/dl}$). iii. Anämie: Hämoglobin $> 2\text{ g/dl}$ unter LLN oder Hämoglobin $< 10\text{ g/dl}$. iv. Knochenläsionen: eine oder mehrere osteolytische Läsionen in der Skelettradiographie, CT oder PET-CT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> v. Prozentsatz klonaler Knochenmarkplasmazellen ≥ 60 %. vi. Verhältnis betroffene zu nicht-betroffene freie Leichtketten im Serum: ≥ 100. vii. In MRT-Untersuchungen >1 fokale Läsion. <p>b. Messbare Erkrankung definiert durch eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. IgG-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden oder ii. IgA-, IgE-, IgD-, IgM-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden oder iii. IgD-Myelom: Serum-M-Protein $< 0,5$ g/dl und Serum-Immunglobulin freie Leichtketten ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis der Serum-Immunglobulin freien Kappa- und Lambda Leichtketten oder iv. Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis der Serum-Immunglobulin freien Kappa- und Lambda Leichtketten). <p>3. Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosismotherapie und eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.</p> <p>4. ECOG-PS 0, 1 oder 2.</p> <p>5. Die klinischen Laborwerte der Studienteilnehmer müssen vor der Behandlung die folgenden während der Screeningphase erhobenen Kriterien erfüllen (die Labortests sollten wiederholt werden, wenn deren Erhebung mehr als 15 Tage vor Tag 1 des 1. Zyklus liegt):</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 G-CSF ist zulässig). c. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. d. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. e. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Studienteilnehmer mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom, direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$). f. berechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel): ≥ 40 ml/min/1,73 m².

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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. Gebärfähige Frauen, die heterosexuellen Geschlechtsverkehr haben, müssen eine der folgenden Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden: subkutanes hormonelles Implantat, Levonorgestrel freisetzendes Intrauterin-System, Medroxyprogesteronacetat-Depot, Eileitersterilisation, Einnahme von ovulationsinhibierendem Progesteron oder Geschlechtsverkehr mit einem vasektomierten männlichen Partner (Vasektomie muss durch 2 negative Samenanalysen bestätigt werden). Alternativ können sich Frauen zu absoluter und kontinuierlicher Abstinenz verpflichten, die monatlich von ihrem Arzt bestätigt wird. Die Empfängnisverhütung beginnt 4 Wochen vor Therapiebeginn, erfolgt während der Therapie einschließlich der Therapieunterbrechungen, und wird für 4 Wochen nach Absetzen von Thalidomid und für 4 Monate nach Absetzen von Daratumumab fortgesetzt.</p> <p>7. Gebärfähige Frauen müssen während der Screeningphase 2 negative Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorweisen, den ersten innerhalb von 10 bis 14 Tage und den zweiten innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Medikamenteneinnahme.</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> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienteilnehmer mit vorangegangener Einnahme von Daratumumab oder einer anderen CD38-Therapie. 2. Studienteilnehmer mit Diagnose einer primären Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Smoldering Multiplen Myeloms oder eines solitären Plasmozytoms. Eine MGUS ist definiert durch die Anwesenheit eines M-Protein-Anteils von <3 g/dl und (falls bestimmt) eines Plasmazell-Anteils im Knochenmark von ≤10 % (119), die Abwesenheit von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz infolge des M-Proteins). Ein Smoldering Multiples Myelom ist definiert als asymptomatisches Multiples Myelom ohne Beeinträchtigung von Gewebe und Organen und ohne Organschäden (119, 120).</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Studienteilnehmer mit Diagnose Morbus Waldenström oder anderen Erkrankungen, in denen bei fehlender klonaler Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen das IgM M-Protein präsent ist. 4. Studienteilnehmer mit einer vorangegangenen oder aktuellen systemischen Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung einer Plasmazellerkrankung; eine Ausnahme ist die kurze Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) vor der Behandlung. 5. Studienteilnehmer mit peripherer Neuropathie oder neuropathischen Schmerzen CTCAE-Grad ≥2 (NCI CTCAE Version 4). 6. Studienteilnehmer mit einer früheren oder gleichzeitigen invasiven Malignität (Ausnahme: Multiples Myelom) innerhalb von 10 Jahren vor Studienbeginn mit Ausnahme von entsprechend behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, einem Karzinom in situ des Gebärmutterhalses, einem vor ≥3 Jahren diagnostiziertem lokalisiertem Prostata-Adenokarzinom, das keine Anzeichen für ein biochemisches Versagen zeigt, oder von anderen Krebsarten, bei denen der Studienteilnehmer eine potenziell kurative Therapie durchlaufen hat und seit ≥10 Jahren keine Anzeichen für diese Krankheit vorliegen. 7. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 des 1. Zyklus. 8. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 des 1. Zyklus. 9. Hinweis auf klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms. 10. 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden).</p> <p>b. Vorliegendes moderates oder schweres Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Studienteilnehmer mit kontrolliertem intermittierendem Asthma oder mit kontrolliertem milden und persistierendem Asthma können in die Studie eingeschlossen werden).</p> <p>11. Studienteilnehmer mit seropositivem HIV-Test, aktiver Hepatitis B oder Hepatitis C.</p> <p>12. 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.</p> <p>13. Studienteilnehmer mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, einschließlich:</p> <p>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).</p> <p>b. unkontrollierte Herzrhythmusstörungen (CTCAE-Grad ≥ 2) 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>14. Studienteilnehmer mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Bor, Mannitol, Kortikosteroiden, monoklonalen Antikörpern oder Humanproteinen oder deren Hilfsstoffe oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten. Studienteilnehmer mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomid.</p> <p>15. 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>16. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Studienteilnehmers, das Studienprotokoll</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>17. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis aller Komponenten der Studienmedikation eine Schwangerschaft planen. Oder Männer, die während der Studie oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis aller Komponenten der Studienmedikation planen ein Kind zu zeugen.</p> <p>18. Studienteilnehmer, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Studienteilnehmer, die einen Eingriff innerhalb der Zeit planen, in der sie voraussichtlich an der Studie teilnehmen. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff.</p> <p>19. 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>20. Studienteilnehmer, die bezüglich einer der Komponenten des Therapieregimes gemäß der lokalen Verschreibungsinformation eine Kontraindikation aufweisen.</p> <p>21. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die eine Resorption von oralen Medikamenten signifikant verändern können.</p> <p>22. Studienteilnehmer, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind sich einer Antithromboseprophylaxe zu unterziehen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Prüfarztleiter: Philippe Moreau, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, on behalf of Intergroupe Français du Myélome (IFM)</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Belgien (13), Frankreich (70), Niederlande (28).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screeningphase: Bis zu 28 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlungsphase: <i>Interventions- und Kontrollarm:</i> Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung): D-VTd-Arm: <u>Daratumumab:</u> <u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage):</i> 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 <i>Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage):</i> 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 <u>Konsolidierungstherapie:</u> <i>Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage):</i> 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 + <u>Bortezomib:</u> <u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 <u>Konsolidierungstherapie:</u> <i>Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 + <u>Thalidomid:</u> <u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage):</i> 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen <u>Konsolidierungstherapie:</u> <i>Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage):</i> 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen + <u>Dexamethason:</u> <u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage):</i> 40 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 <i>Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage):</i> 40 mg p.o. Tag 1, 2 20 mg p.o. Tag 8, 9, 15, 16 <u>Konsolidierungstherapie:</u> <i>Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage):</i> 20 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 An den Tagen der Daratumumab-Infusion kann Dexamethason auch i.v. über 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion gegeben werden.</p> <p>VTd-Arm: <u>Bortezomib:</u> <u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 <u>Konsolidierungstherapie:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 +</p> <p><u>Thalidomid:</u> Induktionstherapie: Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 100 mg p.o. täglich vor dem Schlafengehen +</p> <p><u>Dexamethason:</u> Induktionstherapie: Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. Tag 1, 2 20 mg p.o. Tag 8, 9, 15, 16 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</p> <p>Teil 2 (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung): Daratumumab-Erhaltungs-Arm: Erhaltungstherapie: Nach Re-Randomisierung: bis zu max. 2 Jahren (Zykluslänge: 8 Wochen): 16 mg/kg KG i.v. einmal wöchentlich alle 8 Wochen bis Krankheitsprogression (max. 2 Jahre)</p> <p>Observationsarm: Erhaltungstherapie: Nach Re-Randomisierung bis zu max. 2 Jahren: Keine Therapie, nur Observation bis Krankheitsprogression (max. 2 Jahre)</p> <p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab: Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung): An den Tagen der Daratumumab-Infusion erhält der Studienteilnehmer vor der Daratumumab-Infusion folgende Prämedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Paracetamol (Acetaminophen):</u> 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion Induktionstherapie: Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Konsolidierungstherapie: Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 • <u>Antihistaminikum:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(H₁-Rezeptorantagonist entsprechend dem Institutsstandard) bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion</p> <p><u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage):</i> Tag 1, 8, 15, 22 <i>Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage):</i> Tag 1, 15</p> <p><u>Konsolidierungstherapie:</u> <i>Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage):</i> Tag 1, 15</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Montelukast:</u> 10 mg p.o. <u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1 (Länge: 28 Tage):</i> Tag 1 und optional an allen anderen Tagen der Daratumumab-Infusion • <u>Dexamethason:</u> <u>Induktionstherapie:</u> <i>Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage):</i> 40 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 (an den Tagen der Daratumumab-Infusion) <i>Zyklus 3-4 (Länge: 28 Tage):</i> 40 mg i.v. oder p.o. Tag 1 (am Tag der Daratumumab-Infusion) 20 mg i.v. oder p.o. Tag 15 (am Tag der Daratumumab-Infusion) <u>Konsolidierungstherapie:</u> <i>Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage):</i> 20 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 15 (an den Tagen der Daratumumab-Infusion) Die Dexamethason-Prämedikation entspricht in Teil 1 für die angegebenen Tage der Studienmedikation und sollte 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion verabreicht werden. • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Einnahme erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <p>Teil 2 <u>(nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</u> An den Tagen der Daratumumab-Infusion erhält der Studienteilnehmer vor der Daratumumab-Infusion folgende Prämedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Paracetamol (Acetaminophen):</u> 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion • <u>Antihistaminikum:</u> (H₁-Rezeptorantagonist entsprechend dem Institutsstandard) bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion • <u>Montelukast:</u> 10 mg p.o. an Tag 1 der Erhaltungstherapie für die Studienteilnehmer, die das erste Mal

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Daratumumab erhalten und vor allen anderen Daratumumab-Infusionen optional</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dexamethason:</u> 20 mg i.v. oder p.o. bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion. <p>Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Einnahme erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab (für Teil 1 und Teil 2):</i></p> <p>Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit FEV1 <80 %, mildem Asthma oder mildem COPD) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum • Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide \pm lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Studienteilnehmern mit Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol \pm zu inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)
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 Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit stringenter komplettem Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) nach Konsolidierung <p>Primärer Endpunkt Teil 2 (<u>nicht</u> Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) ab der 2. Randomisierung <p>Sekundäre Endpunkte Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) ab der 1. Randomisierung • Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung • Anteil der Studienteilnehmer mit komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) oder besser nach ASCT / Konsolidierung • Anteil der Studienteilnehmer mit minimaler Resterkrankung (Minimal Residual Disease, (MRD)-Negativität nach ASCT / Konsolidierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit stringentem komplettem Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) nach Induktion • PFS nach der nächsten Therapielinie ab der 1. Randomisierung (PFS2) • Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung • Gesamtansprechrates (ORR) sowie Anteil der Studienteilnehmer mit sehr gutem partiellen Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser nach Induktion • Dauer des Ansprechens (\geqPR), Dauer eines Ansprechens von CR oder besser, Dauer eines Ansprechens von sCR • Zeit bis zum ersten Ansprechen (\geqPR) • Einfluss von D-VTd verglichen mit VTd auf die patientenberichtete Wahrnehmung des Gesundheitszustandes <p>Sekundäre Endpunkte Teil 2 (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 2. Randomisierung • Anteil der Studienteilnehmer mit komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) • Anteil der Studienteilnehmer mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität • PFS2 ab der 2. Randomisierung • Gesamtüberleben ab der 2. Randomisierung • Anteil der Studienteilnehmer mit verbessertem Ansprechen • Anteil an MRD-Negativitäts-Konversion • Gesamtansprechrates <p>Sekundäre Endpunkte über die gesamte Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Bewertung der Gesundheitsökonomischen Nutzbarmachung und Ressourcen-Auslastung • Untersuchung der Immunogenität von Daratumumab • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VTd <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkung von Daratumumab auf das Ansprechen und auf die Therapieresistenz

		<p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Laborbestimmungen:</p> <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 des 1. Zyklus • Induktions- und Konsolidierungsphase: Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22, Zyklus 3-6: Tag 1, 15 • Erhaltungsphase: Woche 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105 <p>Serum-Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 des 1. Zyklus • Induktions- und Konsolidierungsphase: Zyklus 1-6: Tag 1 • Erhaltungsphase: Woche 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105 <p>Daratumumab-Immunogenität und Daratumumab-Serumkonzentration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktions- und Konsolidierungsphase: Zyklus 1: Tag 1 • Erhaltungsphase: Woche 1, 52 • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Infusion <p>Prozeduren</p> <p>Größe, Demographie, Krankheitsgeschichte, FEV1-Test, Blutgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>Röntgen-Thorax:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>Indirekter Antiglobulin-Test</p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktions- und Konsolidierungsphase: 72 Stunden vor Zyklus 1 Tag 1 <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Induktions- und Konsolidierungsphase: Zyklus 1-6: Tag 1 • Erhaltungsphase: Woche 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105
--	--	--

		<p>Vitalzeichen (Blutdruck, Temperatur, Puls):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Induktionsphase: Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22, Zyklus 3-4: Tag 1, 15 • Konsolidierungsphase: Zyklus 5-6: Tag 1, 15 • Erhaltungsphase: Woche 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105 <p>VTd-Arm: Messung zu Beginn eines jeden Besuchs D-VTd-Arm: Messung in sitzender Position</p> <p>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-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"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Induktionsphase: Zyklus 4: Tag 28 • Tag 100 nach der ASCT • Erhaltungsphase: Woche 25, 52, 73, 105 • Woche 8 und Woche 16 nach Krankheitsprogression <p>12-Kanal-EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 42 Tagen vor Randomisierung • Induktionsphase: Zyklus 4: Tag 28 • Tag 100 nach der ASCT • Erhaltungsphase: wenn klinisch indiziert <p>Körperliche Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Induktions- und Konsolidierungsphase: wenn klinisch indiziert • Erhaltungsphase: wenn klinisch indiziert <p>Beurteilung des Krankheitsverlaufs: Serum-Protein-Elektrophorese, Urin-Protein-Elektrophorese, Calcium, Albumin:</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Induktionsphase: Zyklus 1-3: Tag 1, Zyklus 4: Tag 1, 28 • Konsolidierungsphase: Zyklus 5-6: Tag 1 • Tag 100 nach der ASCT • Erhaltungsphase: Woche 9, 17, 25, 33, 41, 49, 52, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>β2-Mikroglobulin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>Zytogenetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 42 Tagen vor Randomisierung • Erhaltungsphase: nach der Krankheitsprogression <p>Erhebung lytischer Knochenläsionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 42 Tagen vor Randomisierung • Induktions- und Konsolidierungsphase: wenn klinisch indiziert • Erhaltungsphase: wenn klinisch indiziert <p>Extramedulläres Plasmozytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 42 Tagen vor Randomisierung • Induktions- und Konsolidierungsphase: Wenn möglich alle 4 Wochen bei der körperlichen Untersuchung, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch • Erhaltungsphase: Wenn möglich alle 4 Wochen bei der körperlichen Untersuchung, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch <p>Quantitative Bestimmung der Immunglobuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Induktionsphase: Zyklus 4: Tag 28 • Tag 100 nach der ASCT • Erhaltungsphase: Woche 25, 52, 73, 105

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Knochenmarkuntersuchung (Aspirat, Biopsie) zur Krankheitsbeurteilung (NGS, Durchflusszytometrie z. B. für MRD-Erfassung, Response-Erfassung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 42 Tagen vor Randomisierung • Induktionsphase: Zyklus 4: Tag 28 • Tag 100 nach der ASCT • Erhaltungsphase: Woche 25, 52, 105 (nur Studienteilnehmer mit mindestens VGPR) <p>PRO (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase. Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Induktionsphase: Zyklus 4: Tag 28 • Tag 100 nach der ASCT • Erhaltungsphase: Woche 25, 52, 73, 105 • 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	Die Zielkriterien wurden
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung für die Studie CASSIOPEIA berücksichtigt die Teststärke für die primären Vergleiche beider Phasen der Studie.</p> <p>Für Teil 2 (Erhaltungsphase) wird davon ausgegangen, dass das mediane PFS ab der 2. Randomisierung 45 Monate für den Observationsarm beträgt. Es wird angenommen, dass die Erhaltungsphase mit Daratumumab das Risiko für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Krankheitsprogression oder den Tod um 25 % reduziert wird. Dieses entspricht einem HR=0,75 und einem medianen PFS für den Daratumumab-Arm von 60 Monaten. Um eine Teststärke von 80 % mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ zu erreichen, müssen 390 PFS-Ereignisse eintreten. Unter der Annahme einer Rekrutierungsphase von 36 Monaten und einer Follow-Up-Phase von 45 Monaten wird für diese Studie für die 2. Randomisierung eine Stichprobe von 800 (400 / Studienarm) Studienteilnehmer benötigt.</p> <p>Unter der Annahme, dass 75 % der Studienteilnehmer der Induktions- / ASCT / Konsolidierungsphase für die Erhaltungsphase (Teil 1) randomisiert werden können, wobei hier die erwarteten Ansprechraten und potenzielle Abbruchraten berücksichtigt sind, wird für diese Studie für die 1. Randomisierung (Daratumumab in Kombination mit VTd-Induktion / ASCT / VTd-Konsolidierung vs. VTd-Induktion / ASCT / VTd-Konsolidierung). eine Stichprobe von 1.080 (540 / Studienarm) Studienteilnehmer benötigt. Diese Stichprobe kann mit einer Teststärke von 85 % und einem 2-seitigen α von 0,005 eine Verbesserung der Rate an sCR in Höhe von 25-35 % feststellen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung): Für Teil 1 ist für den primären Endpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit sCR) keine Interimsanalyse geplant.</p> <p>Teil 2 (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung): Für die Erhaltungsphase in Teil 2 ist eine Interimsanalyse geplant, nachdem 273 PFS-Ereignisse in der Population der re-randomisierten Studienteilnehmer eingetreten sind. Das entspricht 70 % der geplanten PFS-Ereignisse für die finale Analyse. Das Signifikanzniveau dieser Interimsanalyse wird durch die Lan-DeMets-alpha-spending-Implementierung der O'Brien-Fleming Grenzfunktion auf Basis der beobachteten Anzahl von PFS-Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse bestimmt. Unter der Annahme, dass 273 PFS-Ereignisse beobachtet werden, beträgt das in dieser Zwischenanalyse aufzuwendende alpha 0,0147 (2-seitig) und 0,0455 (2-seitig) für die finale Analyse.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz für Teil 1 und Teil 2 wird jeweils mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierungssequenz für Teil 1 und Teil 2 wird jeweils mittels permutierter Blöcke erstellt.</p> <p>Sowohl für Teil 1 (1. Randomisierung) als auch für Teil 2 (2. Randomisierung) findet eine Stratifizierung statt.</p> <p><i>Stratifizierung der 1. Randomisierung:</i> Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON), ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko definiert als Vorliegen von del17p oder t(4;14) zentral erfasst zum Zeitpunkt des Screenings)</p> <p><i>Stratifizierung der 2. Randomisierung:</i> Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd), Tiefe der Response nach Induktions- und Konsolidierungstherapie (bestimmt anhand des MRD-Status (positiv / negativ) und dem Ansprechen (sCR / CR / VGPR / PR) nach der Konsolidierungstherapie)</p>
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 für Teil 1 und Teil 2 wird jeweils 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?	<p>a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (bei computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet</p> <p>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.</p> <p>Die Überprüfung aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalysen erfolgt durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Dieses besteht aus einer festen Zahl an Mitgliedern, die erfahren in der Durchführung klinischer Studien in der Hämatologie sind, sowie mindestens einem Statistiker.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Studie CASSIOPEIA untersucht die Behandlung mit Daratumumab in zwei Teilen innerhalb der Erstlinientherapie. Teil 1 beinhaltet die Therapie von Daratumumab in Kombination mit VTd (D-VTd) als Induktions- und Konsolidierungstherapie, Teil 2 die Daratumumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie bei ASCT-geeigneten Studienteilnehmern mit Multiplem Myelom. Daher wird für jede der zwei unterschiedlichen Hypothesen (Induktion / ASCT / Konsolidierung und Erhaltung) eine separate Typ I-Fehlerrate (alpha) auf dem Niveau von 0,05 zugewiesen.</p> <p>Alle statistischen Hypothesentests und das jeweilige 95 %-KI werden 2-seitig dargestellt.</p> <p>Teil 1 (Gegenstand dieser Nutzenbewertung):</p> <p>Signifikanzniveau</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit stringenter kompletter Ansprechrate (stringent complete response, sCR) post-Konsolidierung <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wenn in Teil 1 der Test auf den primären Endpunkt statistisch signifikant ist, werden für Teil 1 die folgenden sekundären Endpunkte sequentiell getestet (jeder mit einem 2-seitigen alpha von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (121), welche die Typ-1-Fehlerrate steuert):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität nach der Konsolidierung • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser nach der Konsolidierung • Progressionsfreies Überleben ab der 1. Randomisierung • Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung <p>Für das PFS ab der 1. Randomisierung wird zum Zeitpunkt der sCR-Analyse in Teil 1 eine Interimsanalyse durchgeführt. Das dafür allokierte alpha ist 0,0001 (2-seitig). Die finale Analyse für PFS ab der 1. Randomisierung erfolgt zur gleichen Zeit wie die Interimsanalyse von PFS ab der 2. Randomisierung für die Erhaltungstherapie. Zu diesem Zeitpunkt sind etwa 400 PFS-Ereignisse eingetreten. Dadurch wird mit einer Teststärke von 80 % und einem alpha von 0,0499 (2-seitig nach der</p>

		<p>Bonferroni-Methode korrigiert) ein HR=0,75 detektiert.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung wird zum Zeitpunkt der Interimsanalyse für PFS ab der 1. Randomisierung in Teil 2 eine Interimsanalyse durchgeführt. Das für das Gesamtüberleben für diese Interimsanalyse allokierte alpha beträgt 0,0005 (2-seitig). Die finale Analyse für das Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung erfolgt zur gleichen Zeit wie die Interimsanalyse von PFS ab der 2. Randomisierung, der Erhaltungstherapie. Das verbleibende alpha beträgt 0,0495 (2-seitig nach der Bonferroni-Methode korrigiert).</p> <p>Analysemethoden</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR-Rate nach Konsolidierung (ITT-Population) Der Vergleich der beiden Arme D-VTd und VTd für die Induktions- und Konsolidierungsphase (Teil 1) in Hinblick auf den Anteil der Studienteilnehmer mit sCR erfolgt mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests in der ITT-Population. Es werden das Odds Ratio inklusive des 2-seitigen 95 %-KI und des p-Wertes aus dem CMH-Test berichtet. Es werden die Stratifizierungsfaktoren der 1. Randomisierung angewendet. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS ab der 1. Randomisierung (ITT-Population) Da das PFS ab der 1. Randomisierung durch die für die Erhaltungsphase erforderliche 2. Randomisierung beeinflusst wird, wird die Methode des inversen Wahrscheinlichkeitsgewichts (inverse probability weight, IPW) verwendet, um die beiden Arme unverzerrt zu vergleichen. Die Analyse des PFS ab der 1. Randomisierung basiert auf der ITT-Population. Zwei einer ITT-Auswertung entsprechende Vergleiche werden für die Populationen der Induktionstherapie durchgeführt, jeweils eine spezifisch für die jeweilige Erhaltungstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ D-VTd – D mono vs. VTd – D mono ○ D-VTd – Observation vs. VTd – Observation Es wird die gewichtete Kaplan-Meier-Methode (122) verwendet, um die Verteilung des PFS für jede der Behandlungssequenzen in den 2 Populationen der Induktionstherapie abzuschätzen. Ein Gewicht von 2 wird den Studienteilnehmern zugeteilt, welche auf die spezifische Erhaltungstherapie randomisiert werden und ein Gewicht von 1 wird den Studienteilnehmern zugeteilt, die nach der
--	--	---

		<p>Induktions-/ Konsolidierungstherapie nicht angesprochen haben oder einer Teilnahme an der Erhaltungsphase nicht zugestimmt haben. Es wird das mediane PFS mit einem 95 %-KI angegeben. Das PFS wird auch für zeitliche Referenzpunkte dargestellt (z. B. 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate, etc.). Weiterhin wird für das PFS die gewichtete KM-Kurve für jede der beiden Induktionstherapiegruppen für die spezifische Erhaltungsphase in den beiden ITT-ähnlichen Populationen der Induktionstherapie dargestellt.</p> <p>Für jeden der beiden Vergleiche wird der Log-rank p-Wert adjustiert mit den Risikofaktoren aus der IPW-Methode für die beiden ITT-ähnlichen Populationen der Induktionstherapie dargestellt. Das Hazard Ratio und dessen 95 %-KI werden mittels einer Cox-Regressionsanalyse mit IPW berechnet (123). Hierbei sind die verwendeten Gewichte dieselben wie bei der oben beschriebenen gewichteten Kaplan-Meier-Methode. Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von PFS-Ereignissen am Ende von Teil 1, werden die Analysen zum PFS ab der 1. Randomisierung nicht stratifiziert (entsprechend den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung Studiengruppenzugehörigkeit, ISS-Stadium, Zytogenetik) ausgewertet.</p> <p>Der Gesamtvergleich der Induktionsbehandlungen wird durchgeführt indem die zwei Vergleiche als zwei Strata in die Analyse eingehen. Für die Schätzung der Varianz wird dabei ein robuster Varianzschätzer (Sandwich-Schätzer) verwendet. Alle 3 Vergleiche werden auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ mit einem geschlossenen Testverfahren getestet. Die statistische Signifikanz wird im Wesentlichen für jeden der 2 Erhaltungsphase-spezifischen Vergleiche festgelegt, wenn sowohl der Vergleich selbst als auch der Gesamtvergleich signifikant sind. Andere Ereignis-Zeit-Endpunkte, mit Ausnahme der Dauer des Ansprechens, werden entsprechend analysiert. Für die Interimsanalyse wird das präspezifizierte alpha anstelle von $\alpha=0,05$ verwendet.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse für den Gesamtvergleich der Induktionstherapie unabhängig vom Ansprechen und der zweiten Randomisierung wird in der ITT-Population durchgeführt. Diese Analyse dient dem Vergleich der beiden Behandlungsstrategien mit D-VTd bzw. VTd, die mit Induktion, ASCT, Konsolidierung starten und dann im Verhältnis 1:1 mit der Daratumumab Erhaltungsphase oder keiner Erhaltungsphase (Observation) fortgesetzt werden. Die Kaplan-Meier-Methode wird zur Abschätzung der Verteilung des</p>
--	--	--

		<p>Gesamt-PFS für jede Behandlungsgruppe verwendet. Der p-Wert für den Vergleich zwischen den Induktionstherapien D-VTd und VTd basiert auf einem Log-rank-Test. Das Hazard Ratio und dessen 95 %-KI werden mittels eines Cox-Modells mit Induktionstherapie als erklärender Variablen berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS werden unabhängig von dem Ansprechen und der 2. Randomisierung für die beiden Induktionstherapiegruppen D-VTd und VTd dargestellt. Zusätzlich werden die Gründe für das PFS und die Zensierung für die ITT-Population zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Für den Gesamtvergleich wird ein Cox-Regressionsmodell mit empirischen oder zeitabhängigen Gewichten als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Um den Einfluss der Transplantation auf die Effizienzpunkte der Induktionstherapie zu bewerten, wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die die Transplantation als zeitabhängige Kovariable oder zusätzlich die Interaktion zwischen Behandlung und Transplantation in dem Cox-Regressionsmodell berücksichtigt (entweder für den Vergleich der beiden Populationen der Induktionstherapie oder für den naiven Vergleich unabhängig von dem Ansprechen und der 2. Randomisierung).</p> <p>Die PFS-Analyse wird unter der Annahme proportionaler Hazards getestet. Die für jedes Zeitintervall erhaltenen Hazard Ratios werden für die einzelnen Phasen (Induktion, ASCT, Konsolidierung, Erhaltung) anhand der durch das Zeitintervall gegebenen Orientierungspunkte dargestellt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse für das PFS, bei der die Krankheitsprogression durch den Prüfarzt entsprechend den IMWG-Kriterien bestimmt wird, wird in gleicher Weise wie zuvor beschrieben durchgeführt.</p> <p>Eine weitere Sensitivitätsanalyse für das PFS, bei der die Ereignisse aufgrund des Beginns einer nachfolgenden Myelomtherapie zensiert werden, wird in gleicher Weise wie zuvor beschrieben durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheitsprogression ab der 1. Randomisierung (ITT-Population) Die Zeit bis zur Krankheitsprogression wird analog zum PFS analysiert. • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser nach Konsolidierung (ITT-Population) Der Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser nach Konsolidierung wird analog zum Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Konsolidierung analysiert.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität nach Konsolidierung (ITT-Population) Der Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität nach Konsolidierung wird analog zum Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Konsolidierung analysiert. Dabei werden für die primäre Analyse die Ergebnisse der Durchflusszytometrie verwendet, als Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse des NGS verwendet. • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR oder besser nach Induktion (ITT-Population) Der Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Induktion wird analog zum Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Konsolidierung analysiert. • PFS nach der nächsten Therapielinie ab der 1. Randomisierung (PFS2) (ITT-Population) Die Zeit bis zur Krankheitsprogression wird analog zum PFS analysiert. • Gesamtüberleben ab der 1. Randomisierung (ITT-Population) Das Gesamtüberleben wird analog zum PFS analysiert. • Gesamtansprechrates (ORR) sowie Anteil der Studienteilnehmer mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser nach Induktion (ITT-Population) Das ORR sowie der Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR oder besser nach Induktion wird analog zum Anteil der Studienteilnehmer mit sCR nach Induktion analysiert. • Dauer des Ansprechens (\geqPR), Dauer eines Ansprechens von CR oder besser, Dauer eines Ansprechens von sCR (Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR) Die Dauer des Ansprechens oder die Dauer eines Ansprechens von CR und sCR besser (oder sCR / Response) wird unter Verwendung der gewichteten Kaplan-Meier-Methode (122) für die Populationen der Induktionstherapie durchgeführt, jeweils eine spezifisch für die jeweilige Erhaltungstherapie in zwei einer ITT-Auswertung entsprechenden Vergleichen deskriptiv dargestellt. Zusätzlich werden Analysen für die beiden Behandlungsgruppen der Induktionstherapie unabhängig vom Ansprechen und unabhängig von der 2. Randomisierung durchgeführt. • Zeit bis zum ersten Ansprechen (\geqPR) (Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für Studienteilnehmer mit einem bestätigten Ansprechen \geqPR wird die Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv beschrieben (Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie Spannweite).</p> <ul style="list-style-type: none"> Einfluss von D-VTd verglichen mit VTd auf die patientenberichtete Wahrnehmung des Gesundheitszustandes (ITT-Population) Für die Erhebungsinstrumente EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 wird für die Baseline-Werte eine deskriptive Statistik für jeden Studienarm und die gesamte Studienpopulation angefertigt. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt für die jeweilige Behandlungsgruppe ermittelt. <p>Es wird ein Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurement, MMRM) durchgeführt, um die Änderung zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt zwischen den beiden Behandlungsarmen zu abzuschätzen. In die Analyse werden alle Studienteilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert eingeschlossen. Die Änderung zu Baseline bildet die abhängige Variable, die unabhängigen Variablen werden gebildet durch die Studienteilnehmer als zufällige Effekte und durch die Ausgangswerte, die Behandlung, den Auswertungszeitpunkt, die Interaktion $\text{Behandlung} * \text{Auswertungszeitpunkt}$ sowie die Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte. Von der Änderung zu Baseline werden Liniendiagramme (inkl. Standardabweichung) über die Zeit pro Behandlungsgruppe erstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population): Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. Die Analyseergebnisse werden für drei Zeitpunkte (nach Induktion, nach ASCT, nach Konsolidierung) sowie für den gesamten Teil 1 für den jeweiligen Behandlungsarm deskriptiv dargestellt (Anzahl, Prozent).
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: <50 Jahre, ≥ 50 Jahre Studiengruppe: IFM, HOVON ISS-Stadium: I, II, III Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko Baseline-Kreatinin-Clearance: >90 ml/min, ≤ 90 ml/min

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • MM-Typ: IgG, Nicht-IgG • ECOG-Performance Status: 0, ≥1 <p>Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <50 Jahre, ≥50 Jahre • Studiengruppe: IFM, HOVON • Baseline-Kreatinin-Clearance: <60 ml/min, 60 bis <90 ml/min, ≥90 ml/min • Baseline-Kreatinin-Clearance mit Anpassungen für Studienteilnehmer mit einem BMI>30 /m²: <60 ml/min, 60 bis <90 ml/min, ≥90 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt
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 (19.06.2018)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-VTd: n=543 VTd: n=542</p> <p>b) Die Induktionsphase erhielten: D-VTd: n=536 VTd: n=538</p> <p>Die Induktionsphase schlossen ab: D-VTd: n=512 VTd: n=507</p> <p>Die Stammzellmobilisierung erhielten: D-VTd: n=506 VTd: n=492</p> <p>Die Stammzelltransplantation erhielten: D-VTd: n=489 VTd: n=484</p> <p>Die Konsolidierungsphase erhielten: D-VTd: n=466 VTd: n=448</p> <p>Die Konsolidierungsphase schlossen ab: D-VTd: n=461 VTd: n=437</p> <p>Für Teil 2 re-randomisiert wurden: D-VTd: n=458 VTd: n=428</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums für den Teil 1 berücksichtigt wurden: D-VTd: n=543 VTd: n=542</p>

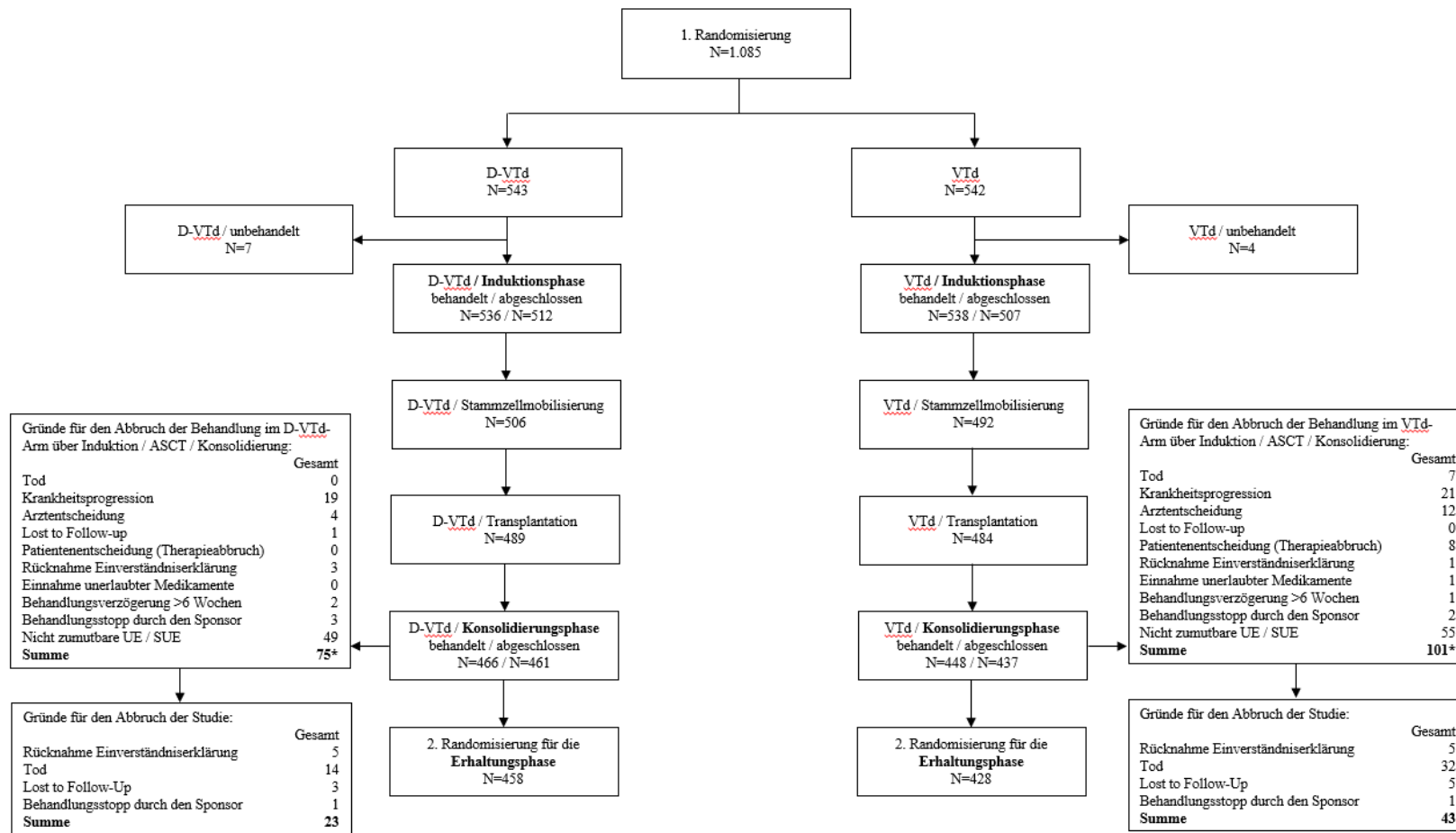
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>1. Datenschnitt (19.06.2018)</p> <p>a) Randomisiert wurden: D-VTd: n=543 VTd: n=542</p> <p>b) Nicht behandelt wurden: D-VTd: n=7 VTd: n=4</p> <p>c) Abbruch der Behandlung (Induktion / ASCT / Konsolidierung): D-VTd: n=75 VTd: n=101</p> <p>i. Tod: D-VTd: n=0 VTd: n=7</p> <p>ii. Krankheitsprogression: D-VTd: n=19 VTd: n=21</p> <p>iii. Arztentscheidung: D-VTd: n=4 VTd: n=12</p> <p>iv. Nicht verfügbar für Nachbeobachtung (Lost to Follow-Up): D-VTd: n=1 VTd: n=0</p> <p>v. Teilnehmerentscheidung (wünscht Abbruch der Therapie, aber stimmt Erhebungen während der Nachbeobachtungszeit zu): D-VTd: n=0 VTd: n=8</p> <p>vi. Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Teilnehmer: D-VTd: n=3 VTd: n=1</p> <p>vii. Einnahme unerlaubter Medikamente D-VTd: n=0 VTd: n=1</p> <p>viii. Behandlungsverzögerung infolge von Toxizität für mehr als 6 Wochen: D-VTd: n=2 VTd: n=1</p> <p>ix. Behandlungsstopp durch den Sponsor: D-VTd: n=3 VTd: n=2</p> <p>x. Nicht zumutbare Unerwünschte Ereignisse / Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: D-VTd: n=49 VTd: n=55</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 22.09.2015 (Datum der ersten unterzeichneten Einverständniserklärung)</p> <p>Das IDMC beurteilt erstmalig die Sicherheitsdaten, nachdem 100 Studienteilnehmer die Konsolidierungsphase abgeschlossen haben. Eine Auswertung erfolgt hierfür nicht.</p> <p>1. Datenschnitt: 19.06.2018</p> <p>2. Datenschnitt 01.05.2019</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VTd-Arm: 18,79 Monate VTd-Arm: 18,92 Monate Gesamt: 18,79 Monate</p> <p>PRO-Endpunkte (ITT-Population): D-VTd-Arm: 8,77 Monate VTd-Arm: 8,59 Monate Gesamt: 8,74 Monate</p> <p>Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VTd-Arm: 9,86 Monate VTd-Arm: 9,73 Monate Gesamt: 9,73 Monate</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VTd-Arm: 29,34 Monate VTd-Arm: 29,17 Monate Gesamt: 29,24 Monate</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRAB: Hyperkalzämie (Hypercalcemia, C), Niereninsuffizienz (Renal failure, R), Anämie (Anemia, A), Knochenbeteiligung (Bone disease, B); D: Daratumumab; dl: Deziliter; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-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); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); Hb: Hämoglobin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IFM: Intergroupe Français du Myélome ; IMWG: International Myeloma Working Group; IPW: Methode des inversen</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wahrscheinlichkeitsgewichts (inverse probability weight); ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; l: Liter; LLN: unterer Grenzwert des Normbereichs (Lower Limit of Normal); M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance); MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurement); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MR: geringes Ansprechen (Minor Response); MRT: Magnetresonanztomographie; ms: Millisekunde; µmol: Mikromol; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NCI: National Cancer Institute; NGS: Next Generation Sequencing; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie; 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); QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit; s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); vs.: versus; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); 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: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; *: Mehrfachnennungen für den Abbruch der Behandlung möglich.

Abbildung 4-45: Flowchart zur Studie CASSIOPEIA (1. Datenschnitt: 19.06.2018, ITT-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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CASSIOPEIA (54767414MMY3006)

Studie: CASSIOPEIA (54767414MMY3006)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414MMY3006 (99)	A
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3006 (117)	B
Studienbericht 54767414MMY3006 (1. Datenschnitt: 19.06.2018) (5) Dokument zum 2. Datenschnitt 54767414MMY3006 (2. Datenschnitt 01.05.2019) (83)	C
clinicaltrials.gov NCT02541383 (79) WHO ICTRP NCT02541383 (80); EUCTR2014-004781-15-NL (81) EU CT EudraCT 2014-004781-15 (82)	D
Moreau et al. (78)	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 CASSIOPEIA 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

Die Randomisierungssequenz für Teil 1 und Teil 2 wird jeweils mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactice 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.

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. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

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 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 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 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 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 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

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 CASSIOPEIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

Die Randomisierungssequenz für Teil 1 und Teil 2 wird jeweils mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactice 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.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind 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 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 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 keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist 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 CASSIOPEIA ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie CASSIOPEIA 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 CASSIOPEIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie CASSIOPEIA 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 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 CASSIOPEIA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie CASSIOPEIA 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist 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 CASSIOPEIA 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 Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) 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 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 CASSIOPEIA 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 Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist 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 CASSIOPEIA 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 mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. 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 CASSIOPEIA 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 mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate (sCR nach Konsolidierung)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 (22-24) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* 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 sCR nach Konsolidierung*) wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* 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 CASSIOPEIA 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 (22-24) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* 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 *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ist 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 CASSIOPEIA 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 (22-24) 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 (5) befindet sich eine Auswertung innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt für den D-VTd-Arm 5,5 % ((543-513)/543), für den VTd-Arm 5,9 % ((542-510)/542). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor (74). 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* 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, 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 CASSIOPEIA 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 (22-24) 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 (5) befindet sich eine Auswertung innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt für den D-VTd-Arm 5,5 % ((543-513)/543), für den VTd-Arm 5,9 % ((542-510)/542). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den Zusatzanalysen zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor (74). 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* 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) 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 ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt für den D-VTd-Arm 5,5 % ((543-513)/543), für den VTd-Arm 5,9 % ((542-510)/542). 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* 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 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 CASSIOPEIA 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 mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (22-24) 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 ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt für den D-VTd-Arm 5,5 % ((543-513)/543), für den VTd-Arm 5,9 % ((542-510)/542). 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* 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 aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist 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 CASSIOPEIA 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, 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 CASSIOPEIA 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CASSIOPEIA 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 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 verzerrenden 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* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EQ-5D-5L* untersucht.

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 % (92,6 % im D-VTd-Arm, 93,4 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT nahe bei 90 % (Tabelle 4-40).

Auch für die ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (92,6 % im D-VTd-Arm, 93,4 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 % (Tabelle 4-40).

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 452 Studienteilnehmer (83,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EQ-5D-5L* vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 446 Studienteilnehmer (82,3 %) der Fall (Tabelle 4-40). Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden.

Zusammenfassend 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 CASSIOPEIA 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 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 verzerrenden 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* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EQ-5D-5L* untersucht.

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 % (92,6 % im D-VTd-Arm, 93,4 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT nahe bei 90 % (Tabelle 4-40).

Auch für die ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (92,6 % im D-VTd-Arm, 93,4 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 % (Tabelle 4-40).

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 452 Studienteilnehmer (83,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 446 Studienteilnehmer (82,3 %) der Fall (Tabelle 4-40). Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensurierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist 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 CASSIOPEIA 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 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 verzerrenden 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* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. 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 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT bei bzw. nahe bei 90 % (Tabelle 4-44).

Auch für die ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 % (Tabelle 4-44).

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 463 Studienteilnehmer (85,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 452 Studienteilnehmer (83,4 %) der Fall) (Tabelle 4-44). Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten der PRO-Endpunkte in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend 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 CASSIOPEIA 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 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 verzerrenden 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* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht.

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 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT bei bzw. nahe bei 90 % (Tabelle 4-44).

Auch für die ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 % (Tabelle 4-44).

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 463 Studienteilnehmer (85,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 452 Studienteilnehmer (83,4 %) der Fall (Tabelle 4-44). Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten der PRO-Endpunkte in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensurierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist 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 CASSIOPEIA 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 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 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 verzerrenden 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* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht.

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 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT bei bzw. nahe bei 90 % (Tabelle 4-44).

Auch für die ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 % (Tabelle 4-44).

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 463 Studienteilnehmer (85,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 452 Studienteilnehmer (83,4 %) der Fall) (Tabelle 4-44). Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten der PRO-Endpunkte in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend 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 CASSIOPEIA 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 Gruppenzugehörigkeit 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 verzerrenden 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* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht.

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 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der Population unter Behandlung bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT bei bzw. nahe bei 90 % (Tabelle 4-44).

Auch für die ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 % (94,1 % im D-VTd-Arm, 94,1 % im VTd-Arm). In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten in der ITT-Population bis zur letzten Erhebung an Tag 100 nach ASCT stets über 70 % (Tabelle 4-44).

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VTd-Arm für 463 Studienteilnehmer (85,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VTd-Arm ist dieses für 452 Studienteilnehmer (83,4 %) der Fall (Tabelle 4-44). Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die für alle Erhebungszeitpunkte hohen Rücklaufquoten, die sich zwischen den Armen kaum unterscheiden, sowie das Vorliegen eines hohen Anteils von Daten mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert lassen den Rückschluss zu, dass nur wenig Studienteilnehmer die Studie infolge von Tod oder Krankheitsprogression abgebrochen haben. Auch sind die medianen Behandlungszeiten bzw. medianen Nachbeobachtungszeiten der PRO-Endpunkte in den beiden Studienarmen vergleichbar (1. Datenschnitt: D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 8,77 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 8,59 Monate). Somit kann eine informierte Zensurierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist 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 CASSIOPEIA 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 ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Behandlungsarm mit Daratumumab 1,3 % ((543-536)/543), für den VTd-Arm 0,7 % ((542-538)/542). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *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

Das Verzerrungspotenzial ist für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungsdauer oder Nachbeobachtungsdauer und der Zeitpunkt des Auftretens sowie die Schwere der unerwünschten Ereignisse einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben.

Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden UE* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden.

Sonstige verzerrenden Aspekte können bei dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die medianen Behandlungszeiten bzw. die medianen Nachbeobachtungszeiten der Sicherheitsendpunkte sind in beiden Armen etwa gleich lang (D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 9,86 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 9,73 Monate). Auch haben zum 1. Datenschnitt gemäß dem Studiendesign bereits alle Patienten den Teil 1 der Studie abgeschlossen. Zudem haben sowohl im D-VTd-Arm als auch im VTd-Arm bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche UE* erfahren (D-VTd-Arm: 99,8 %, VTd-Arm: 99,6 %). Auch *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im D-VTd-Arm 80,6 % und im VTd-Arm 76,0 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-53). Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Für *UE, 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.

Bei dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* kann somit eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

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 CASSIOPEIA 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 ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Behandlungsarm mit Daratumumab 1,3 % ((543-536)/543), für den VTd-Arm 0,7 % ((542-538)/542). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *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.

Das Verzerrungspotenzial ist für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungsdauer oder Nachbeobachtungsdauer und der Zeitpunkt des Auftretens sowie die Schwere

der unerwünschten Ereignisse einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben.

Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und die *Schwerwiegenden UE* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden.

Sonstige verzerrenden Aspekte können bei dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die medianen Behandlungszeiten bzw. die medianen Nachbeobachtungszeiten der Sicherheitsendpunkte sind in beiden Armen etwa gleich lang (D-VTd-Arm: 8,87 Monate bzw. 9,86 Monate, VTd-Arm: 8,74 Monate bzw. 9,73 Monate). Auch haben zum 1. Datenschnitt gemäß dem Studiendesign bereits alle Patienten den Teil 1 der Studie abgeschlossen. Zudem haben sowohl im D-VTd-Arm als auch im VTd-Arm bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche UE* erfahren (D-VTd-Arm: 99,8 %, VTd-Arm: 99,6 %). Auch *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im D-VTd-Arm 80,6 % und im VTd-Arm 76,0 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-53). Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Risiko. Für *UE, 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.

Bei dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* kann somit eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Zusammenfassend werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Endpunkte *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und für die Endpunkte *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *Schwerwiegende UE* ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Gesamtrate der *Unerwünschten Ereignisse* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

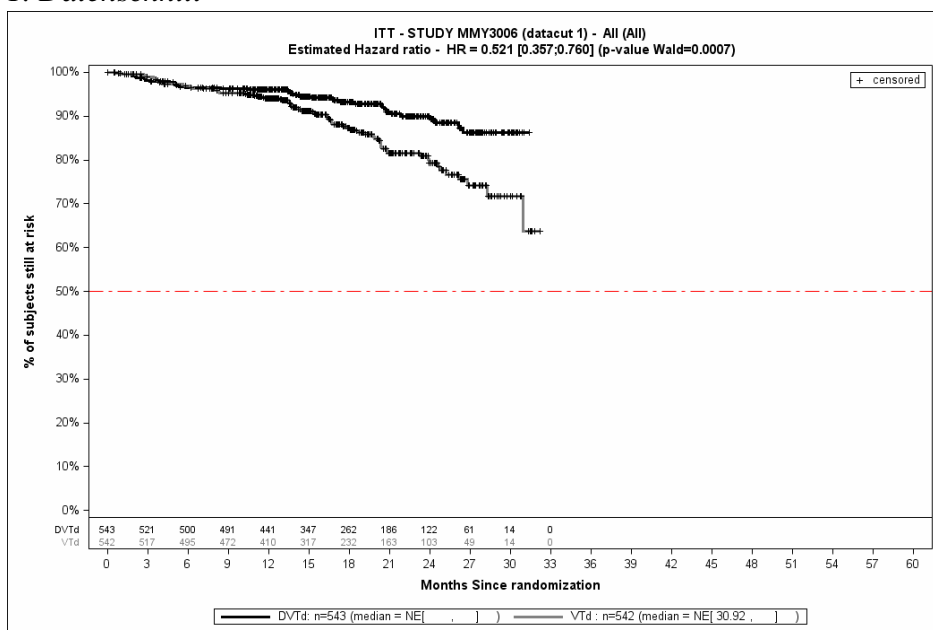
In diesem Anhang finden sich die zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu denjenigen Endpunkten, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (*Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens*) oder bei denen das Ergebnis nicht signifikant ist.

Studie CASSIOPEIA

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

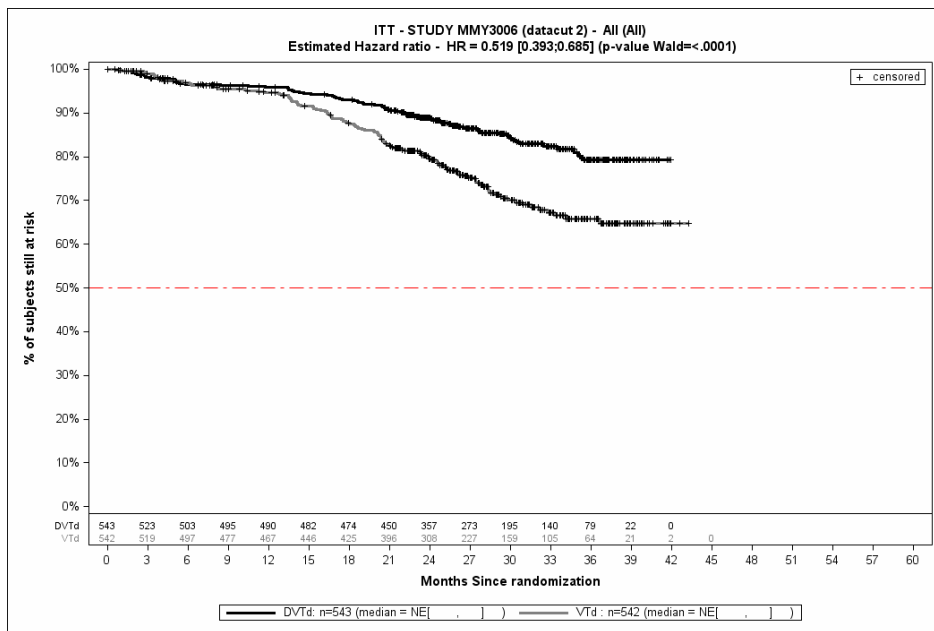
ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

1. Datenschnitt



Quelle: Studienbericht 54767414MMY3006, Abbildung GEFTTP01E (5), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

2. Datenschnitt

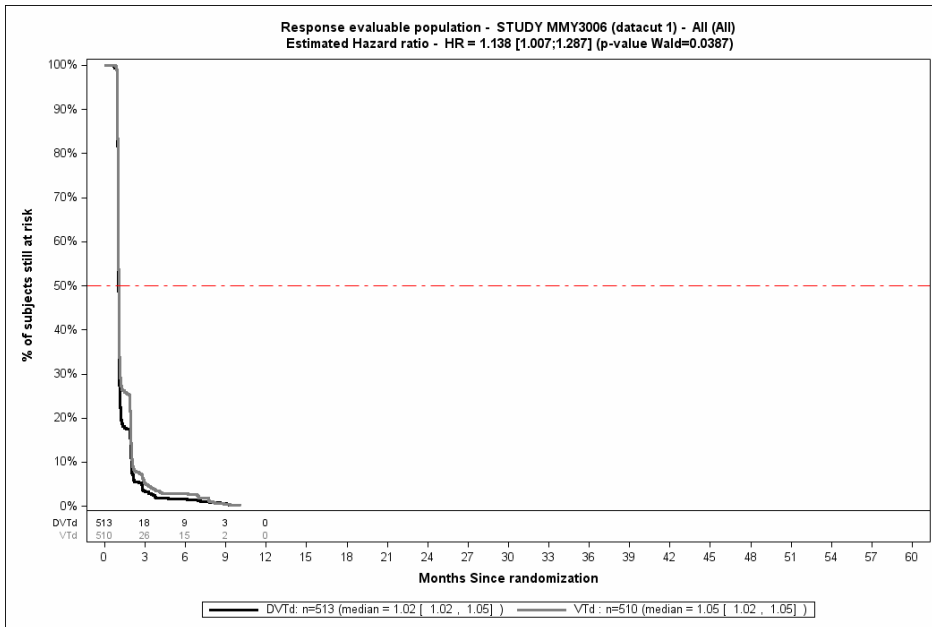


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

Morbidität - Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

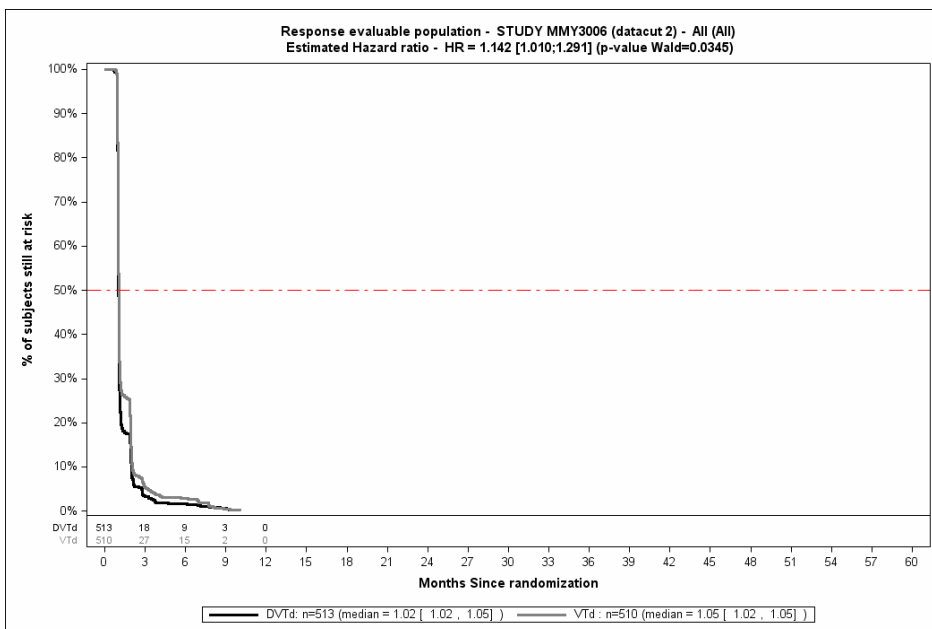
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

1. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

2. Datenschnitt



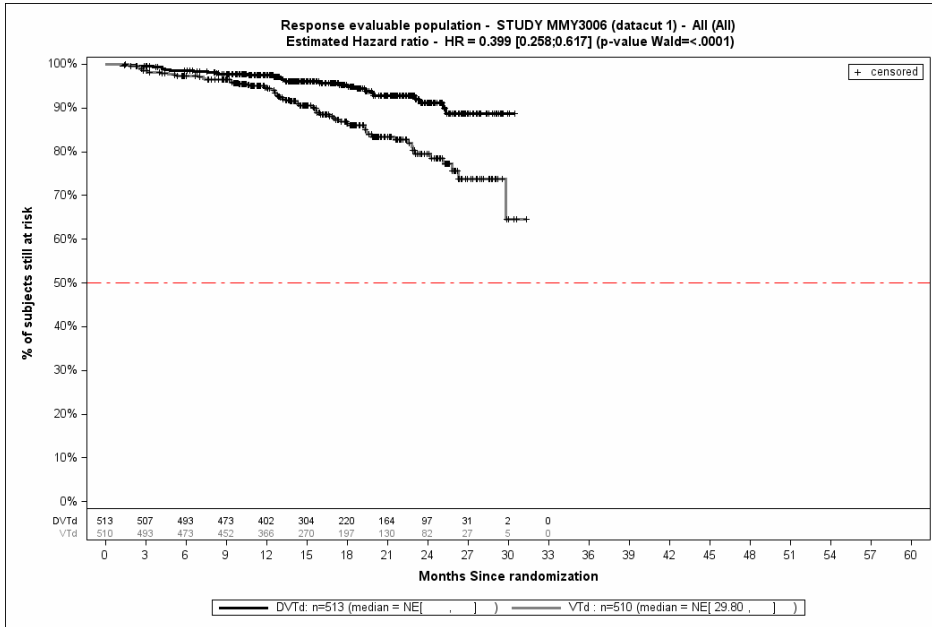
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

ITT-Population, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

Morbidität – Dauer des Ansprechens RCT

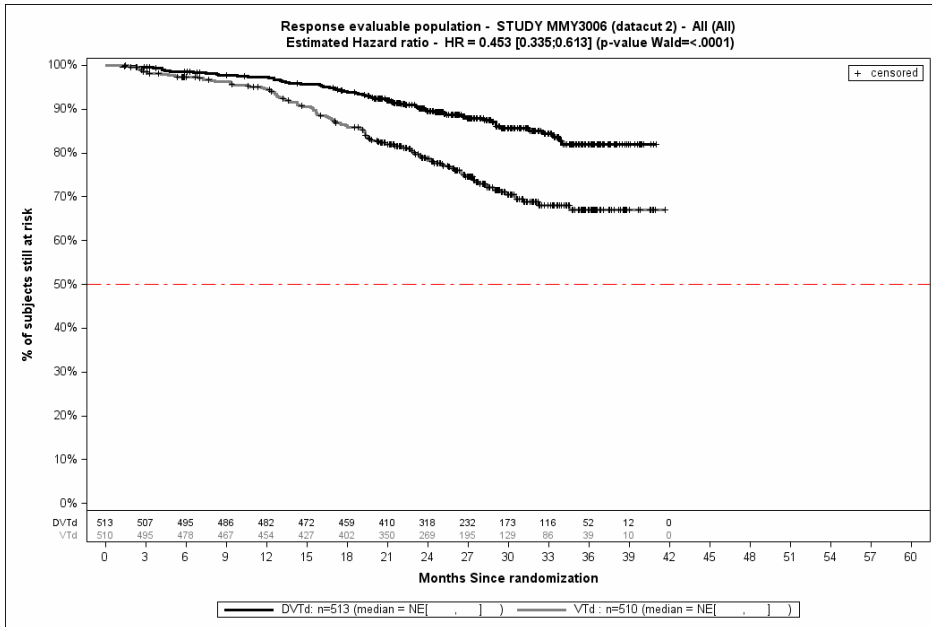
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Erhebung mittels eines validierten Computeralgorithmus

1. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

2. Datenschnitt

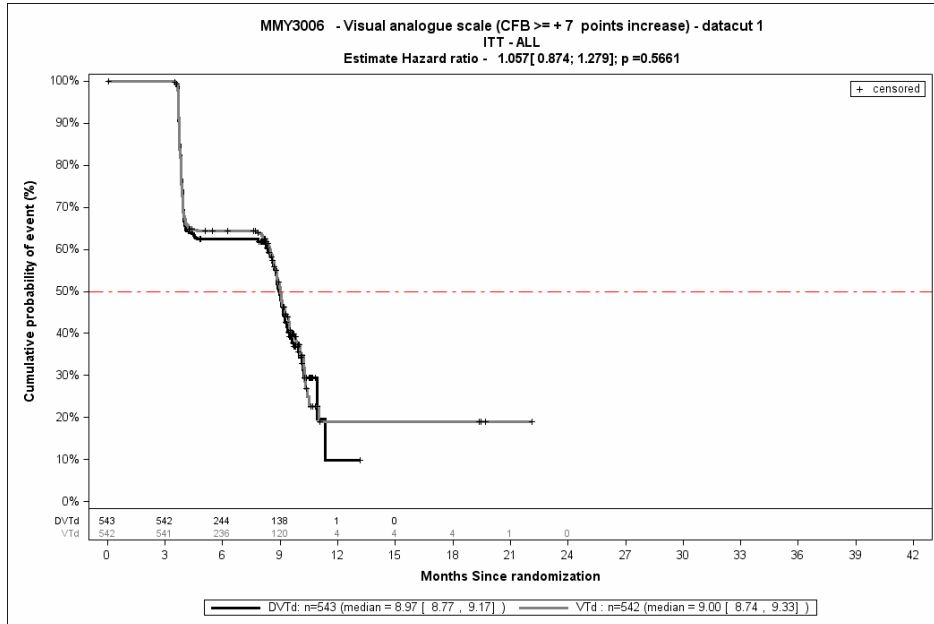


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

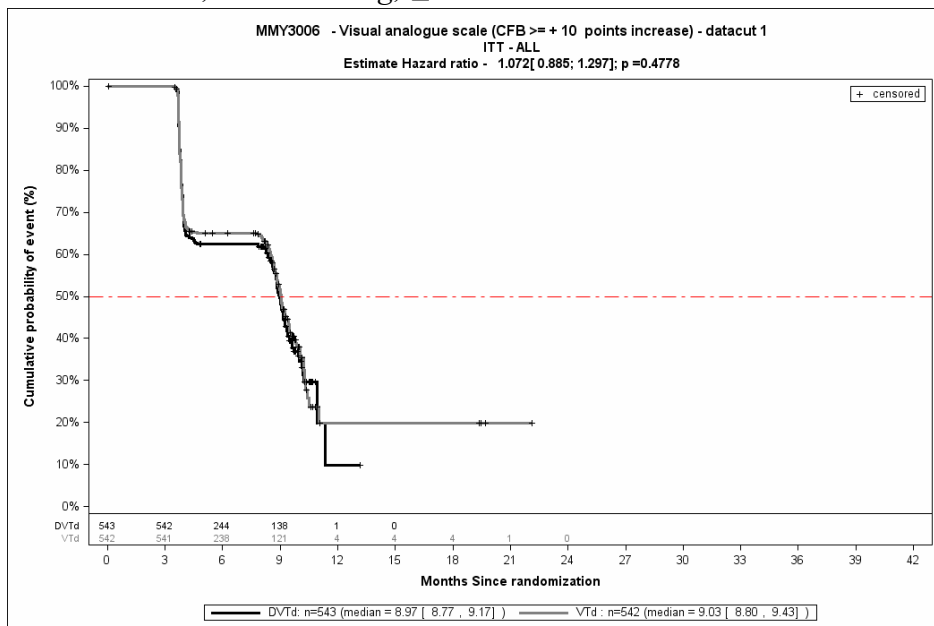
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 7



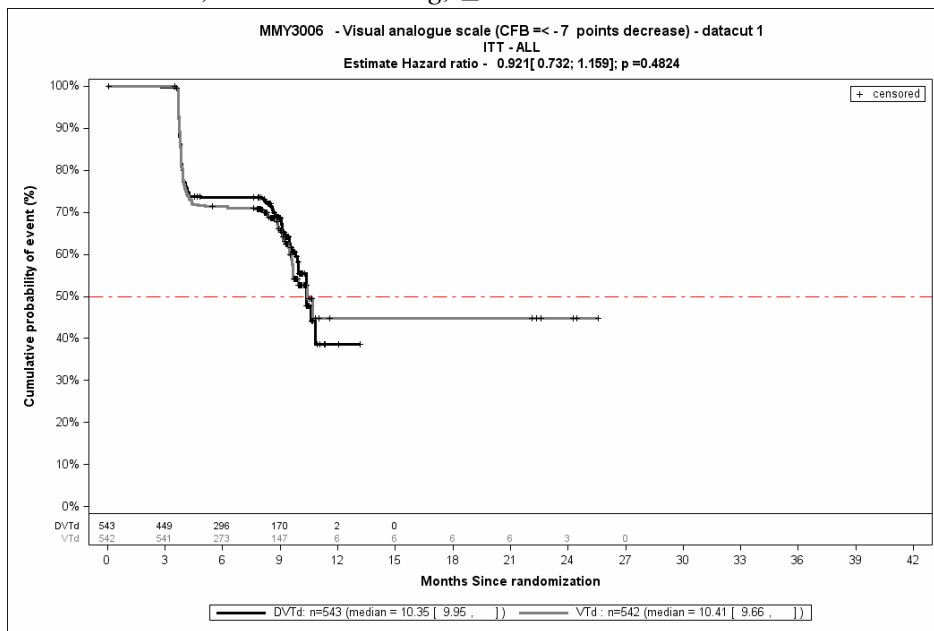
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10



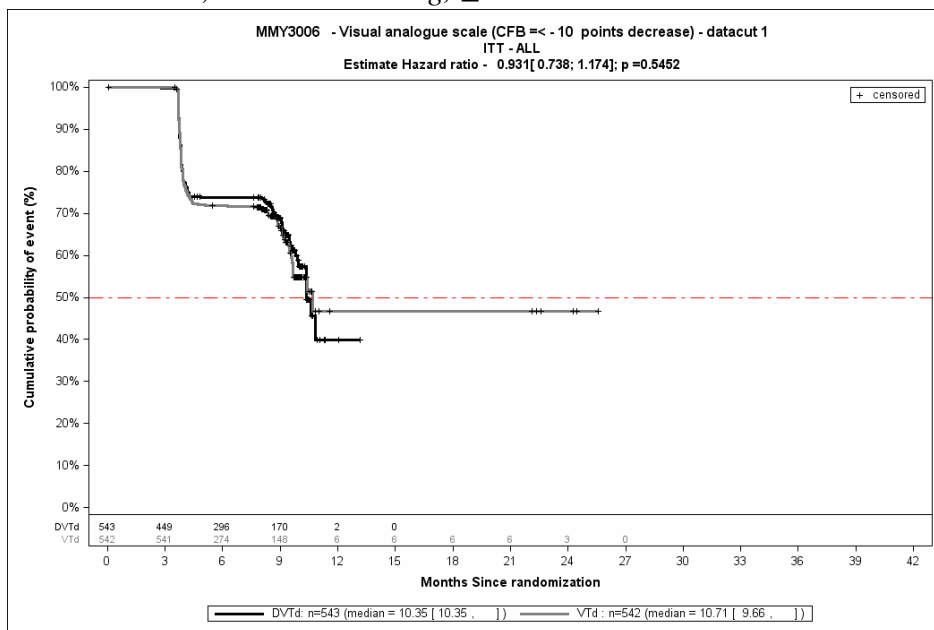
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 7



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10

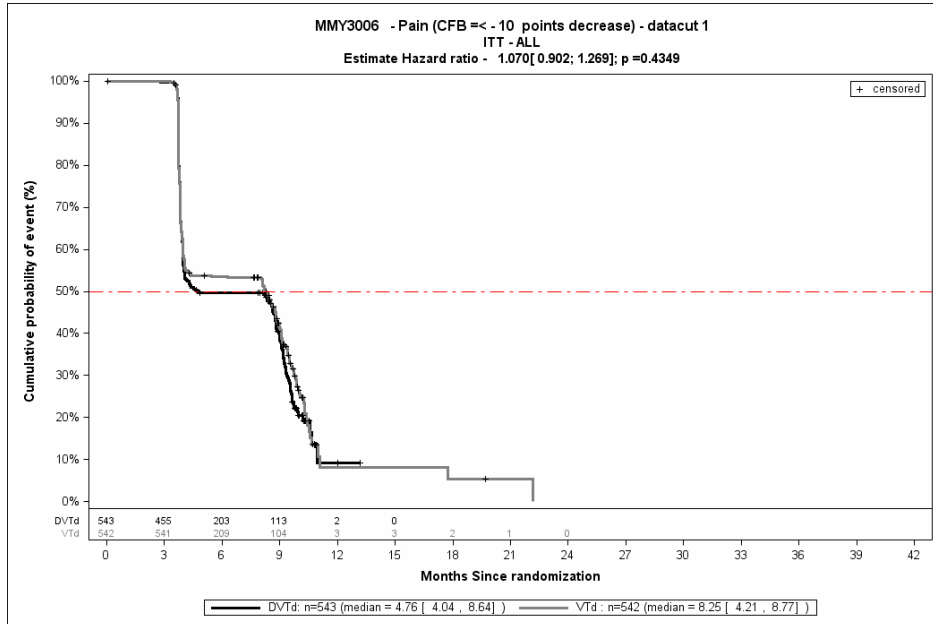


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen– RCT

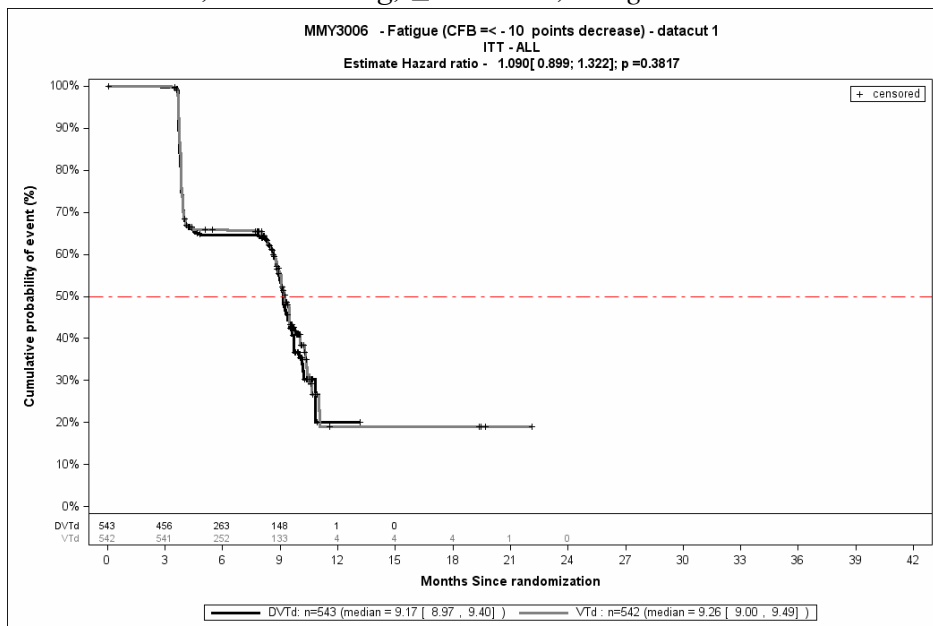
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Schmerz



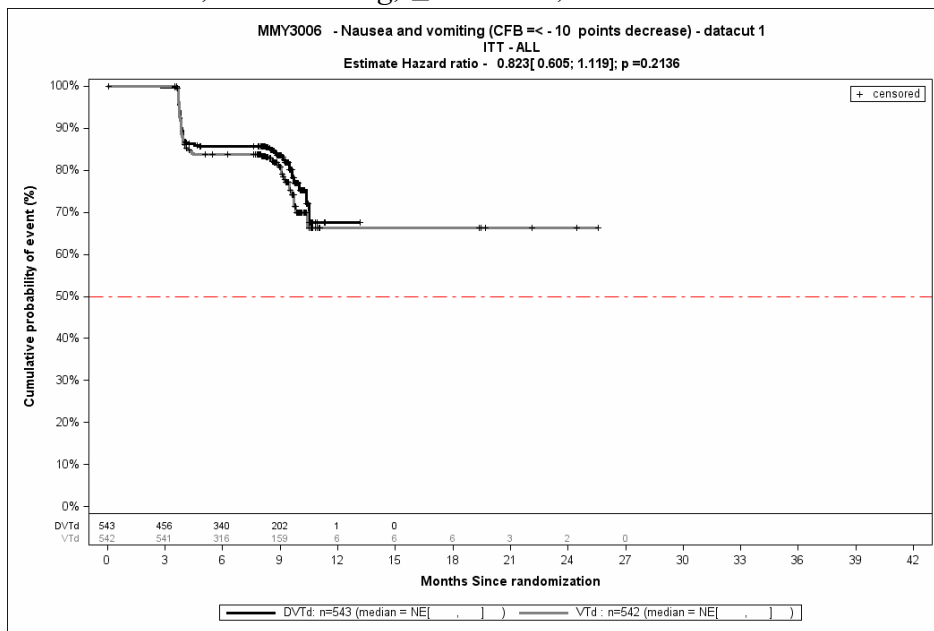
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Fatigue



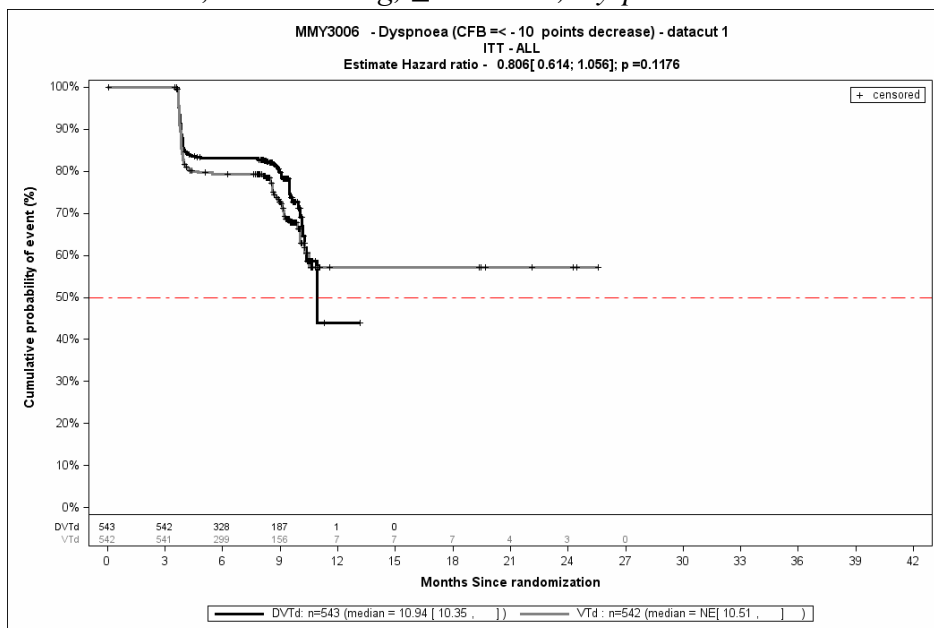
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



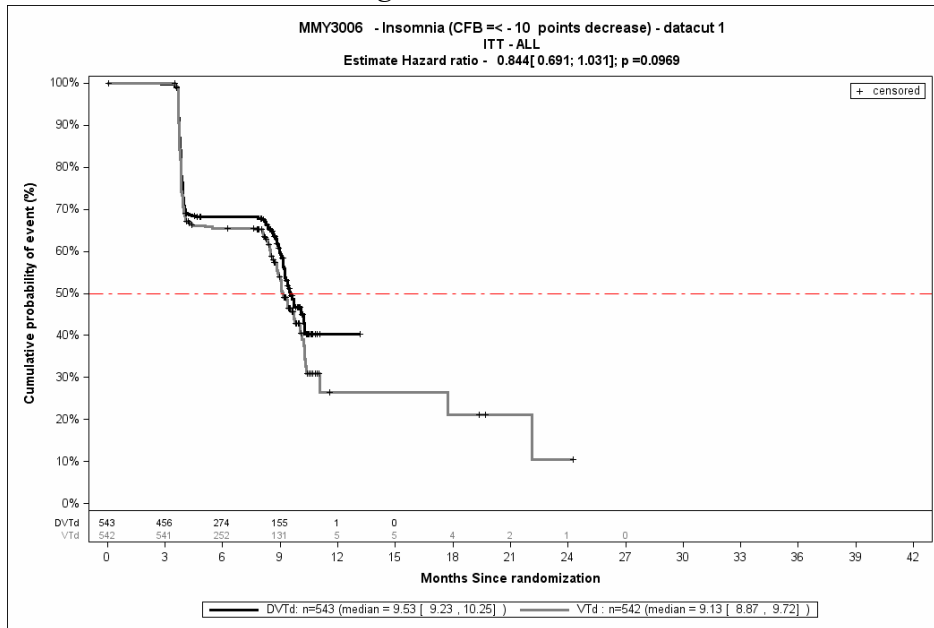
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Dyspnoe



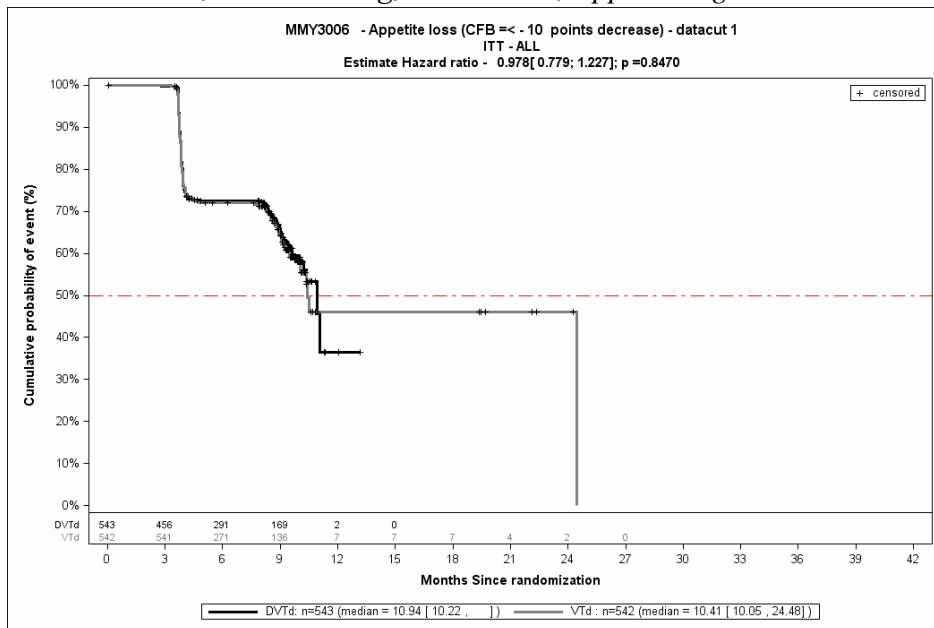
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Insomnie



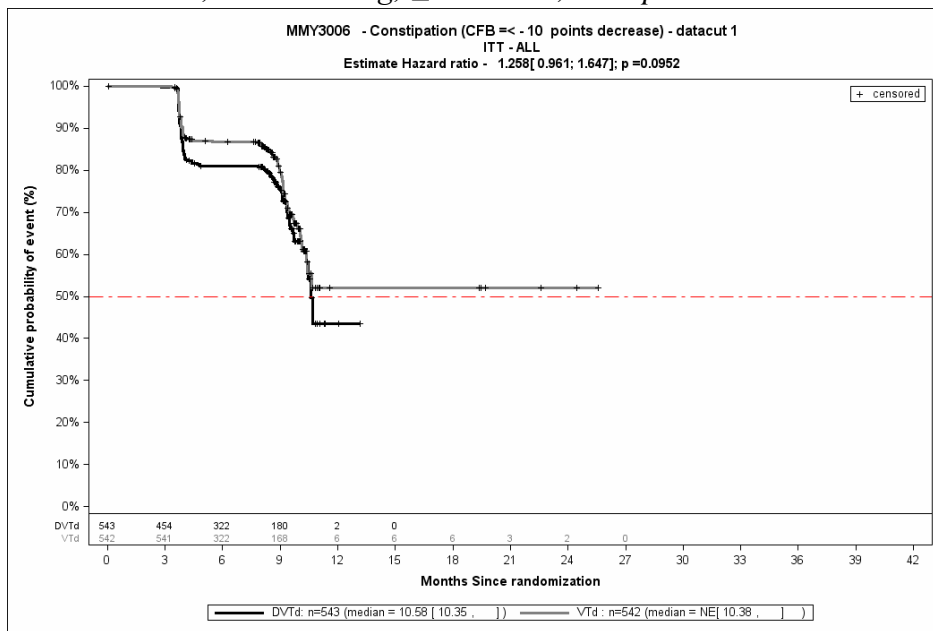
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



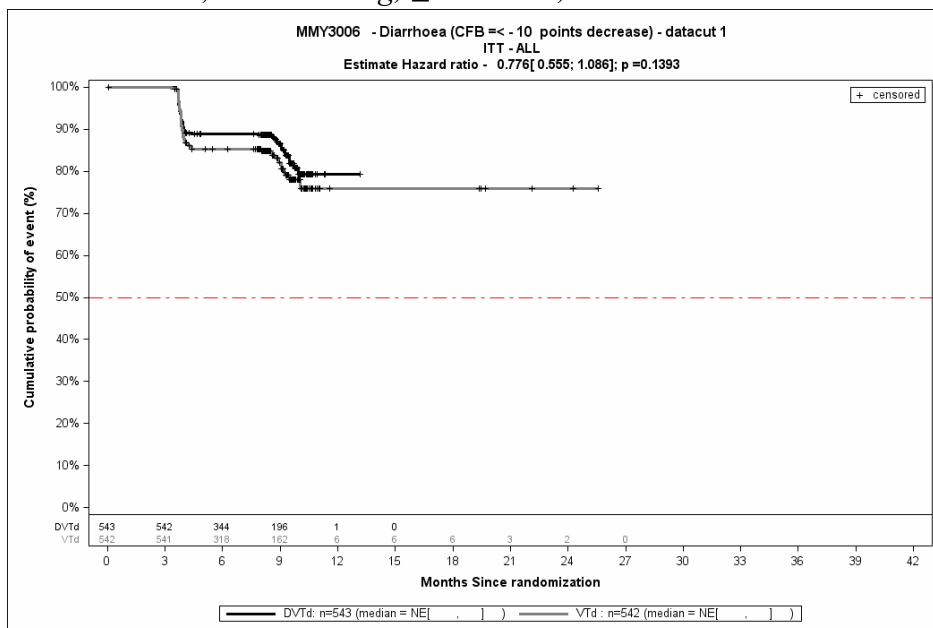
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Obstipation



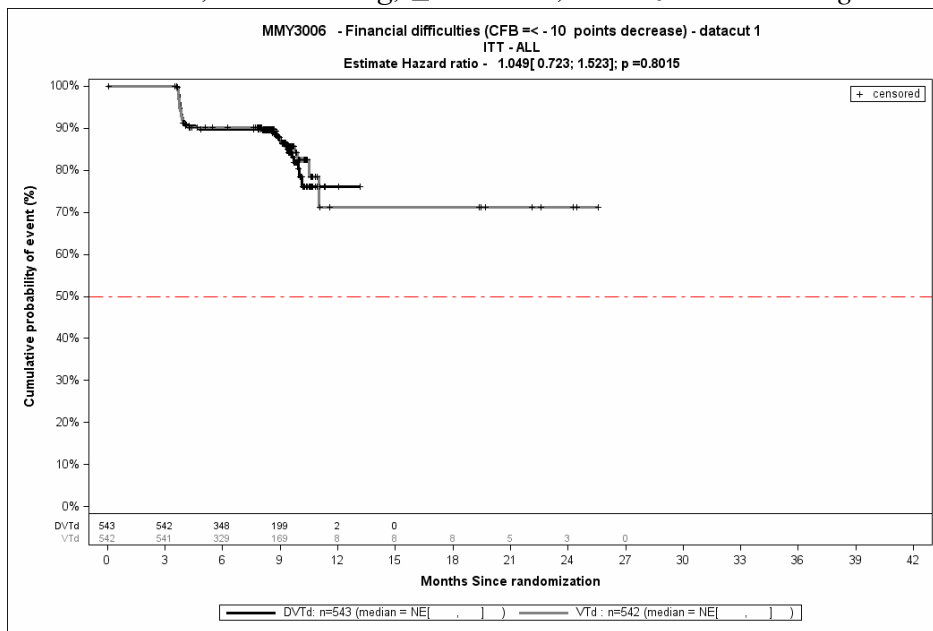
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Diarrhoe



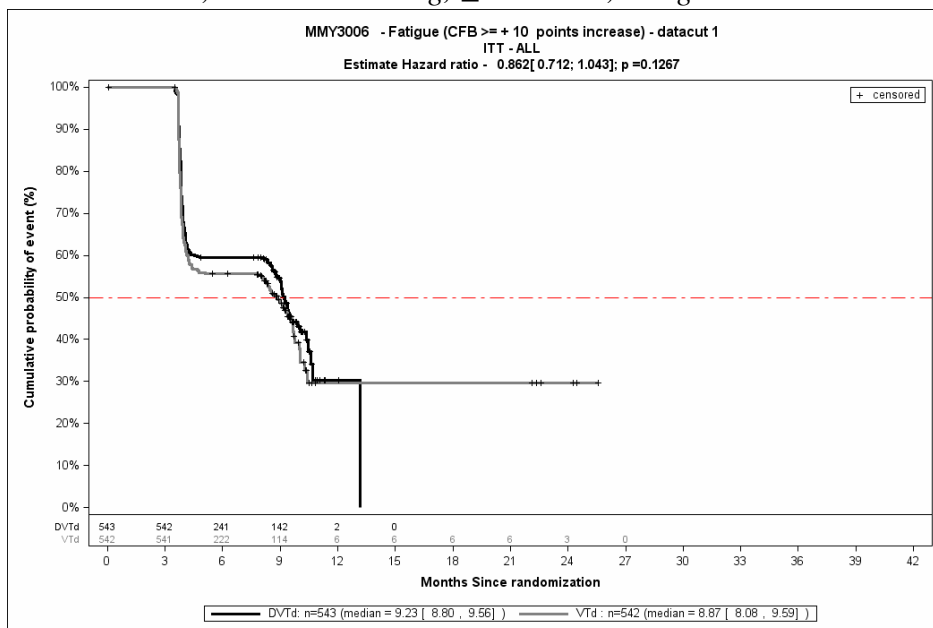
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Finanzielle Schwierigkeiten



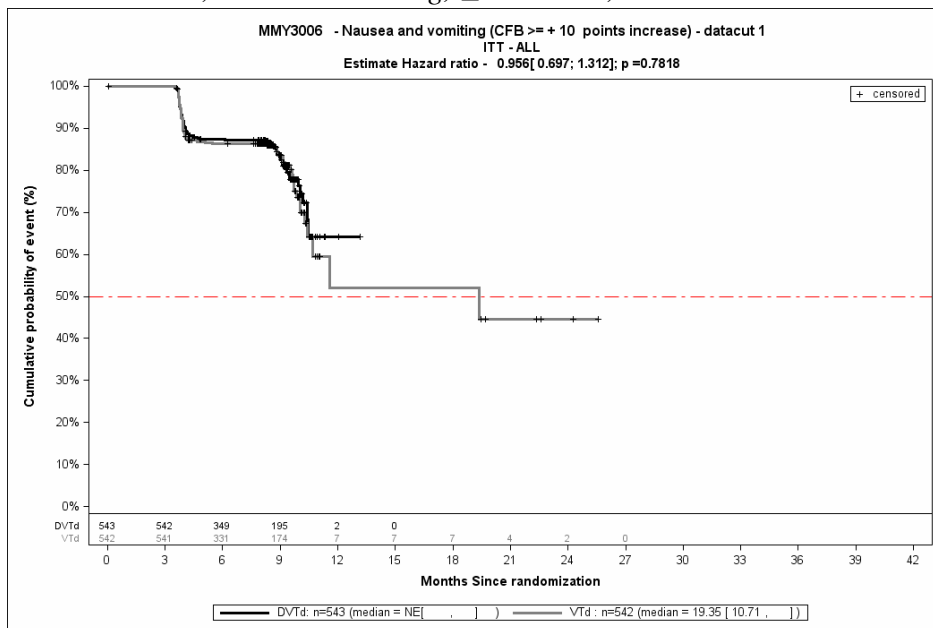
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Fatigue



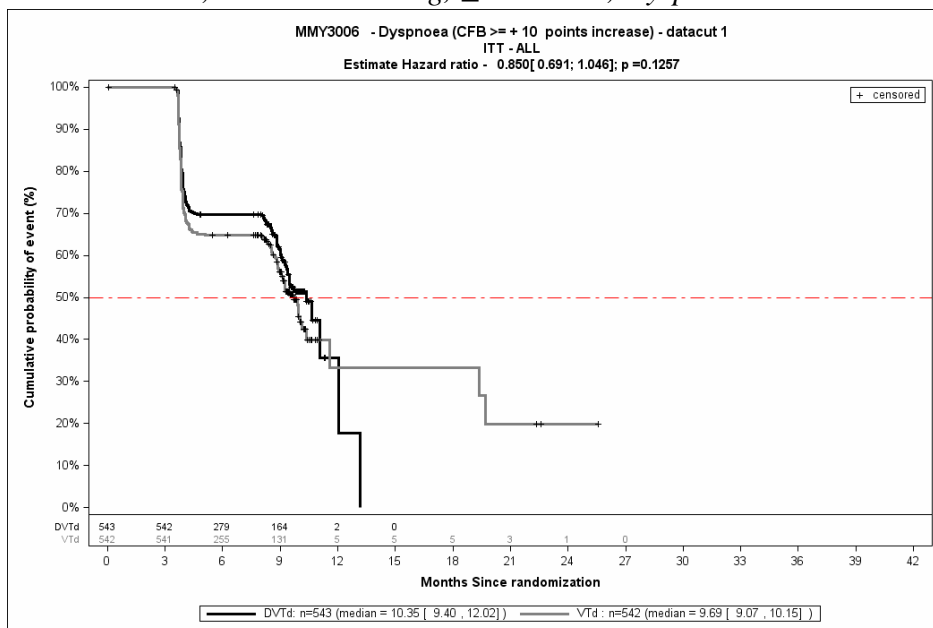
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Übelkeit und Erbrechen



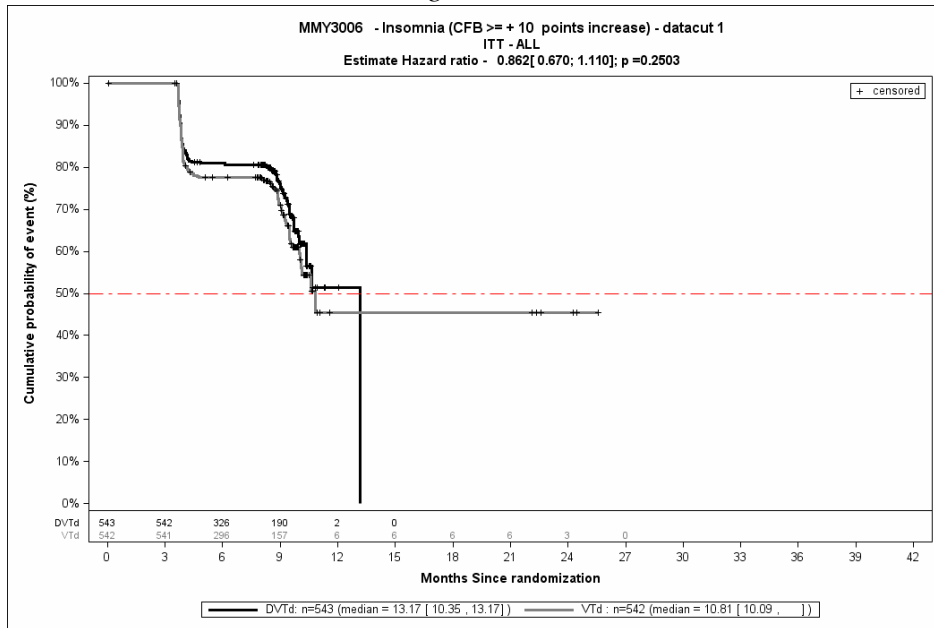
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Dyspnoe



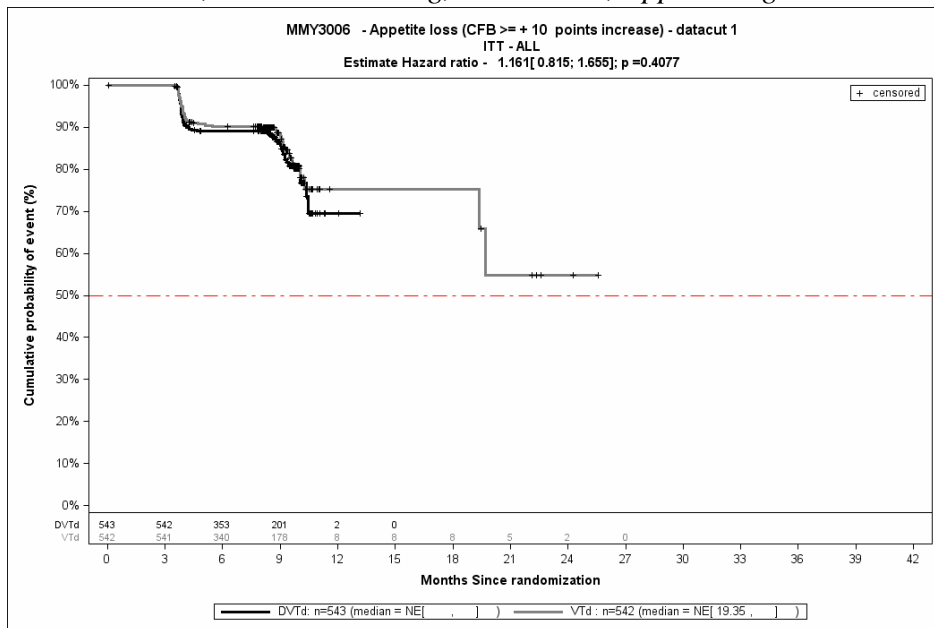
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Insomnie



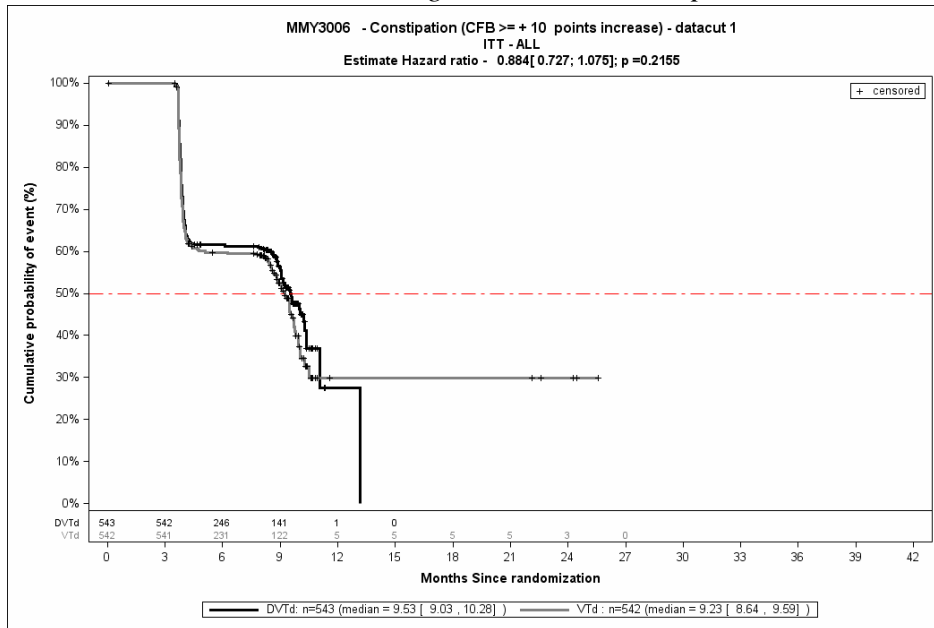
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Appetitlosigkeit



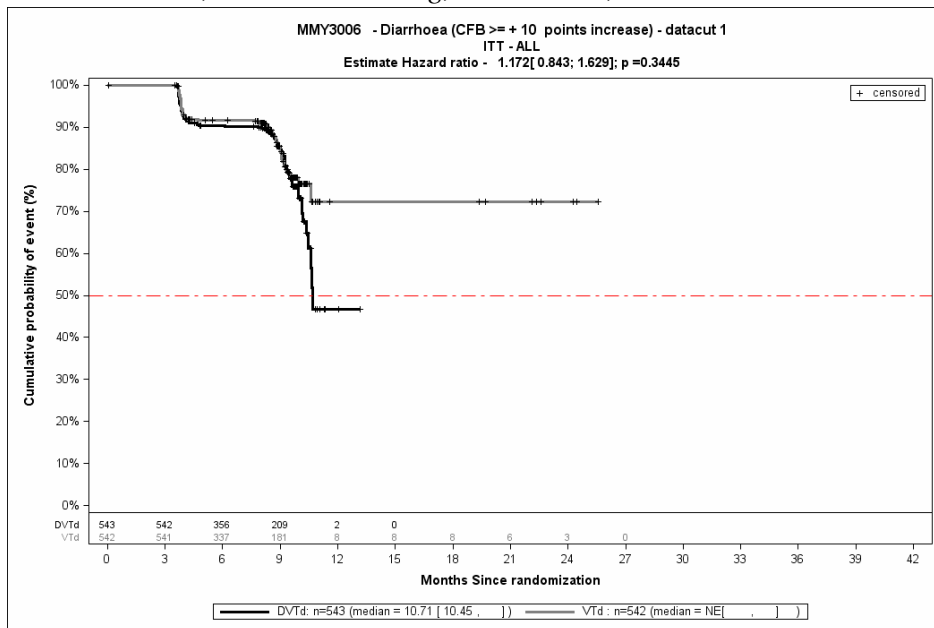
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Obstipation



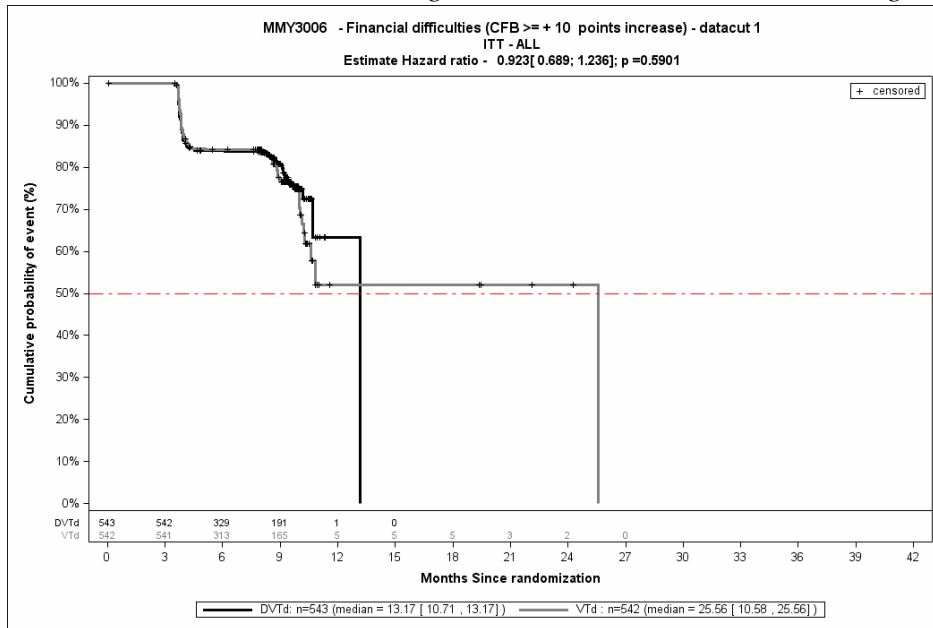
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Diarrhoe



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Finanzielle Schwierigkeiten

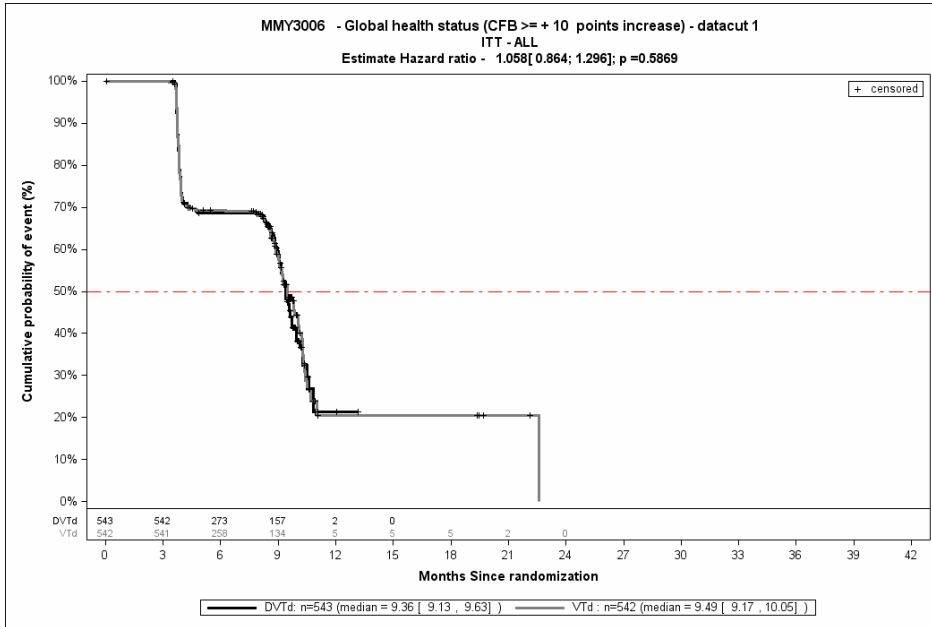


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCT

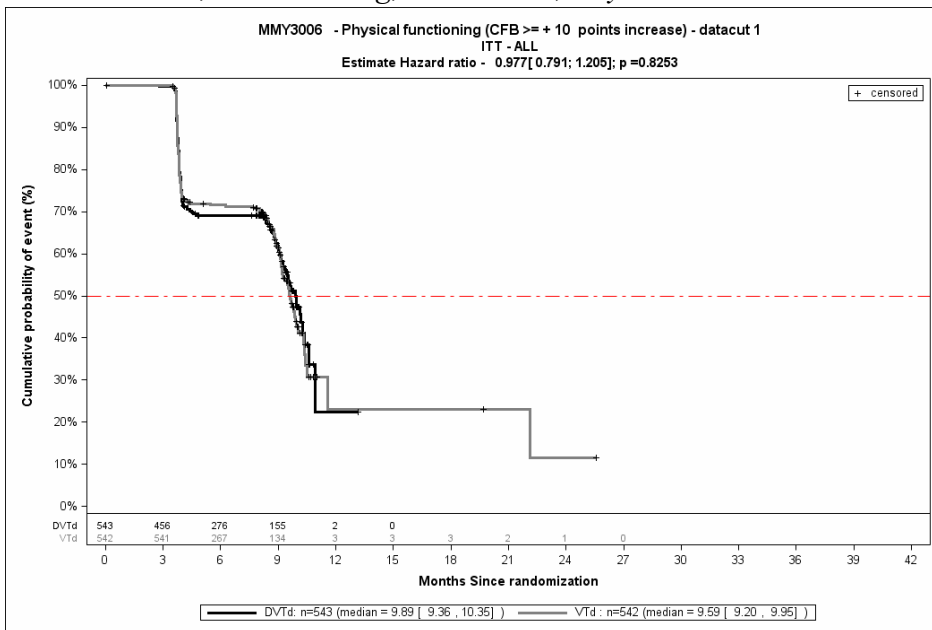
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, ≥ MCID 10, Allgemeiner Gesundheitszustand



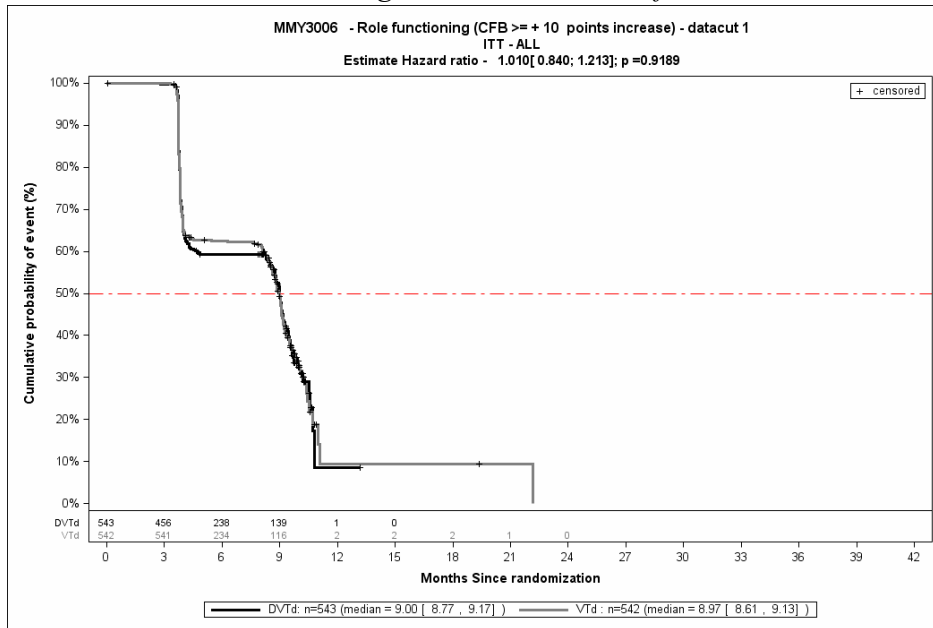
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, ≥ MCID 10, Physische Funktion



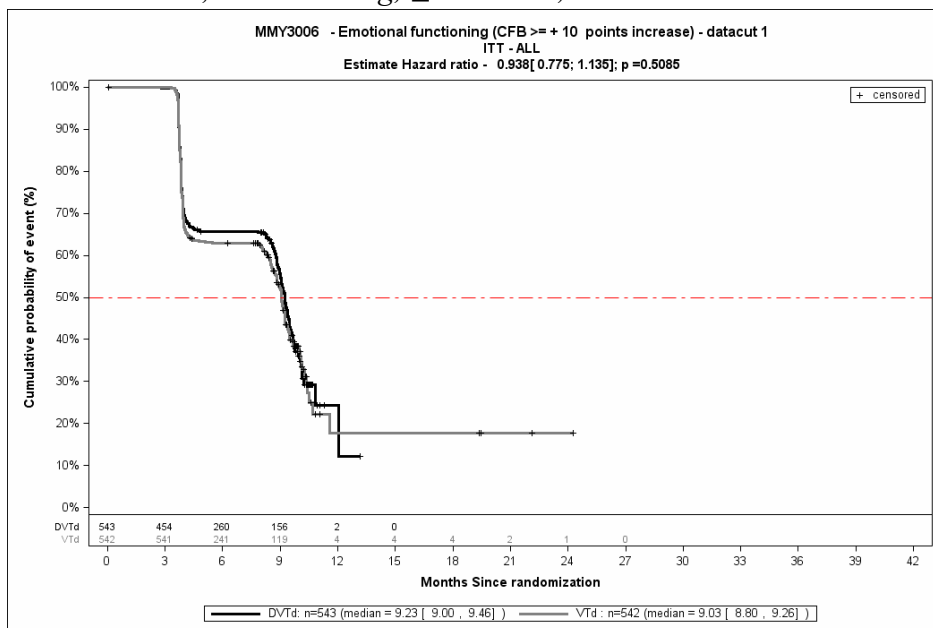
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



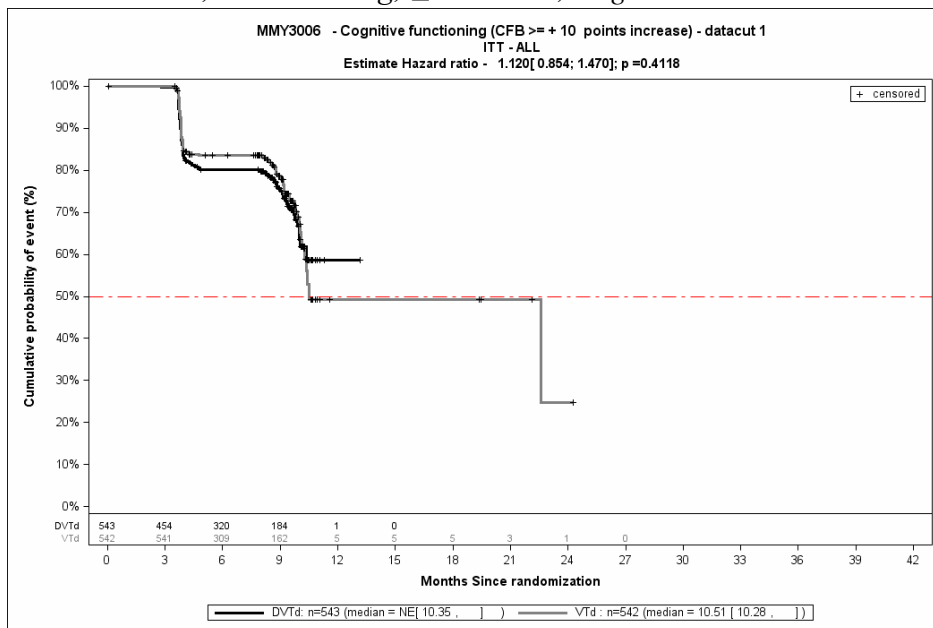
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



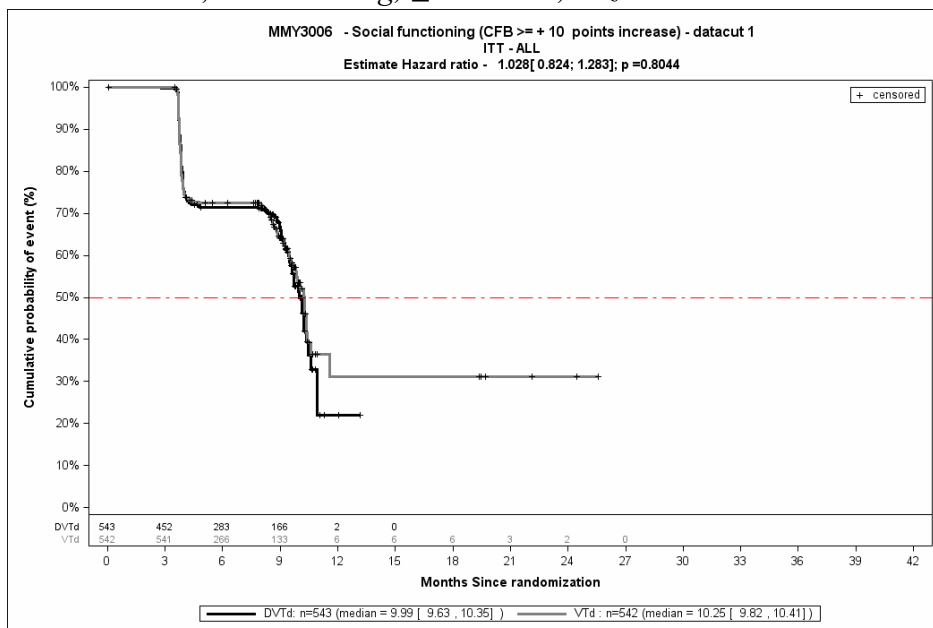
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



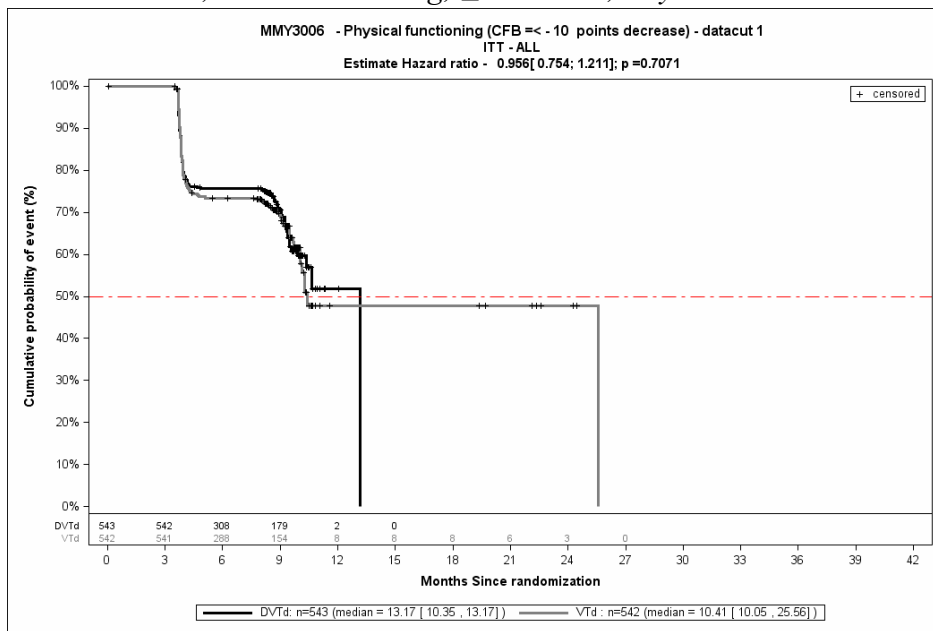
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verbesserung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



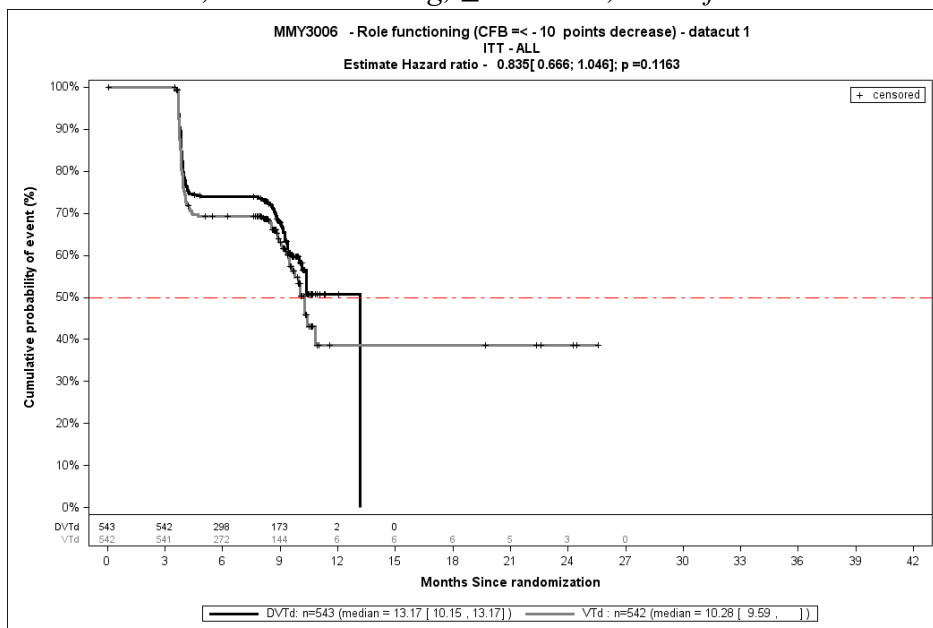
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Physische Funktion



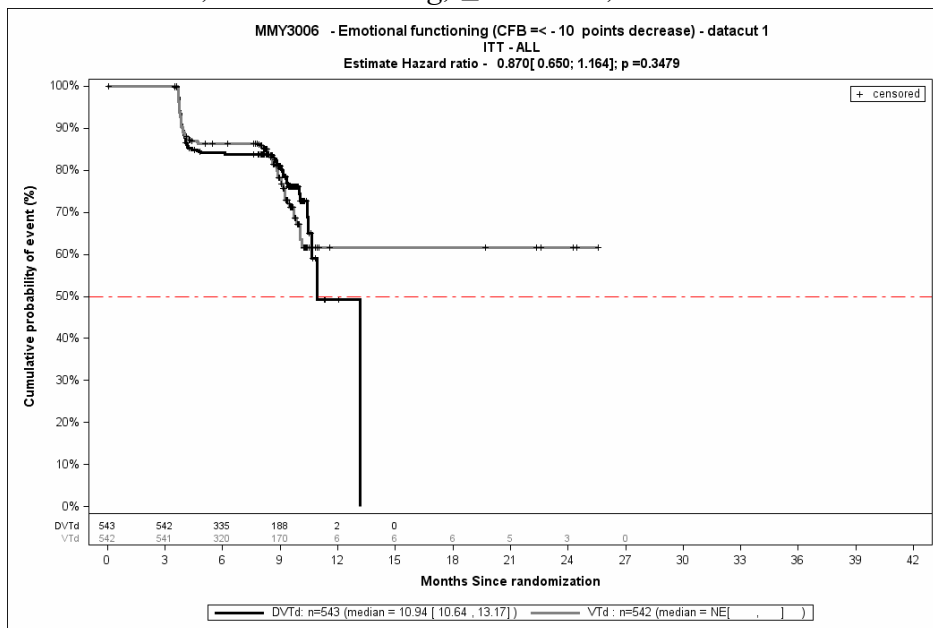
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Rollenfunktion



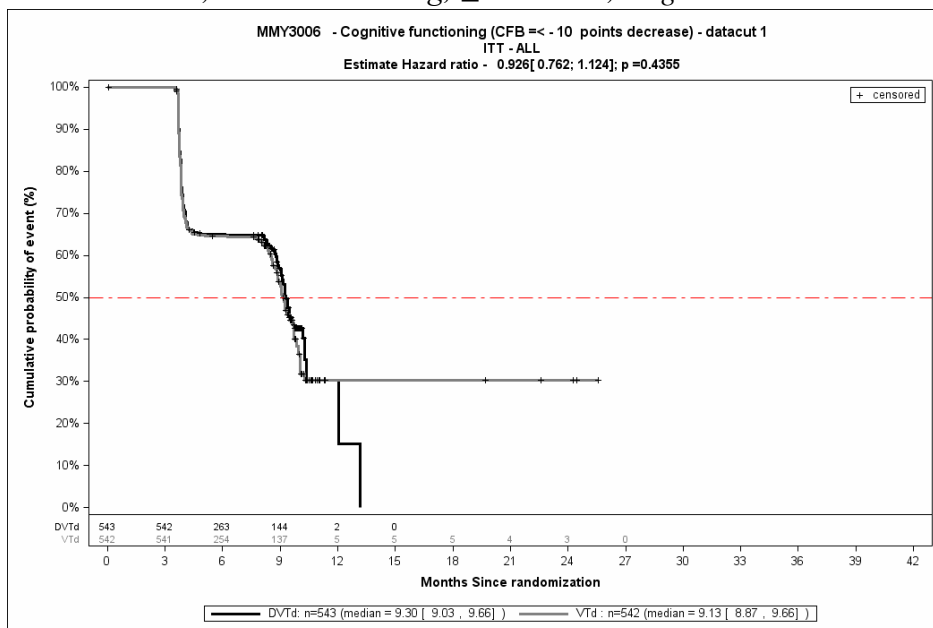
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Emotionale Funktion



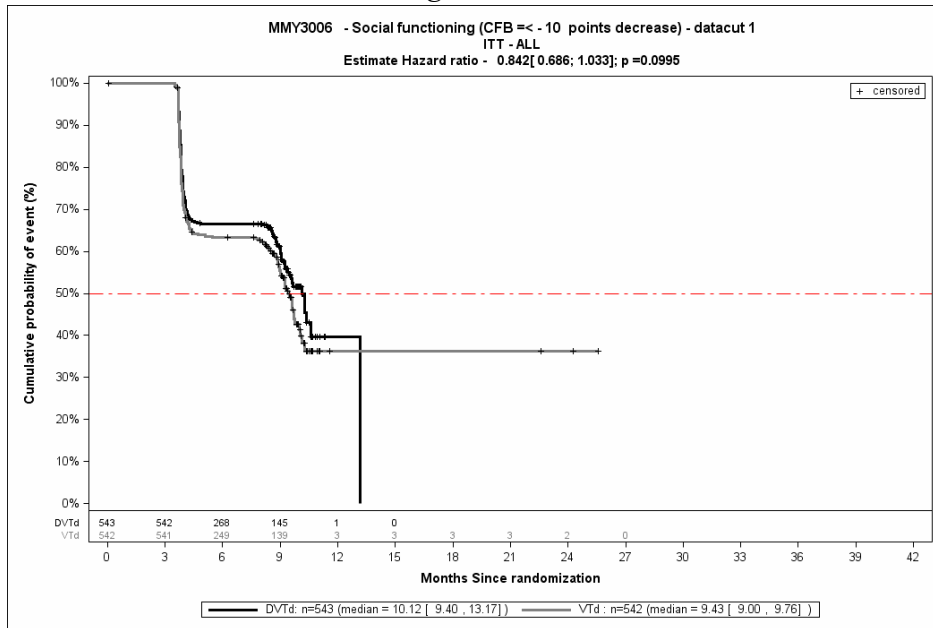
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Kognitive Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, \geq MCID 10, Soziale Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3006 (74)

Anhang 4-H: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Die für die in der Studie CASSIOPEIA präspezifizierte Aggregation von PT als *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* ist dem im Statistischen Analyseplan (117) bei der Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erwähnten Dokument „Data Presentation Specification“ zu entnehmen (116).

Neutropenie:

Folgende PT sind aggregiert:

Agranulozytose
Febrile Neutropenie
Granulozytenzahl erniedrigt
Granulozytopenie
Neutropenie
Neutropenische Infektion
Neutropenische Sepsis
Neutrophilenzahl anomal
Neutrophilenzahl erniedrigt
Neutropene Kolitis
Neutropenische Infektion
Febrile Knochenmarksaplasie
Autoimmune Neutropenie
Gutartige ethnisch bedingte Neutropenie
Chronische Neutropenie
Zyklische Neutropenie
Idiopathische Neutropenie
Transfusionsassoziierte alloimmune Neutropenie
Neutropenie Neugeborenes
Neutropene Enterokolitis

Thrombozytopenie:

Folgende PT sind aggregiert:

Megakaryozyten erniedrigt
Thrombozytenzahl vermindert
Thrombozytenbildung vermindert
Thrombozytopenie
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
Erworbene amegakaryozytische Thrombozytopenie
Amegakaryozytische Thrombozytopenie
Angeborene Thrombozytopenie
Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Immunthrombozytopenische Purpura
Nicht-immunologische Heparin-assoziierte Thrombozytopenie
Neonatale alloimmune Thrombozytopenie
Schweres Fieber mit Thrombozytopeniesyndrom
Spontanes heparininduziertes Thrombozytopeniesyndrom
Thrombozytopenische Purpura

Opportunistische Infektionen:

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
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

Interferenz mit Blutkompatibilitätstest

Folgende PT sind aggregiert:

Coombs-Test indirekt positiv
Kreuztest inkompatibel
Labortestinterferenz

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang 4-I 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 CASSIOPEIA

Die Subgruppenanalysen werden für die Studie CASSIOPEIA für den 1. Datenschnitt (19.06.2018) präsentiert.

Studie CASSIOPEIA**Mortalität – Mortalität – RCT**Anhang 4-I Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Mortalität*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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	14/543 (2,6%)	NA [NA; NA]	32/542 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,23; 0,80] p=0,0082	0,0065
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht						
männlich	10/316 (3,2%)	NA [NA; NA]	20/319 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,25; 1,12] p=0,0967	0,0910
weiblich	4/227 (1,8%)	NA [NA; NA]	12/223 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,10; 0,95] p=0,0400	0,0296
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter						
<50 Jahre	1/83 (1,2%)	NA [NA; NA]	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,03] p=0,1883	0,1520
≥50 Jahre	13/460 (2,8%)	NA [NA; NA]	27/452 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0193	0,0164
Gesamtüberleben, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit						
IFM	13/452 (2,9%)	NA [NA; NA]	29/457 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,23; 0,86] p=0,0158	0,0132
HOVON	1/91 (1,1%)	NA [25,89; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,17] p=0,3357	0,3113
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	4/204 (2,0%)	NA [NA; NA]	8/228 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,17; 1,85] p=0,3398	0,3328
Stadium II	4/255 (1,6%)	NA [NA; NA]	16/233 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,07; 0,65] p=0,0063	0,0027
Stadium III	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	8/81 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,27; 2,20] p=0,6172	0,6162
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	8/82 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/86 (12,8%)	NA [26,81; NA]	0,81 [0,33; 2,02] p=0,6505	0,6499

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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	6/460 (1,3%)	NA [NA; NA]	21/454 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,11; 0,68] p=0,0053	0,0028
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)						
≤90 ml/min	3/212 (1,4%)	NA [NA; NA]	14/226 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,07; 0,79] p=0,0197	0,0107
>90 ml/min	11/331 (3,3%)	NA [NA; NA]	18/316 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,27; 1,21] p=0,1426	0,1374
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktion						
normal	13/480 (2,7%)	NA [NA; NA]	29/500 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,24; 0,88] p=0,0196	0,0166
beeinträchtigt	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/42 (7,1%)	NA [26,81; NA]	0,21 [0,02; 2,02] p=0,1767	0,1356
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	8/331 (2,4%)	NA [NA; NA]	19/314 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,17; 0,88] p=0,0240	0,0191
Nicht-IgG	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	6/121 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,09; 2,30] p=0,3454	0,3336
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	6/265 (2,3%)	NA [NA; NA]	10/257 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,22; 1,65] p=0,3223	0,3170
ECOG-PS ≥1	8/278 (2,9%)	NA [NA; NA]	22/285 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0118	0,0084

Morbidität – PFS – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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						

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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
Alle	45/543 (8,3%)	NA [NA; NA]	91/542 (16,8%)	NA [30,92; NA]	0,47 [0,33; 0,67] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht						
männlich	28/316 (8,9%)	NA [NA; NA]	58/319 (18,2%)	NA [30,92; NA]	0,49 [0,31; 0,77] p=0,0019	0,0015
weiblich	17/227 (7,5%)	NA [NA; NA]	33/223 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,24; 0,79] p=0,0059	0,0047
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter						
<50 Jahre	5/83 (6,0%)	NA [NA; NA]	22/90 (24,4%)	NA [23,29; NA]	0,24 [0,09; 0,64] p=0,0044	0,0020
≥50 Jahre	40/460 (8,7%)	NA [NA; NA]	69/452 (15,3%)	NA [30,92; NA]	0,54 [0,36; 0,79] p=0,0017	0,0014
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit						
IFM	41/452 (9,1%)	NA [NA; NA]	78/457 (17,1%)	NA [30,92; NA]	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0004	0,0003
HOVON	4/91 (4,4%)	NA [NA; NA]	13/85 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,09; 0,81] p=0,0205	0,0128
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	13/204 (6,4%)	NA [NA; NA]	25/228 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,29; 1,10] p=0,0930	0,0885
Stadium II	20/255 (7,8%)	NA [NA; NA]	48/233 (20,6%)	NA [27,50; NA]	0,35 [0,20; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Stadium III	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	18/81 (22,2%)	30,92 [30,92; NA]	0,66 [0,32; 1,39] p=0,2760	0,2726
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	15/82 (18,3%)	NA [NA; NA]	22/86 (25,6%)	NA [25,23; NA]	0,67 [0,35; 1,30] p=0,2351	0,2321
Standardrisiko	30/460 (6,5%)	NA [NA; NA]	69/454 (15,2%)	NA [30,92; NA]	0,41 [0,27; 0,62] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)						
≤90 ml/min	16/212 (7,5%)	NA [NA; NA]	44/226 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,66] p=0,0008	0,0005
>90 ml/min	29/331 (8,8%)	NA [NA; NA]	47/316 (14,9%)	NA [30,92; NA]	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0149	0,0136

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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: Leberfunktion						
normal	39/480 (8,1%)	NA [NA; NA]	81/500 (16,2%)	NA [30,92; NA]	0,48 [0,33; 0,70] p=0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	10/42 (23,8%)	NA [26,81; NA]	0,39 [0,14; 1,07] p=0,0678	0,0581
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	31/331 (9,4%)	NA [NA; NA]	53/314 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,32; 0,78] p=0,0021	0,0017
Nicht-IgG	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	15/121 (12,4%)	NA [27,50; NA]	0,53 [0,21; 1,38] p=0,1945	0,1871
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	18/265 (6,8%)	NA [NA; NA]	36/257 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,27; 0,82] p=0,0085	0,0070
ECOG-PS ≥1	27/278 (9,7%)	NA [NA; NA]	55/285 (19,3%)	NA [27,50; NA]	0,47 [0,30; 0,74] p=0,0013	0,0010

Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-3:: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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	42/543 (7,7%)	NA [NA; NA]	76/542 (14,0%)	NA [30,92; NA]	0,52 [0,36; 0,76] p=0,0007	0,0006
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Geschlecht						
männlich	26/316 (8,2%)	NA [NA; NA]	50/319 (15,7%)	NA [30,92; NA]	0,53 [0,33; 0,84] p=0,0078	0,0068

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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	16/227 (7,0%)	NA [NA; NA]	26/223 (11,7%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,28; 0,96] p=0,0371	0,0338
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Alter						
<50 Jahre	5/83 (6,0%)	NA [NA; NA]	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,10; 0,71] p=0,0082	0,0045
≥50 Jahre	37/460 (8,0%)	NA [NA; NA]	56/452 (12,4%)	NA [30,92; NA]	0,61 [0,40; 0,92] p=0,0189	0,0177
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit						
IFM	38/452 (8,4%)	NA [NA; NA]	65/457 (14,2%)	NA [30,92; NA]	0,56 [0,38; 0,84] p=0,0047	0,0041
HOVON	4/91 (4,4%)	NA [NA; NA]	11/85 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,10; 0,98] p=0,0466	0,0355
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	12/204 (5,9%)	NA [NA; NA]	20/228 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,32; 1,33] p=0,2399	0,2362
Stadium II	18/255 (7,1%)	NA [NA; NA]	40/233 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,64] p=0,0004	0,0002
Stadium III	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	16/81 (19,8%)	NA [30,92; NA]	0,75 [0,35; 1,61] p=0,4632	0,4617
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	15/82 (18,3%)	NA [NA; NA]	21/86 (24,4%)	NA [25,23; NA]	0,70 [0,36; 1,36] p=0,2957	0,2931
Standardrisiko	27/460 (5,9%)	NA [NA; NA]	55/454 (12,1%)	NA [30,92; NA]	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0008	0,0006
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)						
≤90 ml/min	15/212 (7,1%)	NA [NA; NA]	39/226 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,22; 0,71] p=0,0021	0,0014
>90 ml/min	27/331 (8,2%)	NA [NA; NA]	37/316 (11,7%)	NA [30,92; NA]	0,66 [0,40; 1,08] p=0,0965	0,0941
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Leberfunktion						
normal	36/480 (7,5%)	NA [NA; NA]	67/500 (13,4%)	NA [30,92; NA]	0,53 [0,35; 0,79] p=0,0020	0,0017
beeinträchtigt	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	9/42 (21,4%)	NA [26,81; NA]	0,43 [0,15; 1,21] p=0,1115	0,1013
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Myelomtyp						

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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
IgG	29/331 (8,8%)	NA [NA; NA]	45/314 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0111	0,0099
Nicht-IgG	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	13/121 (10,7%)	NA [28,29; NA]	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3036	0,2983
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	17/265 (6,4%)	NA [NA; NA]	32/257 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,28; 0,89] p=0,0197	0,0173
ECOG-PS ≥1	25/278 (9,0%)	NA [NA; NA]	44/285 (15,4%)	NA [30,92; NA]	0,54 [0,33; 0,88] p=0,0140	0,0125

Morbidität - Ansprechen – RCT**Morbidität - Ansprechrate – RCT**

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
stringentes komplettes Ansprechen (sCR) nach Konsolidierung					
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Alle					
Alle	157/543 (28,9%)	110/542 (20,3%)	1,597 [1,205; 2,116] p=0,0010	1,420 [1,149; 1,757]; 0,0012	8,5% [3,4%; 13,6%] p=0,0010
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	84/316 (26,6%)	70/319 (21,9%)	1,288 [0,895; 1,854] p=0,1732	1,211 [0,919; 1,597] p=0,1739	4,6% [-2,0%; 11,3%] p=0,1722
weiblich	73/227 (32,2%)	40/223 (17,9%)	2,169 [1,395; 3,371] p=0,0006	1,793 [1,278; 2,515] p=0,0007	14,2% [6,3%; 22,1%] p=0,0004
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	28/83 (33,7%)	20/90 (22,2%)	1,782 [0,908; 3,495] p=0,0929	1,518 [0,930; 2,478] p=0,0951	11,5% [-1,8%; 24,8%] p=0,0901
≥50 Jahre	129/460 (28,0%)	90/452 (19,9%)	1,568 [1,152; 2,132] p=0,0042	1,408 [1,113; 1,783] p=0,0044	8,1% [2,6%; 13,6%] p=0,0038

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	138/452 (30,5%)	99/457 (21,7%)	1,589 [1,178; 2,144] p=0,0024	1,409 [1,128; 1,761] p=0,0026	8,9% [3,2%; 14,6%] p=0,0022
HOVON	19/91 (20,9%)	11/85 (12,9%)	1,775 [0,789; 3,992] p=0,1651	1,613 [0,816; 3,188] p=0,1687	7,9% [-3,0%; 18,9%] p=0,1567
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: ISS-Stadium					
Stadium I	71/204 (34,8%)	48/228 (21,1%)	2,002 [1,303; 3,075] p=0,0015	1,653 [1,208; 2,263] p=0,0017	13,8% [5,3%; 22,2%] p=0,0014
Stadium II	62/255 (24,3%)	40/233 (17,2%)	1,550 [0,993; 2,418] p=0,0535	1,416 [0,992; 2,021] p=0,0551	7,1% [-0,0%; 14,3%] p=0,0502
Stadium III	24/84 (28,6%)	22/81 (27,2%)	1,073 [0,543; 2,120] p=0,8399	1,052 [0,644; 1,720] p=0,8399	1,4% [-12,3%; 15,1%] p=0,8398
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	20/82 (24,4%)	24/86 (27,9%)	0,833 [0,418; 1,661] p=0,6045	0,874 [0,525; 1,456] p=0,6051	-3,5% [-16,8%; 9,8%] p=0,6036
Standardrisiko	136/460 (29,6%)	85/454 (18,7%)	1,822 [1,337; 2,482] p=0,0001	1,579 [1,245; 2,003] p=0,0002	10,8% [5,3%; 16,3%] p=0,0001
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)					
≤90 ml/min	57/212 (26,9%)	41/226 (18,1%)	1,659 [1,053; 2,614] p=0,0290	1,482 [1,039; 2,114] p=0,0298	8,7% [0,9%; 16,5%] p=0,0280
>90 ml/min	100/331 (30,2%)	69/316 (21,8%)	1,550 [1,086; 2,211] p=0,0157	1,384 [1,061; 1,804] p=0,0164	8,4% [1,7%; 15,1%] p=0,0146
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	136/480 (28,3%)	105/500 (21,0%)	1,487 [1,110; 1,993] p=0,0079	1,349 [1,081; 1,684] p=0,0081	7,3% [1,9%; 12,7%] p=0,0076
beeinträchtigt	21/63 (33,3%)	5/42 (11,9%)	3,700 [1,268; 10,794] p=0,0166	2,800 [1,146; 6,844] p=0,0239	21,4% [6,2%; 36,6%] p=0,0058
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	48/331 (14,5%)	32/314 (10,2%)	1,495 [0,928; 2,407] p=0,0985	1,423 [0,935; 2,165] p=0,0996	4,3% [-0,7%; 9,4%] p=0,0949
Nicht-IgG	47/93 (50,5%)	50/121 (41,3%)	1,451 [0,842; 2,500] p=0,1801	1,223 [0,913; 1,638] p=0,1772	9,2% [-4,2%; 22,6%] p=0,1785

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
sCR nach Konsolidierung, Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	79/265 (29,8%)	55/257 (21,4%)	1,560 [1,048; 2,322] p=0,0284	1,393 [1,034; 1,877] p=0,0295	8,4% [1,0%; 15,9%] p=0,0269
ECOG-PS ≥1	78/278 (28,1%)	55/285 (19,3%)	1,631 [1,100; 2,418] p=0,0149	1,454 [1,074; 1,968] p=0,0155	8,8% [1,8%; 15,8%] p=0,0141

Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Alle						
Alle	513/543 (94,5%)	1,05 [1,02; 1,05]	510/542 (94,1%)	1,05 [NA; NA]	1,11 [0,98; 1,26] p=0,0895	0,0619
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht						
männlich	300/316 (94,9%)	1,05 [1,02; 1,05]	304/319 (95,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,16 [0,98; 1,35] p=0,0776	0,0517
weiblich	213/227 (93,8%)	1,05 [0,99; 1,05]	206/223 (92,4%)	1,05 [NA; NA]	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5741	0,5364
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Alter						
<50 Jahre	78/83 (94,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	85/90 (94,4%)	1,07 [1,05; 1,15]	1,38 [1,01; 1,88] p=0,0431	0,0271
≥50 Jahre	435/460 (94,6%)	1,05 [1,02; 1,05]	425/452 (94,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,07 [0,93; 1,22] p=0,3498	0,3020
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit						
IFM	426/452 (94,2%)	1,05 [1,02; 1,05]	430/457 (94,1%)	1,05 [NA; NA]	1,14 [0,99; 1,30] p=0,0592	0,0376
HOVON	87/91 (95,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	80/85 (94,1%)	1,02 [0,99; 1,12]	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9533	0,9488
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium						

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Stadium I	200/204 (98,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	217/228 (95,2%)	1,05 [NA; NA]	1,18 [0,98; 1,44] p=0,0869	0,0575
Stadium II	238/255 (93,3%)	1,02 [0,99; 1,05]	218/233 (93,6%)	1,05 [0,99; 1,05]	1,08 [0,90; 1,30] p=0,4148	0,3677
Stadium III	75/84 (89,3%)	1,05 [0,99; 1,08]	75/81 (92,6%)	1,05 [1,02; 1,12]	1,03 [0,75; 1,42] p=0,8618	0,8513
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	72/82 (87,8%)	1,05 [1,02; 1,05]	78/86 (90,7%)	1,05 [1,02; 1,08]	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7525	0,7299
Standardrisiko	440/460 (95,7%)	1,05 [1,02; 1,05]	430/454 (94,7%)	1,05 [NA; NA]	1,16 [1,01; 1,32] p=0,0344	0,0198
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)						
≤90 ml/min	197/212 (92,9%)	1,05 [1,02; 1,05]	205/226 (90,7%)	1,05 [NA; NA]	1,09 [0,90; 1,33] p=0,3721	0,3323
>90 ml/min	316/331 (95,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	305/316 (96,5%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,13 [0,96; 1,32] p=0,1443	0,1050
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Leberfunktion						
normal	454/480 (94,6%)	1,02 [1,02; 1,05]	471/500 (94,2%)	1,05 [NA; NA]	1,14 [1,00; 1,30] p=0,0489	0,0300
beeinträchtigt	59/63 (93,7%)	1,05 [0,99; 1,12]	39/42 (92,9%)	1,03 [0,99; 1,08]	0,85 [0,57; 1,28] p=0,4495	0,4080
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	314/331 (94,9%)	1,05 [1,02; 1,05]	293/314 (93,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,08 [0,92; 1,26] p=0,3563	0,3081
Nicht-IgG	89/93 (95,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	118/121 (97,5%)	1,05 [1,05; 1,12]	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2609	0,2187
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	254/265 (95,8%)	1,02 [0,99; 1,05]	244/257 (94,9%)	1,05 [1,05; 1,08]	1,32 [1,10; 1,57] p=0,0022	0,0007
ECOG-PS ≥1	259/278 (93,2%)	1,05 [1,02; 1,05]	266/285 (93,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6687	0,6375

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

Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCTAnhang 4-I Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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	29/513 (5,7%)	NA [NA; NA]	67/510 (13,1%)	NA [29,80; NA]	0,40 [0,26; 0,62] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Geschlecht						
männlich	17/300 (5,7%)	NA [NA; NA]	46/304 (15,1%)	NA [29,80; NA]	0,36 [0,21; 0,63] p=0,0003	0,0002
weiblich	12/213 (5,6%)	NA [NA; NA]	21/206 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,23; 0,96] p=0,0385	0,0341
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Alter						
<50 Jahre	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	18/85 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,08; 0,67] p=0,0075	0,0034
≥50 Jahre	25/435 (5,7%)	NA [NA; NA]	49/425 (11,5%)	NA [29,80; NA]	0,46 [0,28; 0,74] p=0,0015	0,0011
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit						
IFM	25/426 (5,9%)	NA [NA; NA]	57/430 (13,3%)	NA [29,80; NA]	0,41 [0,26; 0,66] p=0,0002	0,0001
HOVON	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [19,81; NA]	0,34 [0,11; 1,09] p=0,0688	0,0561
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: ISS-Stadium						
Stadium I	10/200 (5,0%)	NA [NA; NA]	17/217 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,29; 1,37] p=0,2401	0,2358
Stadium II	12/238 (5,0%)	NA [NA; NA]	37/218 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,13; 0,49] p<0,0001	<0,0001
Stadium III	7/75 (9,3%)	NA [NA; NA]	13/75 (17,3%)	NA [29,80; NA]	0,55 [0,21; 1,39] p=0,2056	0,1986
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko	8/72 (11,1%)	NA [NA; NA]	18/78 (23,1%)	NA [24,21; NA]	0,45 [0,19; 1,03] p=0,0577	0,0511
Standardrisiko	21/440 (4,8%)	NA [NA; NA]	49/430 (11,4%)	NA [29,80; NA]	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0003	0,0002

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd	
	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)						
≤90 ml/min	11/197 (5,6%)	NA [NA; NA]	32/205 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,17; 0,69] p=0,0024	0,0015
>90 ml/min	18/316 (5,7%)	NA [NA; NA]	35/305 (11,5%)	NA [29,80; NA]	0,45 [0,25; 0,79] p=0,0059	0,0047
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Leberfunktion						
normal	25/454 (5,5%)	NA [NA; NA]	59/471 (12,5%)	NA [29,80; NA]	0,41 [0,25; 0,65] p=0,0002	<0,0001
beeinträchtigt	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [25,79; NA]	0,33 [0,10; 1,10] p=0,0724	0,0590
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Myelomtyp						
IgG	23/314 (7,3%)	NA [NA; NA]	39/293 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,29; 0,82] p=0,0064	0,0053
Nicht-IgG	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/118 (8,5%)	NA [26,25; NA]	0,41 [0,11; 1,49] p=0,1765	0,1627
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: ECOG-PS						
ECOG-PS 0	13/254 (5,1%)	NA [NA; NA]	30/244 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,20; 0,75] p=0,0045	0,0031
ECOG-PS ≥1	16/259 (6,2%)	NA [NA; NA]	37/266 (13,9%)	NA [29,80; NA]	0,41 [0,23; 0,74] p=0,0030	0,0021

Morbidität – MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Alle					
Alle	412/543 (75,9%)	327/542 (60,3%)	2,05 [1,58; 2,65] p<0,0001	1,26 [1,16; 1,37] p<0,0001	15,50% [10,00%; 21,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	232/316 (73,4%)	183/319 (57,4%)	2,05 [1,47; 2,87] p<0,0001	1,28 [1,14; 1,44] p<0,0001	16,10% [8,80%; 23,30%] p<0,0001
weiblich	180/227 (79,3%)	144/223 (64,6%)	2,10 [1,38; 3,21] p=0,0006	1,23 [1,09; 1,38] p=0,0006	14,70% [6,50%; 22,90%] p=0,0004
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	62/83 (74,7%)	56/90 (62,2%)	1,79 [0,93; 3,44] p=0,0799	1,20 [0,98; 1,47] p=0,0790	12,50% [-1,20%; 26,20%] p=0,0744
≥50 Jahre	350/460 (76,1%)	271/452 (60,0%)	2,13 [1,60; 2,83] p<0,0001	1,27 [1,16; 1,39] p<0,0001	16,10% [10,20%; 22,10%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	342/452 (75,7%)	285/457 (62,4%)	1,88 [1,41; 2,50] p<0,0001	1,21 [1,11; 1,32] p<0,0001	13,30% [7,40%; 19,20%] p<0,0001
HOVON	70/91 (76,9%)	42/85 (49,4%)	3,41 [1,79; 6,52] p=0,0002	1,56 [1,22; 1,99] p=0,0004	27,50% [13,80%; 41,20%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: ISS-Stadium					
Stadium I	156/204 (76,5%)	137/228 (60,1%)	2,16 [1,42; 3,28] p=0,0003	1,27 [1,12; 1,45] p=0,0003	16,40% [7,80%; 25,00%] p=0,0002
Stadium II	193/255 (75,7%)	137/233 (58,8%)	2,18 [1,48; 3,21] p<0,0001	1,29 [1,13; 1,46] p=0,0001	16,90% [8,70%; 25,10%] p<0,0001
Stadium III	63/84 (75,0%)	53/81 (65,4%)	1,58 [0,81; 3,11] p=0,1802	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1827	9,60% [-4,30%; 23,50%] p=0,1771

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	55/82 (67,1%)	57/86 (66,3%)	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9131	1,01 [0,82; 1,25] p=0,9131	0,80% [-13,50%; 15,10%] p=0,9131
Standardrisiko	356/460 (77,4%)	269/454 (59,3%)	2,35 [1,77; 3,14] p<0,0001	1,31 [1,19; 1,43] p<0,0001	18,10% [12,20%; 24,10%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)					
≤90 ml/min	162/212 (76,4%)	128/226 (56,6%)	2,48 [1,64; 3,75] p<0,0001	1,35 [1,18; 1,55] p<0,0001	19,80% [11,20%; 28,40%] p<0,0001
>90 ml/min	250/331 (75,5%)	199/316 (63,0%)	1,81 [1,29; 2,55] p=0,0006	1,20 [1,08; 1,33] p=0,0006	12,60% [5,50%; 19,60%] p=0,0005
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	365/480 (76,0%)	303/500 (60,6%)	2,06 [1,57; 2,72] p<0,0001	1,25 [1,15; 1,37] p<0,0001	15,40% [9,70%; 21,20%] p<0,0001
beeinträchtigt	47/63 (74,6%)	24/42 (57,1%)	2,20 [0,96; 5,07] p=0,0634	1,31 [0,97; 1,76] p=0,0804	17,50% [-1,00%; 35,90%] p=0,0633
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	242/331 (73,1%)	181/314 (57,6%)	2,00 [1,44; 2,78] p<0,0001	1,27 [1,13; 1,42] p<0,0001	15,50% [8,20%; 22,70%] p<0,0001
Nicht-IgG	76/93 (81,7%)	80/121 (66,1%)	2,29 [1,20; 4,37] p=0,0120	1,24 [1,05; 1,45] p=0,0093	15,60% [4,10%; 27,10%] p=0,0080
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁴), Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	206/265 (77,7%)	153/257 (59,5%)	2,37 [1,62; 3,48] p<0,0001	1,31 [1,16; 1,47] p<0,0001	18,20% [10,40%; 26,00%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	206/278 (74,1%)	174/285 (61,1%)	1,82 [1,27; 2,61] p=0,0010	1,21 [1,08; 1,36] p=0,0011	13,00% [5,40%; 20,70%] p=0,0008

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵)					
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Alle					
Alle	346/543 (63,7%)	236/542 (43,5%)	2,27 [1,78; 2,90] p<0,0001	1,46 [1,30; 1,64] p<0,0001	20,20% [14,30%; 26,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	192/316 (60,8%)	131/319 (41,1%)	2,22 [1,62; 3,05] p<0,0001	1,48 [1,26; 1,73] p<0,0001	19,70% [12,10%; 27,30%] p<0,0001
weiblich	154/227 (67,8%)	105/223 (47,1%)	2,37 [1,62; 3,48] p<0,0001	1,44 [1,22; 1,70] p<0,0001	20,80% [11,80%; 29,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	56/83 (67,5%)	38/90 (42,2%)	2,84 [1,52; 5,28] p=0,0010	1,60 [1,20; 2,12] p=0,0012	25,20% [10,90%; 39,60%] p=0,0006
≥50 Jahre	290/460 (63,0%)	198/452 (43,8%)	2,19 [1,68; 2,85] p<0,0001	1,44 [1,27; 1,63] p<0,0001	19,20% [12,90%; 25,60%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	287/452 (63,5%)	204/457 (44,6%)	2,16 [1,65; 2,81] p<0,0001	1,42 [1,26; 1,61] p<0,0001	18,90% [12,50%; 25,20%] p<0,0001
HOVON	59/91 (64,8%)	32/85 (37,6%)	3,05 [1,65; 5,64] p=0,0004	1,72 [1,26; 2,35] p=0,0007	27,20% [13,00%; 41,40%] p=0,0002
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: ISS-Stadium					
Stadium I	137/204 (67,2%)	103/228 (45,2%)	2,48 [1,68; 3,67] p<0,0001	1,49 [1,25; 1,77] p<0,0001	22,00% [12,90%; 31,10%] p<0,0001
Stadium II	155/255 (60,8%)	96/233 (41,2%)	2,21 [1,54; 3,18] p<0,0001	1,48 [1,23; 1,77] p<0,0001	19,60% [10,90%; 28,30%] p<0,0001
Stadium III	54/84 (64,3%)	37/81 (45,7%)	2,14 [1,15; 4,00] p=0,0170	1,41 [1,06; 1,87] p=0,0192	18,60% [3,70%; 33,50%] p=0,0145

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko					
Hochrisiko	49/82 (59,8%)	38/86 (44,2%)	1,88 [1,02; 3,46] p=0,0444	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0461	15,60% [0,60%; 30,50%] p=0,0409
Standardrisiko	296/460 (64,3%)	197/454 (43,4%)	2,35 [1,80; 3,07] p<0,0001	1,48 [1,31; 1,68] p<0,0001	21,00% [14,60%; 27,30%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)					
≤90 ml/min	141/212 (66,5%)	97/226 (42,9%)	2,64 [1,79; 3,89] p<0,0001	1,55 [1,30; 1,85] p<0,0001	23,60% [14,50%; 32,60%] p<0,0001
>90 ml/min	205/331 (61,9%)	139/316 (44,0%)	2,07 [1,51; 2,84] p<0,0001	1,41 [1,21; 1,64] p<0,0001	17,90% [10,40%; 25,50%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	310/480 (64,6%)	216/500 (43,2%)	2,40 [1,85; 3,10] p<0,0001	1,50 [1,32; 1,69] p<0,0001	21,40% [15,30%; 27,50%] p<0,0001
beeinträchtigt	36/63 (57,1%)	20/42 (47,6%)	1,47 [0,67; 3,21] p=0,3387	1,20 [0,82; 1,76] p=0,3502	9,50% [-9,90%; 29,00%] p=0,3367
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: Myelomtyp					
IgG	201/331 (60,7%)	122/314 (38,9%)	2,43 [1,77; 3,34] p<0,0001	1,56 [1,33; 1,84] p<0,0001	21,90% [14,30%; 29,40%] p<0,0001
Nicht-IgG	61/93 (65,6%)	59/121 (48,8%)	2,00 [1,15; 3,50] p=0,0145	1,34 [1,06; 1,70] p=0,0132	16,80% [3,70%; 30,00%] p=0,0120
MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (Schwellenwert 10⁻⁵), Subgruppe: ECOG-PS					
ECOG-PS 0	172/265 (64,9%)	112/257 (43,6%)	2,39 [1,68; 3,41] p<0,0001	1,49 [1,26; 1,76] p<0,0001	21,30% [13,00%; 29,70%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	174/278 (62,6%)	124/285 (43,5%)	2,17 [1,55; 3,04] p<0,0001	1,44 [1,23; 1,69] p<0,0001	19,10% [11,00%; 27,20%] p<0,0001

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

Morbidität - EQ-5D VAS – RCTAnhang 4-I Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	235/543 (43,3%)	8,97 [8,77; 9,17]	220/542 (40,6%)	9,00 [8,74; 9,33]	1,12 [0,88; 1,43] p=0,4066	1,06 [0,93; 1,23] p=0,3726	2,70% [-3,20%; 8,50%] p=0,3719	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5661
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	137/316 (43,4%)	8,80 [8,57; 9,17]	136/319 (42,6%)	8,84 [8,57; 9,07]	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8544	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8544	0,70% [-7,00%; 8,40%] p=0,8544	0,97 [0,76; 1,23] p=0,7824
weiblich	98/227 (43,2%)	9,07 [8,80; 9,46]	84/223 (37,7%)	9,49 [8,80; 10,22]	1,26 [0,86; 1,83] p=0,2346	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2356	5,50% [-3,50%; 14,60%] p=0,2335	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4346
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	37/83 (44,6%)	8,94 [7,85; 9,92]	38/90 (42,2%)	8,97 [4,11; 9,49]	1,10 [0,60; 2,01] p=0,7547	1,06 [0,75; 1,48] p=0,7546	2,40% [-12,40%; 17,10%] p=0,7547	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7572
≥50 Jahre	198/460 (43,0%)	8,97 [8,71; 9,20]	182/452 (40,3%)	9,04 [8,67; 9,43]	1,12 [0,86; 1,46] p=0,3949	1,07 [0,92; 1,25] p=0,3953	2,80% [-3,60%; 9,20%] p=0,3947	1,01 [0,83; 1,24] p=0,8946
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	205/452 (45,4%)	8,80 [8,38; 9,00]	191/457 (41,8%)	9,00 [8,67; 9,27]	1,16 [0,89; 1,50] p=0,2793	1,08 [0,94; 1,26] p=0,2795	3,60% [-2,90%; 10,00%] p=0,2789	1,11 [0,91; 1,36] p=0,2864
HOVON	30/91 (33,0%)	9,99 [9,20; 11,34]	29/85 (34,1%)	9,27 [8,67; NA]	0,95 [0,51; 1,78] p=0,8716	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8716	-1,20% [-15,10%; 12,80%] p=0,8717	0,65 [0,39; 1,10] p=0,1075
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	89/204 (43,6%)	8,80 [8,48; 9,46]	79/228 (34,6%)	9,49 [8,87; 10,05]	1,46 [0,99; 2,15] p=0,0564	1,26 [0,99; 1,60] p=0,0566	9,00% [-0,20%; 18,20%] p=0,0555	1,26 [0,92; 1,71] p=0,1468

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	104/255 (40,8%)	9,17 [8,84; 9,40]	97/233 (41,6%)	8,94 [8,44; 9,33]	0,97 [0,67; 1,39] p=0,8495	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8494	-0,80% [-9,60%; 7,90%] p=0,8495	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2137
Stadium III	42/84 (50,0%)	8,38 [3,98; 9,00]	44/81 (54,3%)	8,67 [4,24; 9,23]	0,84 [0,46; 1,55] p=0,5787	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5787	-4,30% [-19,60%; 10,90%] p=0,5782	1,06 [0,69; 1,64] p=0,7789
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	28/82 (34,1%)	9,13 [8,64; NA]	33/86 (38,4%)	8,51 [3,88; 9,82]	0,83 [0,44; 1,56] p=0,5693	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5700	-4,20% [-18,80%; 10,30%] p=0,5685	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1805
Standardrisiko	207/460 (45,0%)	8,87 [8,64; 9,17]	187/454 (41,2%)	9,00 [8,80; 9,33]	1,17 [0,90; 1,52] p=0,2449	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2454	3,80% [-2,60%; 10,20%] p=0,2444	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4517
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	92/212 (43,4%)	9,07 [8,64; 9,46]	90/226 (39,8%)	9,10 [8,57; 9,86]	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4484	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4482	3,60% [-5,70%; 12,80%] p=0,4481	1,02 [0,76; 1,37] p=0,8850
>90 ml/min	143/331 (43,2%)	8,87 [8,57; 9,13]	130/316 (41,1%)	8,97 [8,64; 9,27]	1,09 [0,80; 1,49] p=0,5954	1,05 [0,88; 1,26] p=0,5956	2,10% [-5,50%; 9,70%] p=0,5952	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8588
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	206/480 (42,9%)	8,97 [8,77; 9,17]	202/500 (40,4%)	9,04 [8,74; 9,43]	1,11 [0,86; 1,43] p=0,4244	1,06 [0,92; 1,23] p=0,4243	2,50% [-3,70%; 8,70%] p=0,4243	1,02 [0,84; 1,25] p=0,8242
beeinträchtigt	29/63 (46,0%)	8,57 [3,98; 10,22]	18/42 (42,9%)	8,08 [3,84; NA]	1,14 [0,52; 2,50] p=0,7486	1,07 [0,69; 1,67] p=0,7501	3,20% [-16,20%; 22,60%] p=0,7481	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6851
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 7, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	146/331 (44,1%)	8,97 [8,71; 9,27]	125/314 (39,8%)	9,00 [8,64; 9,49]	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2690	1,11 [0,92; 1,33] p=0,2699	4,30% [-3,30%; 11,90%] p=0,2682	1,04 [0,82; 1,33] p=0,7293
Nicht-IgG	33/93 (35,5%)	11,34 [8,94; NA]	48/121 (39,7%)	9,13 [8,31; 9,86]	0,84 [0,48; 1,46] p=0,5316	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5338	-4,20% [-17,20%; 8,90%] p=0,5299	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2402

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 7, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	93/265 (35,1%)	9,40 [9,00; 10,94]	75/257 (29,2%)	10,28 [9,33; NA]	1,31 [0,91; 1,90] p=0,1488	1,20 [0,94; 1,55] p=0,1500	5,90% [-2,10%; 13,90%] p=0,1473	1,22 [0,89; 1,66] p=0,2122
ECOG-PS \geq 1	142/278 (51,1%)	8,48 [4,07; 8,87]	145/285 (50,9%)	8,38 [4,04; 8,74]	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9618	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9618	0,20% [-8,10%; 8,50%] p=0,9618	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4377
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10								
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	234/543 (43,1%)	8,97 [8,77; 9,17]	217/542 (40,0%)	9,04 [8,80; 9,43]	1,14 [0,89; 1,45] p=0,3391	1,07 [0,94; 1,24] p=0,3089	3,00% [-2,80%; 8,80%] p=0,3081	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4778
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	136/316 (43,0%)	8,80 [8,57; 9,17]	135/319 (42,3%)	8,87 [8,57; 9,07]	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8548	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8548	0,70% [-7,00%; 8,40%] p=0,8548	0,97 [0,76; 1,23] p=0,7968
weiblich	98/227 (43,2%)	9,07 [8,80; 9,46]	82/223 (36,8%)	9,56 [8,87; 10,28]	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1662	1,17 [0,94; 1,47] p=0,1674	6,40% [-2,60%; 15,40%] p=0,1648	1,17 [0,86; 1,57] p=0,3120
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	37/83 (44,6%)	8,94 [7,85; 9,92]	37/90 (41,1%)	8,97 [8,51; 10,51]	1,15 [0,63; 2,11] p=0,6452	1,08 [0,77; 1,53] p=0,6450	3,50% [-11,30%; 18,20%] p=0,6451	1,11 [0,69; 1,76] p=0,6728
\geq 50 Jahre	197/460 (42,8%)	8,97 [8,74; 9,27]	180/452 (39,8%)	9,07 [8,74; 9,46]	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3572	1,07 [0,92; 1,26] p=0,3576	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3569	1,03 [0,84; 1,26] p=0,8016
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	204/452 (45,1%)	8,80 [8,38; 9,00]	189/457 (41,4%)	9,00 [8,67; 9,33]	1,17 [0,90; 1,52] p=0,2507	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2510	3,80% [-2,70%; 10,20%] p=0,2502	1,13 [0,92; 1,38] p=0,2395
HOVON	30/91 (33,0%)	9,99 [9,20; 11,34]	28/85 (32,9%)	9,27 [8,67; NA]	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9971	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9971	0,00% [-13,90%; 13,90%] p=0,9971	0,67 [0,40; 1,14] p=0,1390

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	88/204 (43,1%)	8,87 [8,48; 9,63]	77/228 (33,8%)	9,72 [8,97; 10,22]	1,49 [1,01; 2,20] p=0,0459	1,28 [1,00; 1,63] p=0,0461	9,40% [0,20%; 18,50%] p=0,0450	1,29 [0,94; 1,76] p=0,1109
Stadium II	104/255 (40,8%)	9,17 [8,84; 9,40]	96/233 (41,2%)	8,94 [8,51; 9,43]	0,98 [0,69; 1,41] p=0,9254	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9254	-0,40% [-9,20%; 8,30%] p=0,9254	0,84 [0,64; 1,12] p=0,2442
Stadium III	42/84 (50,0%)	8,38 [3,98; 9,00]	44/81 (54,3%)	8,67 [4,24; 9,23]	0,84 [0,46; 1,55] p=0,5787	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5787	-4,30% [-19,60%; 10,90%] p=0,5782	1,07 [0,69; 1,65] p=0,7569
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	28/82 (34,1%)	9,13 [8,64; NA]	32/86 (37,2%)	8,57 [3,88; 10,28]	0,88 [0,47; 1,65] p=0,6788	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6792	-3,10% [-17,50%; 11,40%] p=0,6785	0,75 [0,45; 1,26] p=0,2765
Standardrisiko	206/460 (44,8%)	8,87 [8,64; 9,17]	185/454 (40,7%)	9,04 [8,80; 9,43]	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2179	1,10 [0,95; 1,28] p=0,2185	4,00% [-2,40%; 10,40%] p=0,2174	1,09 [0,89; 1,33] p=0,4106
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤ 90 ml/min	92/212 (43,4%)	9,07 [8,64; 9,46]	89/226 (39,4%)	9,10 [8,57; 9,86]	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3938	1,10 [0,88; 1,38] p=0,3938	4,00% [-5,20%; 13,20%] p=0,3935	1,04 [0,77; 1,39] p=0,8123
> 90 ml/min	142/331 (42,9%)	8,87 [8,61; 9,17]	128/316 (40,5%)	9,00 [8,67; 9,27]	1,10 [0,81; 1,51] p=0,5371	1,06 [0,88; 1,27] p=0,5374	2,40% [-5,20%; 10,00%] p=0,5369	1,04 [0,81; 1,32] p=0,7677
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	205/480 (42,7%)	9,00 [8,77; 9,20]	199/500 (39,8%)	9,07 [8,80; 9,43]	1,13 [0,87; 1,45] p=0,3552	1,07 [0,92; 1,25] p=0,3552	2,90% [-3,30%; 9,10%] p=0,3551	1,04 [0,85; 1,27] p=0,7045
beeinträchtigt	29/63 (46,0%)	8,57 [3,98; 10,22]	18/42 (42,9%)	8,08 [3,84; NA]	1,14 [0,52; 2,50] p=0,7486	1,07 [0,69; 1,67] p=0,7501	3,20% [-16,20%; 22,60%] p=0,7481	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6851

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Myelomtyp								
IgG	145/331 (43,8%)	8,97 [8,74; 9,27]	124/314 (39,5%)	9,00 [8,67; 9,49]	1,20 [0,87; 1,63] p=0,2667	1,11 [0,92; 1,33] p=0,2676	4,30% [-3,30%; 11,90%] p=0,2658	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7117
Nicht-IgG	33/93 (35,5%)	11,34 [8,94; NA]	48/121 (39,7%)	9,13 [8,31; 9,86]	0,84 [0,48; 1,46] p=0,5316	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5338	-4,20% [-17,20%; 8,90%] p=0,5299	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2402
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	92/265 (34,7%)	9,40 [9,07; 10,94]	72/257 (28,0%)	10,28 [9,43; NA]	1,37 [0,94; 1,98] p=0,0996	1,24 [0,96; 1,60] p=0,1009	6,70% [-1,20%; 14,60%] p=0,0980	1,26 [0,93; 1,73] p=0,1409
ECOG-PS ≥1	142/278 (51,1%)	8,48 [4,07; 8,87]	145/285 (50,9%)	8,38 [4,04; 8,74]	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9618	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9618	0,20% [-8,10%; 8,50%] p=0,9618	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4486
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7								
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: Alle								
Alle	153/543 (28,2%)	10,35 [9,96; NA]	152/542 (28,0%)	10,41 [9,66; NA]	1,00 [0,77; 1,31] p=1,0000	1,00 [0,83; 1,21] p=0,9856	0,00% [-5,30%; 5,40%] p=0,9856	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4824
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	78/316 (24,7%)	NA [NA; NA]	85/319 (26,6%)	10,41 [9,66; NA]	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5715	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5716	-2,00% [-8,80%; 4,80%] p=0,5713	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3794
weiblich	75/227 (33,0%)	9,96 [9,49; 10,58]	67/223 (30,0%)	9,92 [9,46; NA]	1,15 [0,77; 1,71] p=0,4944	1,10 [0,84; 1,45] p=0,4948	3,00% [-5,60%; 11,60%] p=0,4940	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8332
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	16/83 (19,3%)	NA [NA; NA]	26/90 (28,9%)	NA [8,97; NA]	0,59 [0,29; 1,20] p=0,1430	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1470	-9,60% [-22,20%; 3,00%] p=0,1360	0,62 [0,33; 1,17] p=0,1416
≥50 Jahre	137/460 (29,8%)	10,35 [9,89; NA]	126/452 (27,9%)	10,41 [9,66; NA]	1,10 [0,82; 1,46] p=0,5252	1,07 [0,87; 1,31] p=0,5253	1,90% [-4,00%; 7,80%] p=0,5250	1,00 [0,78; 1,28] p=1,0000

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	117/452 (25,9%)	10,35 [9,96; NA]	122/457 (26,7%)	10,71 [9,66; NA]	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7813	0,97 [0,78; 1,21] p=0,7813	-0,80% [-6,50%; 4,90%] p=0,7812	0,91 [0,71; 1,18] p=0,4902
HOVON	36/91 (39,6%)	9,82 [4,07; NA]	30/85 (35,3%)	9,56 [4,37; NA]	1,20 [0,65; 2,21] p=0,5592	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5601	4,30% [-10,00%; 18,60%] p=0,5584	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9157
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	64/204 (31,4%)	10,35 [9,49; NA]	76/228 (33,3%)	9,66 [8,97; NA]	0,91 [0,61; 1,37] p=0,6638	0,94 [0,72; 1,24] p=0,6641	-2,00% [-10,80%; 6,90%] p=0,6634	0,80 [0,57; 1,12] p=0,1872
Stadium II	71/255 (27,8%)	10,58 [9,89; NA]	57/233 (24,5%)	NA [9,92; NA]	1,19 [0,79; 1,79] p=0,3968	1,14 [0,84; 1,54] p=0,3977	3,40% [-4,40%; 11,20%] p=0,3953	1,08 [0,76; 1,54] p=0,6569
Stadium III	18/84 (21,4%)	NA [9,82; NA]	19/81 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,43; 1,85] p=0,7549	0,91 [0,52; 1,61] p=0,7549	-2,00% [-14,80%; 10,70%] p=0,7549	1,07 [0,56; 2,06] p=0,8358
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	30/82 (36,6%)	9,53 [8,94; 9,96]	16/86 (18,6%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,25; 5,11] p=0,0100	1,97 [1,16; 3,33] p=0,0117	18,00% [4,70%; 31,30%] p=0,0080	2,04 [1,10; 3,76] p=0,0229
Standardrisiko	123/460 (26,7%)	10,81 [10,35; NA]	135/454 (29,7%)	9,92 [9,59; NA]	0,86 [0,65; 1,15] p=0,3144	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3147	-3,00% [-8,80%; 2,80%] p=0,3141	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1462
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	61/212 (28,8%)	10,58 [9,89; NA]	60/226 (26,5%)	NA [9,92; NA]	1,12 [0,73; 1,70] p=0,6028	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6028	2,20% [-6,20%; 10,60%] p=0,6030	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9440
>90 ml/min	92/331 (27,8%)	10,35 [9,82; NA]	92/316 (29,1%)	9,66 [9,49; NA]	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7100	0,95 [0,75; 1,22] p=0,7100	-1,30% [-8,30%; 5,60%] p=0,7101	0,90 [0,67; 1,20] p=0,4666

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Leberfunktion								
normal	136/480 (28,3%)	10,35 [9,96; NA]	143/500 (28,6%)	10,41 [9,59; NA]	0,99 [0,75; 1,30] p=0,9263	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9263	-0,30% [-5,90%; 5,40%] p=0,9263	0,94 [0,74; 1,19] p=0,5764
beeinträchtigt	17/63 (27,0%)	NA [8,94; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,54; 3,41] p=0,5190	1,26 [0,62; 2,56] p=0,5230	5,60% [-11,00%; 22,10%] p=0,5108	1,14 [0,50; 2,59] p=0,7584
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	90/331 (27,2%)	10,35 [9,96; NA]	93/314 (29,6%)	9,66 [9,56; NA]	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4944	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4944	-2,40% [-9,40%; 4,50%] p=0,4944	0,89 [0,66; 1,19] p=0,4189
Nicht-IgG	31/93 (33,3%)	9,96 [9,07; NA]	31/121 (25,6%)	NA [9,20; NA]	1,45 [0,80; 2,63] p=0,2186	1,30 [0,86; 1,98] p=0,2173	7,70% [-4,60%; 20,10%] p=0,2205	1,08 [0,65; 1,78] p=0,7697
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 7, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	86/265 (32,5%)	10,35 [9,27; NA]	94/257 (36,6%)	9,46 [8,90; 9,92]	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3220	0,89 [0,70; 1,12] p=0,3223	-4,10% [-12,30%; 4,00%] p=0,3215	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1048
ECOG-PS ≥1	67/278 (24,1%)	10,58 [9,96; NA]	58/285 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,83; 1,85] p=0,2849	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2854	3,70% [-3,10%; 10,60%] p=0,2843	1,17 [0,82; 1,66] p=0,3963
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10								
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	150/543 (27,6%)	10,35 [10,35; NA]	148/542 (27,3%)	10,71 [9,66; NA]	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9882	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9336	0,20% [-5,10%; 5,50%] p=0,9336	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5452
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	77/316 (24,4%)	NA [NA; NA]	83/319 (26,0%)	10,41 [9,66; NA]	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6317	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6318	-1,70% [-8,40%; 5,10%] p=0,6316	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4310
weiblich	73/227 (32,2%)	10,35 [9,63; 10,58]	65/223 (29,1%)	NA [9,56; NA]	1,15 [0,77; 1,72] p=0,4888	1,10 [0,83; 1,46] p=0,4891	3,00% [-5,50%; 11,50%] p=0,4883	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8206

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Alter								
<50 Jahre	16/83 (19,3%)	NA [NA; NA]	26/90 (28,9%)	NA [8,97; NA]	0,59 [0,29; 1,20] p=0,1430	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1470	-9,60% [-22,20%; 3,00%] p=0,1360	0,62 [0,33; 1,17] p=0,1416
≥50 Jahre	134/460 (29,1%)	10,35 [9,89; NA]	122/452 (27,0%)	10,71 [9,66; NA]	1,11 [0,83; 1,49] p=0,4723	1,08 [0,88; 1,33] p=0,4725	2,10% [-3,70%; 8,00%] p=0,4720	1,01 [0,79; 1,30] p=0,9138
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	114/452 (25,2%)	10,35 [10,35; NA]	118/457 (25,8%)	10,71 [9,66; NA]	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8358	0,98 [0,78; 1,22] p=0,8358	-0,60% [-6,30%; 5,10%] p=0,8358	0,92 [0,71; 1,20] p=0,5473
HOVON	36/91 (39,6%)	9,82 [4,07; NA]	30/85 (35,3%)	9,56 [4,37; NA]	1,20 [0,65; 2,21] p=0,5592	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5601	4,30% [-10,00%; 18,60%] p=0,5584	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9157
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	62/204 (30,4%)	10,35 [9,49; NA]	75/228 (32,9%)	9,66 [8,97; NA]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5769	0,92 [0,70; 1,22] p=0,5775	-2,50% [-11,30%; 6,30%] p=0,5763	0,78 [0,56; 1,10] p=0,1611
Stadium II	70/255 (27,5%)	10,58 [9,89; NA]	55/233 (23,6%)	NA [10,71; NA]	1,23 [0,81; 1,84] p=0,3313	1,16 [0,86; 1,58] p=0,3325	3,80% [-3,90%; 11,60%] p=0,3294	1,11 [0,77; 1,59] p=0,5748
Stadium III	18/84 (21,4%)	NA [9,82; NA]	18/81 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,46; 2,00] p=0,9018	0,96 [0,54; 1,72] p=0,9018	-0,80% [-13,40%; 11,80%] p=0,9018	1,14 [0,59; 2,21] p=0,6956
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	30/82 (36,6%)	9,53 [8,94; 9,96]	15/86 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,33; 5,59] p=0,0059	2,10 [1,22; 3,60] p=0,0073	19,10% [6,00%; 32,30%] p=0,0043	2,17 [1,16; 4,07] p=0,0150
Standardrisiko	120/460 (26,1%)	10,81 [10,35; NA]	132/454 (29,1%)	10,41 [9,59; NA]	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3123	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3126	-3,00% [-8,80%; 2,80%] p=0,3120	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1543

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	61/212 (28,8%)	10,58 [9,89; NA]	56/226 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,80; 1,87] p=0,3454	1,16 [0,85; 1,58] p=0,3455	4,00% [-4,30%; 12,30%] p=0,3453	1,09 [0,76; 1,57] p=0,6462
>90 ml/min	89/331 (26,9%)	10,35 [9,82; NA]	92/316 (29,1%)	9,66 [9,49; NA]	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5285	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5285	-2,20% [-9,10%; 4,70%] p=0,5285	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3519
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	133/480 (27,7%)	10,35 [9,96; NA]	140/500 (28,0%)	10,41 [9,66; NA]	0,99 [0,74; 1,30] p=0,9189	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9189	-0,30% [-5,90%; 5,30%] p=0,9189	0,94 [0,73; 1,19] p=0,5824
beeinträchtigt	17/63 (27,0%)	NA [8,94; NA]	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,61; 4,06] p=0,3518	1,42 [0,67; 2,98] p=0,3589	7,90% [-8,20%; 24,10%] p=0,3358	1,31 [0,56; 3,07] p=0,5395
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	89/331 (26,9%)	10,35 [9,96; NA]	90/314 (28,7%)	10,41 [9,59; NA]	0,92 [0,65; 1,29] p=0,6150	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6150	-1,80% [-8,70%; 5,10%] p=0,6151	0,91 [0,68; 1,22] p=0,5249
Nicht-IgG	29/93 (31,2%)	NA [9,23; NA]	30/121 (24,8%)	NA [9,20; NA]	1,37 [0,75; 2,51] p=0,3006	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2993	6,40% [-5,80%; 18,50%] p=0,3030	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8471
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	83/265 (31,3%)	10,35 [9,89; NA]	92/257 (35,8%)	9,46 [8,90; 10,41]	0,82 [0,57; 1,18] p=0,2790	0,88 [0,69; 1,11] p=0,2794	-4,50% [-12,60%; 3,60%] p=0,2784	0,78 [0,57; 1,05] p=0,0964
ECOG-PS ≥1	67/278 (24,1%)	10,58 [9,96; NA]	56/285 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,87; 1,94] p=0,2019	1,23 [0,90; 1,68] p=0,2025	4,50% [-2,40%; 11,30%] p=0,2010	1,21 [0,85; 1,73] p=0,2944

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

Morbidität - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCTAnhang 4-I Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung um \geq MCID 10 Punkte*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	296/543 (54,5%)	4,76 [4,04; 8,64]	276/542 (50,9%)	8,25 [4,21; 8,77]	1,15 [0,90; 1,46] p=0,2949	1,07 [0,95; 1,19] p=0,2678	3,30% [-2,60%; 9,30%] p=0,2669	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4349
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	167/316 (52,8%)	8,28 [3,98; 8,77]	173/319 (54,2%)	8,02 [3,98; 8,51]	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7267	0,97 [0,84; 1,13] p=0,7267	-1,40% [-9,10%; 6,40%] p=0,7266	0,92 [0,73; 1,14] p=0,4258
weiblich	129/227 (56,8%)	4,53 [3,98; 8,80]	103/223 (46,2%)	9,04 [8,08; 9,49]	1,53 [1,06; 2,22] p=0,0242	1,23 [1,03; 1,48] p=0,0251	10,60% [1,50%; 19,80%] p=0,0232	1,34 [1,03; 1,74] p=0,0304
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	45/83 (54,2%)	3,94 [3,81; 8,35]	46/90 (51,1%)	8,51 [4,01; 9,43]	1,13 [0,62; 2,06] p=0,6829	1,06 [0,80; 1,41] p=0,6825	3,10% [-11,80%; 18,00%] p=0,6826	1,39 [0,91; 2,13] p=0,1301
\geq 50 Jahre	251/460 (54,6%)	8,35 [4,04; 8,77]	230/452 (50,9%)	8,15 [4,07; 8,74]	1,16 [0,89; 1,50] p=0,2660	1,07 [0,95; 1,21] p=0,2663	3,70% [-2,80%; 10,20%] p=0,2654	1,03 [0,85; 1,23] p=0,7712
Schmerz Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	243/452 (53,8%)	8,28 [4,04; 8,80]	231/457 (50,5%)	8,51 [8,08; 8,87]	1,14 [0,88; 1,48] p=0,3324	1,06 [0,94; 1,21] p=0,3323	3,20% [-3,30%; 9,70%] p=0,3318	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3491
HOVON	53/91 (58,2%)	3,94 [3,81; 8,64]	45/85 (52,9%)	3,98 [3,84; 6,28]	1,24 [0,68; 2,25] p=0,4796	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4810	5,30% [-9,40%; 20,00%] p=0,4789	0,97 [0,65; 1,47] p=0,9056

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: ISS-Stadium								
Stadium I	106/204 (52,0%)	8,80 [8,18; 9,20]	104/228 (45,6%)	8,64 [4,21; 9,13]	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1879	1,14 [0,94; 1,38] p=0,1873	6,30% [-3,10%; 15,80%] p=0,1868	1,10 [0,84; 1,46] p=0,4857
Stadium II	140/255 (54,9%)	4,27 [3,98; 8,71]	128/233 (54,9%)	8,12 [3,94; 8,61]	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9940	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9940	0,00% [-8,90%; 8,80%] p=0,9940	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5228
Stadium III	50/84 (59,5%)	3,94 [3,81; 4,27]	44/81 (54,3%)	6,28 [3,91; 9,13]	1,24 [0,67; 2,29] p=0,5000	1,10 [0,84; 1,43] p=0,5010	5,20% [-9,90%; 20,30%] p=0,4993	1,55 [1,02; 2,36] p=0,0402
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	41/82 (50,0%)	8,61 [3,94; 9,13]	36/86 (41,9%)	9,10 [3,88; 9,82]	1,39 [0,76; 2,55] p=0,2904	1,19 [0,86; 1,66] p=0,2913	8,10% [-6,90%; 23,20%] p=0,2884	1,17 [0,74; 1,86] p=0,4999
Standardrisiko	255/460 (55,4%)	4,40 [4,01; 8,64]	239/454 (52,6%)	8,21 [4,07; 8,74]	1,12 [0,86; 1,45] p=0,3973	1,05 [0,93; 1,19] p=0,3975	2,80% [-3,70%; 9,30%] p=0,3970	1,06 [0,89; 1,27] p=0,5072
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	114/212 (53,8%)	4,50 [3,98; 8,80]	112/226 (49,6%)	8,51 [4,04; 9,13]	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3781	1,08 [0,91; 1,30] p=0,3775	4,20% [-5,10%; 13,60%] p=0,3771	1,06 [0,82; 1,39] p=0,6434
>90 ml/min	182/331 (55,0%)	8,18 [4,01; 8,77]	164/316 (51,9%)	8,21 [4,04; 8,80]	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4316	1,06 [0,92; 1,22] p=0,4321	3,10% [-4,60%; 10,80%] p=0,4313	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4619
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	262/480 (54,6%)	8,28 [4,04; 8,74]	252/500 (50,4%)	8,44 [4,27; 8,80]	1,18 [0,92; 1,52] p=0,1900	1,08 [0,96; 1,22] p=0,1900	4,20% [-2,10%; 10,40%] p=0,1895	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3357
beeinträchtigt	34/63 (54,0%)	4,27 [3,88; 9,36]	24/42 (57,1%)	3,88 [3,81; 8,51]	0,88 [0,40; 1,93] p=0,7486	0,94 [0,67; 1,34] p=0,7470	-3,20% [-22,60%; 16,20%] p=0,7481	0,91 [0,53; 1,56] p=0,7213
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	191/331 (57,7%)	4,34 [3,98; 8,61]	165/314 (52,5%)	8,21 [4,11; 8,74]	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1883	1,10 [0,95; 1,26] p=0,1895	5,20% [-2,50%; 12,80%] p=0,1876	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1977

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	48/93 (51,6%)	8,67 [3,94; 9,17]	56/121 (46,3%)	8,25 [3,88; 9,82]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4397	1,11 [0,85; 1,47] p=0,4369	5,30% [-8,20%; 18,80%] p=0,4387	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8370
Schmerz Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	121/265 (45,7%)	9,04 [8,77; 9,23]	105/257 (40,9%)	9,17 [8,61; 9,86]	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2683	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2692	4,80% [-3,70%; 13,30%] p=0,2674	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4955
ECOG-PS ≥1	175/278 (62,9%)	3,94 [3,88; 4,01]	171/285 (60,0%)	4,04 [3,91; 8,05]	1,13 [0,81; 1,59] p=0,4723	1,05 [0,92; 1,20] p=0,4722	2,90% [-5,10%; 11,00%] p=0,4719	1,09 [0,88; 1,36] p=0,4216
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10								
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	227/543 (41,8%)	9,17 [8,97; 9,40]	212/542 (39,1%)	9,27 [9,00; 9,49]	1,11 [0,87; 1,42] p=0,4416	1,06 [0,92; 1,23] p=0,4054	2,40% [-3,30%; 8,20%] p=0,4049	1,09 [0,90; 1,32] p=0,3817
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	124/316 (39,2%)	9,17 [8,97; 9,72]	125/319 (39,2%)	9,20 [8,80; 9,49]	1,00 [0,73; 1,38] p=0,9886	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9886	0,10% [-7,50%; 7,70%] p=0,9886	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7592
weiblich	103/227 (45,4%)	9,04 [8,64; 9,40]	87/223 (39,0%)	9,27 [8,94; 10,51]	1,30 [0,89; 1,89] p=0,1723	1,16 [0,94; 1,45] p=0,1735	6,40% [-2,70%; 15,50%] p=0,1710	1,21 [0,90; 1,62] p=0,2066
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	31/83 (37,3%)	9,17 [8,35; NA]	34/90 (37,8%)	9,46 [8,61; 10,51]	0,98 [0,53; 1,82] p=0,9537	0,99 [0,67; 1,45] p=0,9537	-0,40% [-14,90%; 14,00%] p=0,9536	1,03 [0,63; 1,70] p=0,9057
≥50 Jahre	196/460 (42,6%)	9,17 [8,87; 9,40]	178/452 (39,4%)	9,20 [8,94; 9,63]	1,14 [0,88; 1,49] p=0,3218	1,08 [0,93; 1,26] p=0,3222	3,20% [-3,20%; 9,60%] p=0,3214	1,06 [0,86; 1,30] p=0,5843
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	193/452 (42,7%)	9,17 [8,80; 9,40]	181/457 (39,6%)	9,20 [8,87; 9,72]	1,14 [0,87; 1,48] p=0,3435	1,08 [0,92; 1,26] p=0,3437	3,10% [-3,30%; 9,50%] p=0,3432	1,09 [0,88; 1,34] p=0,4289

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
HOVON	34/91 (37,4%)	9,40 [8,87; NA]	31/85 (36,5%)	9,27 [8,94; 9,63]	1,04 [0,56; 1,92] p=0,9025	1,02 [0,70; 1,51] p=0,9025	0,90% [-13,40%; 15,20%] p=0,9025	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7688
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	72/204 (35,3%)	9,49 [9,13; 10,81]	69/228 (30,3%)	10,05 [9,13; NA]	1,26 [0,84; 1,88] p=0,2659	1,17 [0,89; 1,53] p=0,2657	5,00% [-3,80%; 13,90%] p=0,2659	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5173
Stadium II	108/255 (42,4%)	9,17 [8,87; 9,69]	93/233 (39,9%)	9,49 [8,51; 10,32]	1,11 [0,77; 1,59] p=0,5846	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5851	2,40% [-6,30%; 11,20%] p=0,5843	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9056
Stadium III	47/84 (56,0%)	3,98 [3,81; 8,28]	50/81 (61,7%)	8,57 [4,07; 9,04]	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4514	0,91 [0,70; 1,17] p=0,4515	-5,80% [-20,80%; 9,20%] p=0,4502	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2345
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	32/82 (39,0%)	9,13 [4,01; 9,63]	35/86 (40,7%)	8,97 [4,04; 10,64]	0,93 [0,50; 1,73] p=0,8248	0,96 [0,66; 1,39] p=0,8249	-1,70% [-16,50%; 13,10%] p=0,8247	1,02 [0,63; 1,66] p=0,9377
Standardrisiko	194/460 (42,2%)	9,17 [8,97; 9,49]	176/454 (38,8%)	9,27 [9,04; 9,63]	1,15 [0,88; 1,50] p=0,2941	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2946	3,40% [-3,00%; 9,80%] p=0,2937	1,06 [0,86; 1,30] p=0,5955
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	93/212 (43,9%)	9,10 [8,74; 9,63]	92/226 (40,7%)	9,20 [8,57; 9,63]	1,14 [0,78; 1,66] p=0,5035	1,08 [0,87; 1,34] p=0,5034	3,20% [-6,10%; 12,40%] p=0,5033	1,09 [0,81; 1,46] p=0,5775
>90 ml/min	134/331 (40,5%)	9,17 [8,87; 9,49]	120/316 (38,0%)	9,27 [8,97; 10,05]	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5137	1,07 [0,88; 1,29] p=0,5140	2,50% [-5,00%; 10,00%] p=0,5134	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7518
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	198/480 (41,3%)	9,17 [8,97; 9,49]	191/500 (38,2%)	9,27 [9,04; 9,63]	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3294	1,08 [0,93; 1,26] p=0,3294	3,10% [-3,10%; 9,20%] p=0,3292	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5555
beeinträchtigt	29/63 (46,0%)	4,70 [3,91; 10,22]	21/42 (50,0%)	8,08 [3,81; 9,72]	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6900	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6881	-4,00% [-23,50%; 15,50%] p=0,6900	0,83 [0,47; 1,47] p=0,5261

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	147/331 (44,4%)	9,10 [8,77; 9,33]	130/314 (41,4%)	9,20 [8,74; 9,49]	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4403	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4409	3,00% [-4,60%; 10,60%] p=0,4399	1,06 [0,83; 1,35] p=0,6264
Nicht-IgG	35/93 (37,6%)	9,49 [8,64; NA]	49/121 (40,5%)	9,13 [8,57; 9,82]	0,89 [0,51; 1,54] p=0,6709	0,93 [0,66; 1,30] p=0,6720	-2,90% [-16,00%; 10,30%] p=0,6702	0,79 [0,51; 1,23] p=0,3062
Fatigue Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	82/265 (30,9%)	9,72 [9,17; NA]	75/257 (29,2%)	10,05 [9,46; NA]	1,09 [0,75; 1,58] p=0,6611	1,06 [0,82; 1,38] p=0,6612	1,80% [-6,10%; 9,60%] p=0,6609	1,03 [0,75; 1,42] p=0,8383
ECOG-PS ≥1	145/278 (52,2%)	8,54 [4,17; 9,00]	137/285 (48,1%)	8,74 [8,05; 9,13]	1,18 [0,85; 1,64] p=0,3325	1,08 [0,92; 1,28] p=0,3324	4,10% [-4,20%; 12,30%] p=0,3317	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5750
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	80/543 (14,7%)	NA [NA; NA]	89/542 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,62; 1,21] p=0,4394	0,89 [0,67; 1,17] p=0,3912	-1,90% [-6,10%; 2,40%] p=0,3897	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2136
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	38/316 (12,0%)	NA [NA; NA]	44/319 (13,8%)	NA [10,41; NA]	0,85 [0,54; 1,36] p=0,5069	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5071	-1,80% [-7,00%; 3,40%] p=0,5063	0,79 [0,51; 1,22] p=0,2835
weiblich	42/227 (18,5%)	NA [10,35; NA]	45/223 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6525	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6525	-1,70% [-9,00%; 5,60%] p=0,6524	0,90 [0,59; 1,37] p=0,6117
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	15/90 (16,7%)	NA [9,49; NA]	0,84 [0,37; 1,93] p=0,6894	0,87 [0,43; 1,74] p=0,6897	-2,20% [-13,00%; 8,60%] p=0,6884	0,82 [0,38; 1,76] p=0,6104
≥50 Jahre	68/460 (14,8%)	NA [NA; NA]	74/452 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5083	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5084	-1,60% [-6,30%; 3,10%] p=0,5082	0,83 [0,60; 1,16] p=0,2833

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	67/452 (14,8%)	NA [10,48; NA]	76/457 (16,6%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4545	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4547	-1,80% [-6,50%; 2,90%] p=0,4541	0,86 [0,61; 1,19] p=0,3578
HOVON	13/91 (14,3%)	NA [NA; NA]	13/85 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,40; 2,12] p=0,8506	0,93 [0,46; 1,90] p=0,8506	-1,00% [-11,50%; 9,50%] p=0,8507	0,75 [0,35; 1,63] p=0,4685
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	22/204 (10,8%)	NA [NA; NA]	34/228 (14,9%)	NA [10,41; NA]	0,69 [0,39; 1,22] p=0,2040	0,72 [0,44; 1,20] p=0,2057	-4,10% [-10,40%; 2,20%] p=0,1980	0,66 [0,38; 1,13] p=0,1264
Stadium II	42/255 (16,5%)	NA [10,48; NA]	41/233 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,58; 1,48] p=0,7409	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7409	-1,10% [-7,80%; 5,60%] p=0,7411	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4748
Stadium III	16/84 (19,0%)	NA [9,99; NA]	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,51; 2,49] p=0,7691	1,10 [0,58; 2,11] p=0,7692	1,80% [-10,00%; 13,50%] p=0,7688	1,20 [0,58; 2,49] p=0,6194
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/82 (19,5%)	10,35 [9,63; NA]	14/86 (16,3%)	NA [9,82; NA]	1,25 [0,56; 2,75] p=0,5849	1,20 [0,63; 2,30] p=0,5851	3,20% [-8,40%; 14,80%] p=0,5847	1,14 [0,55; 2,36] p=0,7193
Standardrisiko	64/460 (13,9%)	NA [NA; NA]	75/454 (16,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,57; 1,17] p=0,2730	0,84 [0,62; 1,15] p=0,2734	-2,60% [-7,30%; 2,00%] p=0,2724	0,78 [0,56; 1,09] p=0,1400
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
\leq 90 ml/min	39/212 (18,4%)	NA [10,35; NA]	40/226 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,64; 1,71] p=0,8495	1,04 [0,70; 1,55] p=0,8496	0,70% [-6,50%; 7,90%] p=0,8497	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6719
>90 ml/min	41/331 (12,4%)	NA [10,48; NA]	49/316 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,49; 1,20] p=0,2526	0,80 [0,54; 1,17] p=0,2530	-3,10% [-8,50%; 2,20%] p=0,2523	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2279

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Leberfunktion								
normal	67/480 (14,0%)	NA [NA; NA]	81/500 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3276	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3280	-2,20% [-6,70%; 2,20%] p=0,3264	0,80 [0,57; 1,10] p=0,1680
beeinträchtigt	13/63 (20,6%)	NA [9,63; NA]	8/42 (19,0%)	NA [9,72; NA]	1,10 [0,41; 2,95] p=0,8421	1,08 [0,49; 2,39] p=0,8425	1,60% [-13,90%; 17,10%] p=0,8411	1,05 [0,43; 2,56] p=0,9196
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	54/331 (16,3%)	NA [10,48; NA]	53/314 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,63; 1,45] p=0,8471	0,97 [0,68; 1,37] p=0,8472	-0,60% [-6,30%; 5,20%] p=0,8472	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6527
Nicht-IgG	10/93 (10,8%)	NA [NA; NA]	15/121 (12,4%)	NA [9,82; NA]	0,85 [0,36; 1,99] p=0,7107	0,87 [0,41; 1,84] p=0,7112	-1,60% [-10,30%; 7,00%] p=0,7082	0,72 [0,32; 1,62] p=0,4281
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	25/265 (9,4%)	NA [10,35; NA]	30/257 (11,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,45; 1,38] p=0,4056	0,81 [0,49; 1,33] p=0,4059	-2,20% [-7,50%; 3,00%] p=0,4052	0,77 [0,45; 1,31] p=0,3334
ECOG-PS \geq 1	55/278 (19,8%)	NA [10,48; NA]	59/285 (20,7%)	NA [10,41; NA]	0,94 [0,63; 1,43] p=0,7865	0,96 [0,69; 1,33] p=0,7865	-0,90% [-7,60%; 5,70%] p=0,7864	0,87 [0,60; 1,27] p=0,4749
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10								
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	99/543 (18,2%)	10,94 [10,35; NA]	118/542 (21,8%)	NA [10,51; NA]	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1403	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1209	-3,70% [-8,40%; 1,00%] p=0,1209	0,81 [0,61; 1,06] p=0,1176
Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	54/316 (17,1%)	10,94 [10,94; NA]	74/319 (23,2%)	NA [10,05; NA]	0,68 [0,46; 1,01] p=0,0558	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0567	-6,10% [-12,30%; 0,10%] p=0,0542	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0270
weiblich	45/227 (19,8%)	10,35 [10,15; NA]	44/223 (19,7%)	NA [10,28; NA]	1,01 [0,63; 1,60] p=0,9803	1,00 [0,69; 1,46] p=0,9803	0,10% [-7,30%; 7,50%] p=0,9803	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9949

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Alter								
<50 Jahre	14/83 (16,9%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	10,51 [9,49; NA]	0,56 [0,27; 1,17] p=0,1225	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1267	-9,80% [-22,00%; 2,40%] p=0,1148	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1863
≥50 Jahre	85/460 (18,5%)	10,94 [10,25; NA]	94/452 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3784	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3786	-2,30% [-7,50%; 2,80%] p=0,3781	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1980
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	85/452 (18,8%)	10,94 [10,19; NA]	102/457 (22,3%)	NA [10,28; NA]	0,81 [0,58; 1,11] p=0,1905	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1910	-3,50% [-8,80%; 1,70%] p=0,1894	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1570
HOVON	14/91 (15,4%)	NA [NA; NA]	16/85 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,36; 1,72] p=0,5449	0,82 [0,42; 1,57] p=0,5452	-3,40% [-14,60%; 7,70%] p=0,5450	0,69 [0,33; 1,42] p=0,3113
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	34/204 (16,7%)	10,35 [10,05; NA]	26/228 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,90; 2,69] p=0,1162	1,46 [0,91; 2,35] p=0,1169	5,30% [-1,30%; 11,80%] p=0,1164	1,38 [0,83; 2,31] p=0,2158
Stadium II	40/255 (15,7%)	10,94 [10,94; NA]	55/233 (23,6%)	NA [9,89; NA]	0,60 [0,38; 0,95] p=0,0282	0,67 [0,46; 0,96] p=0,0289	-7,90% [-15,00%; -0,90%] p=0,0276	0,57 [0,38; 0,86] p=0,0075
Stadium III	25/84 (29,8%)	9,92 [8,64; NA]	37/81 (45,7%)	9,04 [4,40; 10,28]	0,50 [0,27; 0,96] p=0,0359	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0383	-15,90% [-30,50%; -1,30%] p=0,0327	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2729
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/82 (19,5%)	10,25 [9,46; NA]	22/86 (25,6%)	NA [10,28; NA]	0,70 [0,34; 1,46] p=0,3485	0,76 [0,43; 1,35] p=0,3505	-6,10% [-18,70%; 6,50%] p=0,3449	0,76 [0,40; 1,46] p=0,4098
Standardrisiko	83/460 (18,0%)	10,94 [10,35; NA]	96/454 (21,1%)	NA [10,51; NA]	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2378	0,85 [0,66; 1,11] p=0,2382	-3,10% [-8,20%; 2,00%] p=0,2372	0,79 [0,59; 1,06] p=0,1202
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	41/212 (19,3%)	NA [NA; NA]	49/226 (21,7%)	10,51 [10,05; NA]	0,87 [0,54; 1,38] p=0,5446	0,89 [0,62; 1,29] p=0,5450	-2,30% [-9,90%; 5,20%] p=0,5437	0,84 [0,55; 1,27] p=0,4051

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	58/331 (17,5%)	10,94 [10,19; NA]	69/316 (21,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1681	0,80 [0,59; 1,10] p=0,1686	-4,30% [-10,40%; 1,80%] p=0,1676	0,75 [0,53; 1,07] p=0,1126
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	81/480 (16,9%)	10,94 [10,35; NA]	107/500 (21,4%)	NA [10,51; NA]	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0727	0,79 [0,61; 1,02] p=0,0734	-4,50% [-9,40%; 0,40%] p=0,0711	0,74 [0,55; 0,98] p=0,0395
beeinträchtigt	18/63 (28,6%)	10,25 [9,49; NA]	11/42 (26,2%)	NA [8,08; NA]	1,13 [0,47; 2,71] p=0,7893	1,09 [0,57; 2,07] p=0,7900	2,40% [-15,00%; 19,70%] p=0,7880	1,02 [0,48; 2,18] p=0,9556
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	64/331 (19,3%)	10,94 [10,25; NA]	73/314 (23,2%)	NA [10,05; NA]	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2251	0,83 [0,62; 1,12] p=0,2255	-3,90% [-10,20%; 2,40%] p=0,2249	0,81 [0,57; 1,13] p=0,2136
Nicht-IgG	17/93 (18,3%)	NA [9,92; NA]	29/121 (24,0%)	10,51 [10,28; NA]	0,71 [0,36; 1,39] p=0,3167	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3203	-5,70% [-16,60%; 5,20%] p=0,3080	0,65 [0,35; 1,19] p=0,1610
Dyspnoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	33/265 (12,5%)	NA [NA; NA]	38/257 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4374	0,84 [0,55; 1,30] p=0,4376	-2,30% [-8,20%; 3,60%] p=0,4372	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3782
ECOG-PS ≥1	66/278 (23,7%)	10,94 [10,15; NA]	80/285 (28,1%)	10,51 [9,49; NA]	0,80 [0,55; 1,17] p=0,2417	0,85 [0,64; 1,12] p=0,2426	-4,30% [-11,60%; 2,90%] p=0,2404	0,77 [0,56; 1,08] p=0,1276
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10								
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	192/543 (35,4%)	9,53 [9,23; 10,25]	213/542 (39,3%)	9,13 [8,87; 9,72]	0,84 [0,66; 1,07] p=0,1858	0,90 [0,77; 1,05] p=0,1660	-4,10% [-9,80%; 1,70%] p=0,1650	0,84 [0,69; 1,03] p=0,0969
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	122/316 (38,6%)	9,20 [8,80; 10,09]	115/319 (36,1%)	9,33 [8,87; 10,32]	1,12 [0,81; 1,54] p=0,5053	1,07 [0,88; 1,31] p=0,5055	2,60% [-5,00%; 10,10%] p=0,5052	1,07 [0,82; 1,38] p=0,6320

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	70/227 (30,8%)	10,25 [9,30; NA]	98/223 (43,9%)	9,00 [8,44; 9,56]	0,57 [0,39; 0,84] p=0,0042	0,70 [0,55; 0,90] p=0,0046	-13,10% [-22,00%; -4,20%] p=0,0037	0,61 [0,45; 0,84] p=0,0021
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	35/83 (42,2%)	9,00 [8,25; 9,53]	35/90 (38,9%)	8,94 [8,51; 22,14]	1,15 [0,62; 2,10] p=0,6607	1,08 [0,76; 1,56] p=0,6605	3,30% [-11,40%; 17,90%] p=0,6606	1,18 [0,73; 1,92] p=0,4922
≥50 Jahre	157/460 (34,1%)	9,72 [9,27; NA]	178/452 (39,4%)	9,13 [8,84; 10,02]	0,80 [0,61; 1,04] p=0,1003	0,87 [0,73; 1,03] p=0,1008	-5,30% [-11,50%; 1,00%] p=0,0997	0,80 [0,64; 0,99] p=0,0397
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	160/452 (35,4%)	9,49 [9,17; 10,25]	181/457 (39,6%)	9,13 [8,84; 10,02]	0,84 [0,64; 1,09] p=0,1903	0,89 [0,76; 1,06] p=0,1909	-4,20% [-10,50%; 2,10%] p=0,1897	0,85 [0,68; 1,05] p=0,1313
HOVON	32/91 (35,2%)	10,22 [8,61; NA]	32/85 (37,6%)	9,04 [8,51; NA]	0,90 [0,49; 1,66] p=0,7323	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7323	-2,50% [-16,70%; 11,70%] p=0,7323	0,84 [0,51; 1,39] p=0,5024
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	64/204 (31,4%)	9,63 [9,23; NA]	81/228 (35,5%)	9,40 [8,80; 10,05]	0,83 [0,56; 1,24] p=0,3616	0,88 [0,68; 1,15] p=0,3630	-4,20% [-13,00%; 4,70%] p=0,3601	0,79 [0,57; 1,11] p=0,1720
Stadium II	99/255 (38,8%)	9,30 [8,97; 10,22]	100/233 (42,9%)	8,84 [8,35; 9,69]	0,84 [0,59; 1,21] p=0,3580	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3577	-4,10% [-12,80%; 4,60%] p=0,3578	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1515
Stadium III	29/84 (34,5%)	NA [8,41; NA]	32/81 (39,5%)	9,33 [8,90; 10,28]	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5077	0,87 [0,59; 1,30] p=0,5080	-5,00% [-19,70%; 9,70%] p=0,5071	1,06 [0,64; 1,77] p=0,8133
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/82 (26,8%)	10,25 [8,97; NA]	37/86 (43,0%)	8,90 [4,01; 10,28]	0,49 [0,25; 0,93] p=0,0291	0,62 [0,41; 0,96] p=0,0323	-16,20% [-30,40%; -2,00%] p=0,0253	0,58 [0,34; 1,00] p=0,0499
Standardrisiko	170/460 (37,0%)	9,43 [9,17; 10,22]	174/454 (38,3%)	9,40 [8,94; 10,02]	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6692	0,96 [0,82; 1,14] p=0,6692	-1,40% [-7,70%; 4,90%] p=0,6692	0,91 [0,73; 1,13] p=0,3924

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	81/212 (38,2%)	9,36 [8,90; NA]	95/226 (42,0%)	9,04 [8,35; 9,76]	0,85 [0,58; 1,25] p=0,4143	0,91 [0,72; 1,14] p=0,4152	-3,80% [-13,00%; 5,30%] p=0,4136	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1376
>90 ml/min	111/331 (33,5%)	10,09 [9,23; NA]	118/316 (37,3%)	9,33 [8,87; 10,38]	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3116	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3117	-3,80% [-11,20%; 3,60%] p=0,3113	0,89 [0,69; 1,16] p=0,4020
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	175/480 (36,5%)	9,43 [9,17; 10,22]	189/500 (37,8%)	9,40 [9,00; 10,05]	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6640	0,96 [0,82; 1,14] p=0,6640	-1,30% [-7,40%; 4,70%] p=0,6638	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4951
beeinträchtigt	17/63 (27,0%)	10,25 [9,23; NA]	24/42 (57,1%)	3,94 [3,78; 9,04]	0,28 [0,12; 0,63] p=0,0023	0,47 [0,29; 0,77] p=0,0023	-30,20% [-48,70%; -11,60%] p=0,0014	0,33 [0,17; 0,63] p=0,0007
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	126/331 (38,1%)	9,30 [9,00; 10,22]	125/314 (39,8%)	9,04 [8,80; 10,15]	0,93 [0,68; 1,28] p=0,6501	0,96 [0,79; 1,16] p=0,6500	-1,70% [-9,30%; 5,80%] p=0,6501	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6869
Nicht-IgG	32/93 (34,4%)	NA [8,80; NA]	45/121 (37,2%)	9,13 [8,48; 10,32]	0,89 [0,50; 1,56] p=0,6744	0,93 [0,64; 1,33] p=0,6754	-2,80% [-15,70%; 10,20%] p=0,6735	0,80 [0,51; 1,27] p=0,3495
Insomnie Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	85/265 (32,1%)	10,09 [9,23; NA]	93/257 (36,2%)	9,56 [9,00; 10,28]	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3221	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3224	-4,10% [-12,20%; 4,00%] p=0,3216	0,84 [0,62; 1,13] p=0,2456
ECOG-PS ≥1	107/278 (38,5%)	9,43 [8,87; NA]	120/285 (42,1%)	9,04 [8,48; 9,72]	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3820	0,91 [0,75; 1,12] p=0,3825	-3,60% [-11,70%; 4,50%] p=0,3814	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2564
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	158/543 (29,1%)	10,94 [10,22; NA]	154/542 (28,4%)	10,41 [10,05; 24,48]	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8734	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8205	0,60% [-4,70%; 6,00%] p=0,8203	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8470

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Geschlecht								
männlich	84/316 (26,6%)	NA [10,35; NA]	79/319 (24,8%)	NA [10,05; NA]	1,10 [0,77; 1,57] p=0,6002	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6003	1,80% [-5,00%; 8,60%] p=0,6001	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8930
weiblich	74/227 (32,6%)	10,22 [9,46; NA]	75/223 (33,6%)	10,05 [9,04; 24,48]	0,95 [0,64; 1,41] p=0,8159	0,97 [0,74; 1,26] p=0,8159	-1,00% [-9,70%; 7,70%] p=0,8159	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4723
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	26/83 (31,3%)	10,94 [9,00; 10,94]	30/90 (33,3%)	9,49 [8,94; NA]	0,91 [0,48; 1,73] p=0,7780	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7781	-2,00% [-16,00%; 11,90%] p=0,7777	0,93 [0,55; 1,59] p=0,7905
\geq 50 Jahre	132/460 (28,7%)	11,07 [10,22; NA]	124/452 (27,4%)	10,41 [10,05; 24,48]	1,06 [0,80; 1,42] p=0,6715	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6716	1,30% [-4,60%; 7,10%] p=0,6714	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8657
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	137/452 (30,3%)	10,94 [9,63; NA]	132/457 (28,9%)	10,41 [10,05; NA]	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6378	1,05 [0,86; 1,28] p=0,6378	1,40% [-4,50%; 7,40%] p=0,6377	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9940
HOVON	21/91 (23,1%)	NA [NA; NA]	22/85 (25,9%)	24,48 [9,04; 24,48]	0,86 [0,43; 1,71] p=0,6653	0,89 [0,53; 1,50] p=0,6653	-2,80% [-15,50%; 9,90%] p=0,6654	0,82 [0,44; 1,51] p=0,5197
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	44/204 (21,6%)	10,94 [10,94; NA]	49/228 (21,5%)	NA [10,05; NA]	1,00 [0,63; 1,59] p=0,9844	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9844	0,10% [-7,70%; 7,80%] p=0,9844	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5388
Stadium II	81/255 (31,8%)	10,35 [9,46; NA]	75/233 (32,2%)	10,35 [8,97; 24,48]	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9201	0,99 [0,76; 1,28] p=0,9201	-0,40% [-8,70%; 7,90%] p=0,9201	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5415
Stadium III	33/84 (39,3%)	9,10 [3,98; NA]	30/81 (37,0%)	9,20 [8,28; NA]	1,10 [0,59; 2,06] p=0,7663	1,06 [0,72; 1,56] p=0,7665	2,20% [-12,60%; 17,10%] p=0,7662	1,22 [0,74; 2,02] p=0,4380
Appetitlosigkeit Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	26/82 (31,7%)	9,46 [8,74; 11,07]	22/86 (25,6%)	NA [8,74; NA]	1,35 [0,69; 2,64] p=0,3803	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3812	6,10% [-7,50%; 19,80%] p=0,3793	1,27 [0,71; 2,27] p=0,4181

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	131/460 (28,5%)	10,94 [10,35; NA]	132/454 (29,1%)	10,41 [10,05; 24,48]	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8421	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8421	-0,60% [-6,50%; 5,30%] p=0,8421	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4370
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	65/212 (30,7%)	NA [9,63; NA]	64/226 (28,3%)	10,35 [10,05; 24,48]	1,12 [0,74; 1,69] p=0,5911	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5911	2,30% [-6,20%; 10,90%] p=0,5912	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9216
>90 ml/min	93/331 (28,1%)	10,94 [10,22; NA]	90/316 (28,5%)	NA [9,49; NA]	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9136	0,99 [0,77; 1,26] p=0,9136	-0,40% [-7,30%; 6,60%] p=0,9136	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7808
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	139/480 (29,0%)	10,94 [10,35; NA]	141/500 (28,2%)	10,51 [10,05; 24,48]	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7928	1,03 [0,84; 1,25] p=0,7928	0,80% [-4,90%; 6,40%] p=0,7928	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7650
beeinträchtigt	19/63 (30,2%)	9,82 [9,27; NA]	13/42 (31,0%)	10,35 [8,74; 10,35]	0,96 [0,41; 2,25] p=0,9309	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9310	-0,80% [-18,80%; 17,20%] p=0,9311	0,86 [0,42; 1,75] p=0,6701
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	97/331 (29,3%)	11,07 [9,63; NA]	101/314 (32,2%)	10,05 [9,27; 24,48]	0,87 [0,63; 1,22] p=0,4313	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4313	-2,90% [-10,00%; 4,30%] p=0,4312	0,85 [0,64; 1,13] p=0,2520
Nicht-IgG	27/93 (29,0%)	10,35 [9,82; NA]	30/121 (24,8%)	10,35 [10,35; NA]	1,24 [0,68; 2,28] p=0,4872	1,17 [0,75; 1,83] p=0,4861	4,20% [-7,80%; 16,30%] p=0,4892	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8597
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	51/265 (19,2%)	10,94 [10,94; NA]	45/257 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,72; 1,75] p=0,6090	1,10 [0,77; 1,58] p=0,6091	1,70% [-4,90%; 8,40%] p=0,6086	1,03 [0,69; 1,54] p=0,9005
ECOG-PS ≥1	107/278 (38,5%)	9,63 [8,97; 11,07]	109/285 (38,2%)	9,13 [8,74; 10,05]	1,01 [0,72; 1,42] p=0,9526	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9526	0,20% [-7,80%; 8,30%] p=0,9526	0,94 [0,71; 1,23] p=0,6356

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	122/543 (22,5%)	10,58 [10,35; NA]	100/542 (18,5%)	NA [10,38; NA]	1,27 [0,95; 1,72] p=0,1266	1,21 [0,96; 1,53] p=0,1091	3,90% [-0,90%; 8,70%] p=0,1092	1,26 [0,96; 1,65] p=0,0952
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	72/316 (22,8%)	10,45 [10,35; NA]	59/319 (18,5%)	10,64 [10,38; NA]	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1823	1,23 [0,91; 1,68] p=0,1830	4,30% [-2,00%; 10,60%] p=0,1812	1,23 [0,87; 1,74] p=0,2421
weiblich	50/227 (22,0%)	NA [10,15; NA]	41/223 (18,4%)	NA [10,09; NA]	1,25 [0,79; 1,99] p=0,3369	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3376	3,60% [-3,80%; 11,10%] p=0,3356	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4371
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	19/83 (22,9%)	NA [9,53; NA]	15/90 (16,7%)	NA [9,89; NA]	1,48 [0,70; 3,16] p=0,3050	1,37 [0,75; 2,52] p=0,3061	6,20% [-5,60%; 18,10%] p=0,3042	1,38 [0,70; 2,74] p=0,3538
≥50 Jahre	103/460 (22,4%)	10,58 [10,35; NA]	85/452 (18,8%)	10,64 [10,38; NA]	1,25 [0,90; 1,72] p=0,1812	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1818	3,60% [-1,70%; 8,80%] p=0,1801	1,17 [0,88; 1,56] p=0,2833
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	104/452 (23,0%)	10,71 [10,15; NA]	87/457 (19,0%)	NA [10,38; NA]	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1422	1,21 [0,94; 1,56] p=0,1427	4,00% [-1,30%; 9,30%] p=0,1413	1,25 [0,94; 1,66] p=0,1340
HOVON	18/91 (19,8%)	10,58 [10,58; NA]	13/85 (15,3%)	10,09 [9,27; NA]	1,37 [0,62; 2,99] p=0,4361	1,29 [0,68; 2,48] p=0,4375	4,50% [-6,70%; 15,70%] p=0,4326	1,02 [0,49; 2,09] p=0,9638
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	39/204 (19,1%)	NA [NA; NA]	34/228 (14,9%)	10,41 [10,09; NA]	1,35 [0,81; 2,23] p=0,2453	1,28 [0,84; 1,95] p=0,2455	4,20% [-2,90%; 11,30%] p=0,2461	1,23 [0,77; 1,95] p=0,3865
Stadium II	55/255 (21,6%)	10,45 [10,15; NA]	45/233 (19,3%)	NA [10,38; NA]	1,15 [0,74; 1,79] p=0,5377	1,12 [0,79; 1,59] p=0,5382	2,30% [-4,90%; 9,40%] p=0,5366	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6819

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 III	28/84 (33,3%)	9,33 [8,84; NA]	21/81 (25,9%)	NA [9,10; NA]	1,43 [0,73; 2,80] p=0,2988	1,29 [0,80; 2,07] p=0,3012	7,40% [-6,50%; 21,30%] p=0,2956	1,56 [0,88; 2,76] p=0,1297
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	14/82 (17,1%)	10,71 [9,66; NA]	20/86 (23,3%)	10,09 [9,27; NA]	0,68 [0,32; 1,46] p=0,3204	0,73 [0,40; 1,35] p=0,3226	-6,20% [-18,30%; 5,90%] p=0,3160	0,72 [0,36; 1,44] p=0,3509
Standardrisiko	107/460 (23,3%)	10,58 [10,35; NA]	80/454 (17,6%)	NA [10,38; NA]	1,42 [1,02; 1,96] p=0,0351	1,32 [1,02; 1,71] p=0,0357	5,60% [0,40%; 10,90%] p=0,0340	1,29 [0,97; 1,73] p=0,0826
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	51/212 (24,1%)	10,58 [9,72; NA]	39/226 (17,3%)	NA [10,05; NA]	1,52 [0,95; 2,42] p=0,0795	1,39 [0,96; 2,02] p=0,0804	6,80% [-0,80%; 14,40%] p=0,0785	1,31 [0,86; 2,00] p=0,2010
>90 ml/min	71/331 (21,5%)	NA [10,35; NA]	61/316 (19,3%)	10,64 [10,38; NA]	1,14 [0,78; 1,68] p=0,4984	1,11 [0,82; 1,51] p=0,4988	2,10% [-4,10%; 8,40%] p=0,4977	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4625
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	107/480 (22,3%)	10,58 [10,35; NA]	93/500 (18,6%)	NA [10,38; NA]	1,25 [0,92; 1,71] p=0,1522	1,20 [0,94; 1,54] p=0,1525	3,70% [-1,40%; 8,70%] p=0,1519	1,19 [0,90; 1,57] p=0,2265
beeinträchtigt	15/63 (23,8%)	10,71 [9,72; NA]	7/42 (16,7%)	10,09 [9,33; NA]	1,56 [0,58; 4,24] p=0,3806	1,43 [0,64; 3,20] p=0,3868	7,10% [-8,30%; 22,60%] p=0,3638	1,34 [0,54; 3,34] p=0,5300
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	69/331 (20,8%)	10,58 [10,45; NA]	61/314 (19,4%)	10,64 [10,09; NA]	1,09 [0,74; 1,61] p=0,6534	1,07 [0,79; 1,46] p=0,6536	1,40% [-4,80%; 7,60%] p=0,6531	1,09 [0,77; 1,54] p=0,6244
Nicht-IgG	22/93 (23,7%)	10,35 [9,33; NA]	21/121 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,75; 2,89] p=0,2557	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2551	6,30% [-4,70%; 17,30%] p=0,2599	1,15 [0,63; 2,10] p=0,6550
Obstipation Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	39/265 (14,7%)	NA [10,71; NA]	32/257 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,73; 2,01] p=0,4508	1,18 [0,77; 1,83] p=0,4512	2,30% [-3,60%; 8,10%] p=0,4496	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6851

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 \geq 1	83/278 (29,9%)	10,35 [9,72; NA]	68/285 (23,9%)	10,41 [10,05; NA]	1,36 [0,93; 1,98] p=0,1089	1,25 [0,95; 1,65] p=0,1097	6,00% [-1,30%; 13,30%] p=0,1078	1,31 [0,95; 1,81] p=0,1019
Diarrhoe								
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	64/543 (11,8%)	NA [NA; NA]	76/542 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,57; 1,17] p=0,3011	0,84 [0,61; 1,14] p=0,2607	-2,30% [-6,20%; 1,70%] p=0,2592	0,78 [0,56; 1,09] p=0,1393
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	33/316 (10,4%)	NA [NA; NA]	47/319 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,42; 1,08] p=0,1048	0,71 [0,47; 1,08] p=0,1058	-4,30% [-9,40%; 0,90%] p=0,1023	0,65 [0,42; 1,02] p=0,0615
weiblich	31/227 (13,7%)	NA [NA; NA]	29/223 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,61; 1,82] p=0,8388	1,05 [0,66; 1,68] p=0,8389	0,70% [-5,60%; 6,90%] p=0,8388	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9845
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	7/83 (8,4%)	NA [NA; NA]	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1576	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1614	-7,10% [-16,70%; 2,50%] p=0,1452	0,52 [0,21; 1,30] p=0,1634
\geq 50 Jahre	57/460 (12,4%)	NA [NA; NA]	62/452 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5525	0,90 [0,65; 1,26] p=0,5526	-1,30% [-5,70%; 3,00%] p=0,5525	0,84 [0,58; 1,20] p=0,3330
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	49/452 (10,8%)	NA [NA; NA]	61/457 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2473	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2478	-2,50% [-6,70%; 1,70%] p=0,2459	0,77 [0,53; 1,13] p=0,1789
HOVON	15/91 (16,5%)	NA [NA; NA]	15/85 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8375	0,93 [0,49; 1,79] p=0,8375	-1,20% [-12,30%; 10,00%] p=0,8376	0,82 [0,40; 1,69] p=0,5939
Diarrhoe Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	22/204 (10,8%)	NA [NA; NA]	22/228 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,61; 2,11] p=0,6971	1,12 [0,64; 1,96] p=0,6970	1,10% [-4,60%; 6,90%] p=0,6977	1,02 [0,56; 1,85] p=0,9448

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	31/255 (12,2%)	NA [NA; NA]	37/233 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,44; 1,23] p=0,2367	0,77 [0,49; 1,19] p=0,2371	-3,70% [-9,90%; 2,50%] p=0,2372	0,69 [0,43; 1,12] p=0,1326
Stadium III	11/84 (13,1%)	NA [9,92; NA]	17/81 (21,0%)	NA [9,46; NA]	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1803	0,62 [0,31; 1,25] p=0,1830	-7,90% [-19,30%; 3,50%] p=0,1760	0,65 [0,30; 1,39] p=0,2663
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	13/86 (15,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,16; 1,23] p=0,1178	0,48 [0,19; 1,21] p=0,1217	-7,80% [-17,20%; 1,60%] p=0,1053	0,44 [0,17; 1,17] p=0,0990
Standardrisiko	57/460 (12,4%)	NA [NA; NA]	63/454 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,60; 1,29] p=0,5064	0,89 [0,64; 1,25] p=0,5065	-1,50% [-5,90%; 2,90%] p=0,5062	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3191
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	26/212 (12,3%)	NA [NA; NA]	33/226 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4744	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4749	-2,30% [-8,70%; 4,00%] p=0,4726	0,76 [0,45; 1,27] p=0,2965
>90 ml/min	38/331 (11,5%)	NA [NA; NA]	43/316 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,52; 1,31] p=0,4143	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4144	-2,10% [-7,20%; 3,00%] p=0,4143	0,81 [0,52; 1,25] p=0,3375
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	57/480 (11,9%)	NA [NA; NA]	72/500 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2431	0,82 [0,60; 1,14] p=0,2437	-2,50% [-6,70%; 1,70%] p=0,2414	0,77 [0,55; 1,10] p=0,1499
beeinträchtigt	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,33; 4,34] p=0,7949	1,17 [0,36; 3,74] p=0,7953	1,60% [-10,20%; 13,40%] p=0,7919	1,04 [0,30; 3,57] p=0,9495
Diarrhoe Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	32/331 (9,7%)	NA [NA; NA]	51/314 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,34; 0,89] p=0,0136	0,59 [0,39; 0,90] p=0,0141	-6,60% [-11,70%; -1,40%] p=0,0128	0,56 [0,36; 0,87] p=0,0100
Nicht-IgG	8/93 (8,6%)	NA [NA; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,25; 1,51] p=0,2917	0,65 [0,29; 1,45] p=0,2949	-4,60% [-12,90%; 3,70%] p=0,2752	0,52 [0,22; 1,22] p=0,1309

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	28/265 (10,6%)	NA [NA; NA]	35/257 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2856	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2862	-3,10% [-8,60%; 2,50%] p=0,2847	0,73 [0,45; 1,21] p=0,2226
ECOG-PS ≥1	36/278 (12,9%)	NA [NA; NA]	41/285 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,55; 1,43] p=0,6201	0,90 [0,59; 1,36] p=0,6202	-1,40% [-7,10%; 4,20%] p=0,6197	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4117
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	60/543 (11,0%)	NA [NA; NA]	54/542 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,76; 1,65] p=0,6470	1,10 [0,78; 1,56] p=0,5773	1,00% [-2,60%; 4,70%] p=0,5764	1,05 [0,72; 1,52] p=0,8015
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	32/316 (10,1%)	NA [NA; NA]	30/319 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,64; 1,83] p=0,7592	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7592	0,70% [-3,90%; 5,30%] p=0,7592	1,00 [0,61; 1,66] p=0,9840
weiblich	28/227 (12,3%)	NA [NA; NA]	24/223 (10,8%)	NA [11,01; NA]	1,17 [0,65; 2,08] p=0,6021	1,15 [0,69; 1,91] p=0,6023	1,60% [-4,30%; 7,50%] p=0,6016	1,11 [0,64; 1,93] p=0,7048
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	11/83 (13,3%)	NA [NA; NA]	12/90 (13,3%)	NA [9,76; NA]	0,99 [0,41; 2,39] p=0,9876	0,99 [0,46; 2,13] p=0,9876	-0,10% [-10,20%; 10,00%] p=0,9876	1,00 [0,43; 2,28] p=0,9937
≥50 Jahre	49/460 (10,7%)	NA [NA; NA]	42/452 (9,3%)	NA [11,01; NA]	1,16 [0,75; 1,80] p=0,4935	1,15 [0,78; 1,70] p=0,4937	1,40% [-2,50%; 5,20%] p=0,4929	1,08 [0,71; 1,63] p=0,7173
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	47/452 (10,4%)	NA [NA; NA]	50/457 (10,9%)	NA [11,01; NA]	0,94 [0,62; 1,44] p=0,7911	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7911	-0,50% [-4,60%; 3,50%] p=0,7910	0,93 [0,62; 1,38] p=0,7053
HOVON	13/91 (14,3%)	NA [9,99; NA]	4/85 (4,7%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,05; 10,80] p=0,0404	3,04 [1,03; 8,95] p=0,0441	9,60% [1,10%; 18,10%] p=0,0269	2,58 [0,83; 7,96] p=0,0997

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: ISS-Stadium								
Stadium I	15/204 (7,4%)	NA [NA; NA]	20/228 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,41; 1,66] p=0,5899	0,84 [0,44; 1,59] p=0,5902	-1,40% [-6,50%; 3,70%] p=0,5877	0,75 [0,38; 1,47] p=0,4030
Stadium II	30/255 (11,8%)	NA [NA; NA]	23/233 (9,9%)	NA [11,01; NA]	1,22 [0,69; 2,16] p=0,5024	1,19 [0,71; 1,99] p=0,5029	1,90% [-3,60%; 7,40%] p=0,5002	1,13 [0,65; 1,95] p=0,6681
Stadium III	15/84 (17,9%)	NA [9,92; NA]	11/81 (13,6%)	NA [9,76; NA]	1,38 [0,59; 3,22] p=0,4522	1,31 [0,64; 2,69] p=0,4534	4,30% [-6,80%; 15,40%] p=0,4493	1,49 [0,68; 3,25] p=0,3209
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,23; 1,99] p=0,4767	0,70 [0,26; 1,88] p=0,4777	-3,10% [-11,70%; 5,40%] p=0,4721	0,66 [0,23; 1,87] p=0,4376
Standardrisiko	54/460 (11,7%)	NA [NA; NA]	45/454 (9,9%)	NA [11,01; NA]	1,21 [0,80; 1,84] p=0,3747	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3749	1,80% [-2,20%; 5,90%] p=0,3737	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5390
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
\leq 90 ml/min	25/212 (11,8%)	NA [NA; NA]	24/226 (10,6%)	NA [10,51; NA]	1,13 [0,62; 2,04] p=0,6972	1,11 [0,66; 1,88] p=0,6972	1,20% [-4,70%; 7,10%] p=0,6975	1,06 [0,60; 1,86] p=0,8444
>90 ml/min	35/331 (10,6%)	NA [NA; NA]	30/316 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,67; 1,89] p=0,6479	1,11 [0,70; 1,77] p=0,6480	1,10% [-3,50%; 5,70%] p=0,6473	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8065
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	52/480 (10,8%)	NA [NA; NA]	49/500 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,74; 1,69] p=0,5950	1,10 [0,76; 1,60] p=0,5950	1,00% [-2,80%; 4,80%] p=0,5951	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7499
beeinträchtigt	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,33; 3,55] p=0,9037	1,07 [0,37; 3,04] p=0,9038	0,80% [-12,00%; 13,60%] p=0,9032	1,00 [0,33; 3,08] p=1,0000
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	33/331 (10,0%)	NA [NA; NA]	32/314 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,58; 1,63] p=0,9256	0,98 [0,62; 1,55] p=0,9257	-0,20% [-4,90%; 4,40%] p=0,9257	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7704

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	14/93 (15,1%)	NA [10,15; NA]	12/121 (9,9%)	10,51 [10,51; NA]	1,61 [0,71; 3,67] p=0,2572	1,52 [0,74; 3,13] p=0,2573	5,10% [-3,90%; 14,10%] p=0,2639	1,27 [0,58; 2,76] p=0,5454
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	17/265 (6,4%)	NA [NA; NA]	21/257 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,40; 1,50] p=0,4411	0,79 [0,42; 1,45] p=0,4414	-1,80% [-6,20%; 2,70%] p=0,4406	0,73 [0,39; 1,39] p=0,3400
ECOG-PS \geq 1	43/278 (15,5%)	NA [NA; NA]	33/285 (11,6%)	NA [11,01; NA]	1,40 [0,86; 2,27] p=0,1784	1,34 [0,88; 2,04] p=0,1791	3,90% [-1,80%; 9,50%] p=0,1770	1,30 [0,83; 2,06] p=0,2537

Anhang 4-I Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* $um \geq MCID 10$ Punkte, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	114/543 (21,0%)	12,03 [12,03; NA]	138/542 (25,5%)	NA [9,69; NA]	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0984	0,83 [0,67; 1,03] p=0,0848	-4,40% [-9,40%; 0,60%] p=0,0843	0,74 [0,57; 0,95] p=0,0183
Schmerz Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	67/316 (21,2%)	NA [NA; NA]	76/319 (23,8%)	NA [9,69; NA]	0,86 [0,59; 1,25] p=0,4292	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4296	-2,60% [-9,10%; 3,90%] p=0,4287	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2076
weiblich	47/227 (20,7%)	12,03 [10,35; 12,03]	62/223 (27,8%)	10,28 [9,56; NA]	0,68 [0,44; 1,05] p=0,0798	0,74 [0,54; 1,04] p=0,0809	-7,10% [-15,00%; 0,80%] p=0,0781	0,68 [0,47; 1,00] p=0,0503

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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								
<50 Jahre	18/83 (21,7%)	NA [9,27; NA]	25/90 (27,8%)	NA [8,90; NA]	0,72 [0,36; 1,45] p=0,3554	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3576	-6,10% [-18,90%; 6,70%] p=0,3516	0,71 [0,39; 1,32] p=0,2800
≥50 Jahre	96/460 (20,9%)	12,03 [12,03; NA]	113/452 (25,0%)	NA [9,69; NA]	0,79 [0,58; 1,08] p=0,1383	0,83 [0,66; 1,06] p=0,1388	-4,10% [-9,60%; 1,30%] p=0,1376	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0477
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	99/452 (21,9%)	12,03 [12,03; NA]	119/457 (26,0%)	NA [9,69; NA]	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1445	0,84 [0,67; 1,06] p=0,1452	-4,10% [-9,70%; 1,40%] p=0,1436	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0727
HOVON	15/91 (16,5%)	NA [NA; NA]	19/85 (22,4%)	NA [9,40; NA]	0,69 [0,32; 1,46] p=0,3259	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3269	-5,90% [-17,60%; 5,80%] p=0,3249	0,59 [0,30; 1,18] p=0,1338
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	49/204 (24,0%)	12,03 [10,35; 12,03]	68/228 (29,8%)	9,66 [9,40; NA]	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1759	0,81 [0,59; 1,10] p=0,1780	-5,80% [-14,10%; 2,50%] p=0,1727	0,68 [0,47; 0,98] p=0,0398
Stadium II	52/255 (20,4%)	NA [NA; NA]	45/233 (19,3%)	NA [10,28; NA]	1,07 [0,69; 1,67] p=0,7655	1,06 [0,74; 1,51] p=0,7656	1,10% [-6,00%; 8,20%] p=0,7652	0,95 [0,63; 1,42] p=0,7912
Stadium III	13/84 (15,5%)	NA [9,49; NA]	25/81 (30,9%)	10,05 [9,23; NA]	0,41 [0,19; 0,87] p=0,0209	0,50 [0,28; 0,91] p=0,0234	-15,40% [-28,10%; -2,70%] p=0,0175	0,54 [0,27; 1,06] p=0,0727
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	14/82 (17,1%)	NA [10,15; NA]	21/86 (24,4%)	9,56 [9,13; NA]	0,64 [0,30; 1,36] p=0,2434	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2462	-7,30% [-19,50%; 4,90%] p=0,2379	0,65 [0,33; 1,28] p=0,2121
Standardrisiko	99/460 (21,5%)	12,03 [12,03; NA]	116/454 (25,6%)	NA [10,05; NA]	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1514	0,84 [0,67; 1,06] p=0,1519	-4,00% [-9,50%; 1,50%] p=0,1507	0,77 [0,58; 1,00] p=0,0531
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	39/212 (18,4%)	12,03 [NA; NA]	56/226 (24,8%)	NA [9,69; NA]	0,68 [0,43; 1,08] p=0,1064	0,74 [0,52; 1,07] p=0,1081	-6,40% [-14,10%; 1,30%] p=0,1031	0,68 [0,45; 1,02] p=0,0650

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	75/331 (22,7%)	NA [10,35; NA]	82/316 (25,9%)	NA [9,66; NA]	0,84 [0,58; 1,20] p=0,3293	0,87 [0,67; 1,15] p=0,3295	-3,30% [-9,90%; 3,30%] p=0,3292	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1577
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	100/480 (20,8%)	12,03 [12,03; NA]	132/500 (26,4%)	NA [9,69; NA]	0,73 [0,55; 0,99] p=0,0408	0,79 [0,63; 0,99] p=0,0415	-5,60% [-10,90%; -0,30%] p=0,0397	0,71 [0,55; 0,93] p=0,0111
beeinträchtigt	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	6/42 (14,3%)	NA [9,46; NA]	1,71 [0,60; 4,89] p=0,3138	1,56 [0,65; 3,72] p=0,3212	7,90% [-6,80%; 22,70%] p=0,2914	1,52 [0,58; 4,01] p=0,3921
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	63/331 (19,0%)	NA [10,35; NA]	85/314 (27,1%)	10,28 [9,66; NA]	0,63 [0,44; 0,92] p=0,0157	0,70 [0,53; 0,94] p=0,0161	-8,00% [-14,50%; -1,60%] p=0,0151	0,65 [0,47; 0,90] p=0,0097
Nicht-IgG	22/93 (23,7%)	NA [9,89; NA]	30/121 (24,8%)	NA [9,20; NA]	0,94 [0,50; 1,77] p=0,8475	0,95 [0,59; 1,54] p=0,8477	-1,10% [-12,70%; 10,40%] p=0,8472	0,74 [0,42; 1,29] p=0,2854
Schmerz Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	69/265 (26,0%)	NA [9,89; NA]	81/257 (31,5%)	9,66 [9,33; NA]	0,77 [0,52; 1,12] p=0,1671	0,83 [0,63; 1,08] p=0,1678	-5,50% [-13,20%; 2,30%] p=0,1662	0,73 [0,53; 1,00] p=0,0539
ECOG-PS ≥1	45/278 (16,2%)	12,03 [NA; NA]	57/285 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2410	0,81 [0,57; 1,15] p=0,2418	-3,80% [-10,20%; 2,50%] p=0,2392	0,76 [0,51; 1,12] p=0,1675
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10								
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	220/543 (40,5%)	9,23 [8,80; 9,56]	228/542 (42,1%)	8,87 [8,08; 9,59]	0,94 [0,74; 1,20] p=0,6597	0,96 [0,84; 1,11] p=0,6154	-1,50% [-7,30%; 4,30%] p=0,6150	0,86 [0,71; 1,04] p=0,1267
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	131/316 (41,5%)	9,13 [4,53; 10,02]	134/319 (42,0%)	8,54 [4,21; 9,99]	0,98 [0,71; 1,34] p=0,8881	0,99 [0,82; 1,19] p=0,8881	-0,60% [-8,20%; 7,10%] p=0,8881	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5273

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	89/227 (39,2%)	9,23 [9,00; NA]	94/223 (42,2%)	9,00 [8,12; 9,66]	0,89 [0,61; 1,29] p=0,5249	0,93 [0,74; 1,16] p=0,5250	-2,90% [-12,00%; 6,10%] p=0,5247	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2117
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	39/83 (47,0%)	8,48 [3,88; 9,04]	40/90 (44,4%)	8,38 [3,91; NA]	1,11 [0,61; 2,02] p=0,7373	1,06 [0,76; 1,46] p=0,7371	2,50% [-12,30%; 17,40%] p=0,7372	1,06 [0,68; 1,67] p=0,7974
≥50 Jahre	181/460 (39,3%)	9,36 [9,07; 10,35]	188/452 (41,6%)	8,97 [8,02; 9,66]	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4898	0,95 [0,81; 1,11] p=0,4899	-2,20% [-8,60%; 4,10%] p=0,4897	0,84 [0,69; 1,04] p=0,1116
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	177/452 (39,2%)	9,23 [9,00; 10,02]	186/457 (40,7%)	9,10 [8,38; 9,66]	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6354	0,96 [0,82; 1,13] p=0,6354	-1,50% [-7,90%; 4,80%] p=0,6352	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2872
HOVON	43/91 (47,3%)	8,38 [3,84; NA]	42/85 (49,4%)	4,21 [3,88; 9,10]	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7746	0,96 [0,70; 1,30] p=0,7745	-2,20% [-16,90%; 12,60%] p=0,7745	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3556
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	95/204 (46,6%)	8,57 [4,04; 9,43]	114/228 (50,0%)	4,21 [3,94; 8,44]	0,87 [0,60; 1,27] p=0,4765	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4773	-3,40% [-12,90%; 6,00%] p=0,4759	0,80 [0,61; 1,06] p=0,1242
Stadium II	107/255 (42,0%)	9,10 [8,48; 10,02]	86/233 (36,9%)	9,59 [8,15; NA]	1,24 [0,86; 1,78] p=0,2546	1,14 [0,91; 1,42] p=0,2562	5,10% [-3,60%; 13,70%] p=0,2532	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8383
Stadium III	18/84 (21,4%)	NA [9,40; NA]	28/81 (34,6%)	10,05 [9,10; NA]	0,52 [0,26; 1,03] p=0,0618	0,62 [0,37; 1,03] p=0,0647	-13,10% [-26,70%; 0,40%] p=0,0578	0,68 [0,37; 1,23] p=0,2019
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	28/82 (34,1%)	9,53 [8,48; NA]	29/86 (33,7%)	9,33 [4,01; NA]	1,02 [0,54; 1,93] p=0,9536	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9536	0,40% [-13,90%; 14,70%] p=0,9536	0,91 [0,54; 1,55] p=0,7300
Standardrisiko	192/460 (41,7%)	9,10 [8,77; 9,56]	198/454 (43,6%)	8,61 [7,95; 9,66]	0,93 [0,71; 1,20] p=0,5670	0,96 [0,82; 1,11] p=0,5671	-1,90% [-8,30%; 4,50%] p=0,5669	0,88 [0,72; 1,07] p=0,2078

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	75/212 (35,4%)	9,89 [9,07; NA]	90/226 (39,8%)	9,10 [8,12; 10,02]	0,83 [0,56; 1,22] p=0,3375	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3386	-4,40% [-13,50%; 4,60%] p=0,3364	0,76 [0,56; 1,03] p=0,0815
>90 ml/min	145/331 (43,8%)	9,00 [4,67; 9,43]	138/316 (43,7%)	8,41 [4,30; 9,36]	1,01 [0,74; 1,37] p=0,9722	1,00 [0,84; 1,20] p=0,9722	0,10% [-7,50%; 7,80%] p=0,9722	0,97 [0,76; 1,23] p=0,7939
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	200/480 (41,7%)	9,10 [8,77; 9,53]	217/500 (43,4%)	8,54 [4,76; 9,59]	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5834	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5835	-1,70% [-7,90%; 4,50%] p=0,5832	0,88 [0,72; 1,07] p=0,1880
beeinträchtigt	20/63 (31,7%)	NA [4,83; NA]	11/42 (26,2%)	NA [9,10; NA]	1,31 [0,55; 3,12] p=0,5415	1,21 [0,65; 2,26] p=0,5454	5,60% [-12,00%; 23,10%] p=0,5356	1,19 [0,56; 2,50] p=0,6522
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	127/331 (38,4%)	9,36 [9,00; 10,45]	126/314 (40,1%)	9,36 [8,44; 10,05]	0,93 [0,68; 1,27] p=0,6475	0,96 [0,79; 1,16] p=0,6474	-1,80% [-9,30%; 5,80%] p=0,6475	0,91 [0,71; 1,18] p=0,4819
Nicht-IgG	43/93 (46,2%)	9,04 [4,27; 13,18]	51/121 (42,1%)	8,28 [3,98; NA]	1,18 [0,69; 2,03] p=0,5504	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5489	4,10% [-9,30%; 17,50%] p=0,5505	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4722
Fatigue Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	131/265 (49,4%)	8,48 [4,04; 9,00]	133/257 (51,8%)	4,30 [3,94; 8,38]	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5967	0,95 [0,81; 1,13] p=0,5966	-2,30% [-10,90%; 6,30%] p=0,5965	0,84 [0,65; 1,07] p=0,1555
ECOG-PS ≥1	89/278 (32,0%)	10,45 [9,43; NA]	95/285 (33,3%)	10,02 [9,36; NA]	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7388	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7388	-1,30% [-9,10%; 6,40%] p=0,7386	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4801
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	80/543 (14,7%)	NA [NA; NA]	81/542 (14,9%)	19,35 [10,71; NA]	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9837	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9155	-0,20% [-4,40%; 4,00%] p=0,9152	0,96 [0,70; 1,31] p=0,7818

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Geschlecht								
männlich	48/316 (15,2%)	NA [10,45; NA]	35/319 (11,0%)	NA [10,71; NA]	1,45 [0,91; 2,32] p=0,1163	1,38 [0,92; 2,08] p=0,1172	4,20% [-1,00%; 9,50%] p=0,1144	1,39 [0,89; 2,16] p=0,1461
weiblich	32/227 (14,1%)	NA [10,41; NA]	46/223 (20,6%)	11,56 [10,02; NA]	0,63 [0,39; 1,04] p=0,0687	0,68 [0,45; 1,03] p=0,0699	-6,50% [-13,50%; 0,40%] p=0,0666	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0571
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	13/83 (15,7%)	10,19 [9,46; NA]	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,75; 4,86] p=0,1780	1,76 [0,77; 4,04] p=0,1803	6,80% [-3,00%; 16,60%] p=0,1748	1,76 [0,73; 4,27] p=0,2104
≥50 Jahre	67/460 (14,6%)	NA [NA; NA]	73/452 (16,2%)	11,56 [10,41; NA]	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5069	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5070	-1,60% [-6,30%; 3,10%] p=0,5067	0,87 [0,62; 1,22] p=0,4205
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	60/452 (13,3%)	NA [NA; NA]	63/457 (13,8%)	19,35 [10,71; NA]	0,96 [0,66; 1,40] p=0,8218	0,96 [0,69; 1,34] p=0,8218	-0,50% [-5,00%; 3,90%] p=0,8217	0,97 [0,68; 1,39] p=0,8746
HOVON	20/91 (22,0%)	NA [10,19; NA]	18/85 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,51; 2,15] p=0,8973	1,04 [0,59; 1,82] p=0,8973	0,80% [-11,40%; 13,00%] p=0,8972	0,88 [0,46; 1,69] p=0,7063
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	31/204 (15,2%)	NA [10,41; NA]	40/228 (17,5%)	10,41 [10,02; NA]	0,84 [0,51; 1,41] p=0,5113	0,87 [0,56; 1,33] p=0,5119	-2,30% [-9,30%; 4,60%] p=0,5094	0,78 [0,49; 1,25] p=0,2999
Stadium II	36/255 (14,1%)	NA [10,45; NA]	30/233 (12,9%)	19,35 [10,71; NA]	1,11 [0,66; 1,87] p=0,6887	1,10 [0,70; 1,72] p=0,6888	1,20% [-4,80%; 7,30%] p=0,6880	1,10 [0,67; 1,81] p=0,6924
Stadium III	13/84 (15,5%)	NA [NA; NA]	11/81 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,49; 2,78] p=0,7300	1,14 [0,54; 2,40] p=0,7302	1,90% [-8,90%; 12,60%] p=0,7295	1,34 [0,60; 3,01] p=0,4709

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	7/82 (8,5%)	NA [9,96; NA]	10/86 (11,6%)	11,56 [11,56; NA]	0,71 [0,26; 1,96] p=0,5082	0,73 [0,29; 1,84] p=0,5090	-3,10% [-12,20%; 6,00%] p=0,5047	0,79 [0,29; 2,12] p=0,6372
Standardrisiko	72/460 (15,7%)	NA [10,45; NA]	70/454 (15,4%)	19,35 [10,41; NA]	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9223	1,01 [0,75; 1,37] p=0,9223	0,20% [-4,50%; 4,90%] p=0,9223	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9399
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	29/212 (13,7%)	NA [10,41; NA]	36/226 (15,9%)	11,56 [10,28; NA]	0,84 [0,49; 1,42] p=0,5084	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5088	-2,20% [-8,90%; 4,40%] p=0,5069	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4553
>90 ml/min	51/331 (15,4%)	NA [NA; NA]	45/316 (14,2%)	NA [10,41; NA]	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6764	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6765	1,20% [-4,30%; 6,60%] p=0,6760	1,07 [0,72; 1,60] p=0,7388
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	73/480 (15,2%)	NA [NA; NA]	77/500 (15,4%)	19,35 [10,71; NA]	0,98 [0,70; 1,40] p=0,9336	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9336	-0,20% [-4,70%; 4,30%] p=0,9336	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8585
beeinträchtigt	7/63 (11,1%)	NA [10,41; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,33; 4,34] p=0,7949	1,17 [0,36; 3,74] p=0,7953	1,60% [-10,20%; 13,40%] p=0,7919	1,05 [0,30; 3,62] p=0,9435
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	40/331 (12,1%)	NA [10,45; NA]	51/314 (16,2%)	11,56 [10,41; NA]	0,71 [0,45; 1,11] p=0,1307	0,74 [0,51; 1,09] p=0,1313	-4,20% [-9,50%; 1,20%] p=0,1301	0,73 [0,48; 1,11] p=0,1418
Nicht-IgG	13/93 (14,0%)	NA [NA; NA]	17/121 (14,0%)	NA [9,86; NA]	0,99 [0,46; 2,17] p=0,9882	0,99 [0,51; 1,94] p=0,9882	-0,10% [-9,50%; 9,30%] p=0,9881	0,86 [0,42; 1,77] p=0,6829
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	36/265 (13,6%)	NA [NA; NA]	37/257 (14,4%)	10,71 [10,05; NA]	0,94 [0,57; 1,53] p=0,7892	0,94 [0,62; 1,44] p=0,7892	-0,80% [-6,80%; 5,10%] p=0,7892	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7926

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 \geq 1	44/278 (15,8%)	NA [10,45; NA]	44/285 (15,4%)	NA [11,56; NA]	1,03 [0,65; 1,62] p=0,8989	1,02 [0,70; 1,50] p=0,8989	0,40% [-5,60%; 6,40%] p=0,8990	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9480
Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10								
Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	181/543 (33,3%)	10,35 [9,40; 12,03]	194/542 (35,8%)	9,69 [9,07; 10,15]	0,90 [0,70; 1,15] p=0,4300	0,93 [0,79; 1,10] p=0,3937	-2,50% [-8,10%; 3,20%] p=0,3935	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1257
Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	107/316 (33,9%)	10,64 [9,36; 13,18]	113/319 (35,4%)	9,89 [8,87; 10,71]	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6791	0,96 [0,77; 1,18] p=0,6792	-1,60% [-9,00%; 5,80%] p=0,6790	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4273
weiblich	74/227 (32,6%)	10,35 [9,27; 12,03]	81/223 (36,3%)	9,49 [8,90; 10,15]	0,85 [0,57; 1,25] p=0,4061	0,90 [0,69; 1,16] p=0,4064	-3,70% [-12,50%; 5,10%] p=0,4056	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2724
Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	29/83 (34,9%)	9,36 [8,54; NA]	33/90 (36,7%)	9,23 [8,28; NA]	0,93 [0,50; 1,73] p=0,8129	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8131	-1,70% [-16,00%; 12,60%] p=0,8128	0,90 [0,54; 1,50] p=0,6937
\geq 50 Jahre	152/460 (33,0%)	10,35 [9,46; 12,03]	161/452 (35,6%)	9,69 [9,07; 10,38]	0,89 [0,68; 1,17] p=0,4127	0,93 [0,78; 1,11] p=0,4129	-2,60% [-8,70%; 3,60%] p=0,4126	0,86 [0,68; 1,07] p=0,1810
Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	144/452 (31,9%)	10,35 [9,49; 13,18]	160/457 (35,0%)	9,89 [9,13; 11,56]	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3139	0,91 [0,76; 1,09] p=0,3143	-3,20% [-9,30%; 3,00%] p=0,3135	0,86 [0,69; 1,08] p=0,2005
HOVON	37/91 (40,7%)	9,36 [3,94; NA]	34/85 (40,0%)	8,77 [4,11; NA]	1,03 [0,56; 1,88] p=0,9290	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9290	0,70% [-13,80%; 15,20%] p=0,9290	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5929
Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	69/204 (33,8%)	12,03 [9,00; 12,03]	94/228 (41,2%)	8,87 [4,24; 9,49]	0,73 [0,49; 1,08] p=0,1134	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1158	-7,40% [-16,50%; 1,70%] p=0,1111	0,67 [0,49; 0,92] p=0,0136

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	92/255 (36,1%)	9,53 [9,04; 13,18]	78/233 (33,5%)	9,92 [8,87; 19,35]	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5468	1,08 [0,84; 1,38] p=0,5474	2,60% [-5,90%; 11,10%] p=0,5463	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7719
Stadium III	20/84 (23,8%)	10,64 [9,46; NA]	22/81 (27,2%)	NA [9,27; NA]	0,84 [0,42; 1,69] p=0,6215	0,88 [0,52; 1,48] p=0,6217	-3,40% [-16,60%; 9,90%] p=0,6213	0,95 [0,52; 1,75] p=0,8692
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	24/82 (29,3%)	10,35 [8,80; 11,07]	23/86 (26,7%)	11,56 [9,07; 11,56]	1,13 [0,58; 2,22] p=0,7157	1,09 [0,67; 1,78] p=0,7157	2,50% [-11,10%; 16,10%] p=0,7157	1,09 [0,61; 1,96] p=0,7627
Standardrisiko	157/460 (34,1%)	10,64 [9,36; 13,18]	169/454 (37,2%)	9,69 [8,87; 10,15]	0,87 [0,67; 1,15] p=0,3290	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3292	-3,10% [-9,30%; 3,10%] p=0,3287	0,85 [0,68; 1,07] p=0,1625
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	72/212 (34,0%)	10,35 [9,33; 12,03]	74/226 (32,7%)	10,02 [9,07; 19,35]	1,06 [0,71; 1,57] p=0,7868	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7868	1,20% [-7,60%; 10,10%] p=0,7869	0,95 [0,69; 1,32] p=0,7740
>90 ml/min	109/331 (32,9%)	11,07 [9,27; 13,18]	120/316 (38,0%)	9,23 [8,80; 10,38]	0,80 [0,58; 1,11] p=0,1801	0,87 [0,70; 1,07] p=0,1804	-5,00% [-12,40%; 2,30%] p=0,1796	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1534
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	165/480 (34,4%)	10,35 [9,36; 12,03]	180/500 (36,0%)	9,89 [9,07; 10,38]	0,93 [0,72; 1,21] p=0,5944	0,95 [0,81; 1,13] p=0,5946	-1,60% [-7,60%; 4,40%] p=0,5943	0,90 [0,72; 1,11] p=0,3218
beeinträchtigt	16/63 (25,4%)	NA [8,87; NA]	14/42 (33,3%)	9,49 [4,01; NA]	0,68 [0,29; 1,60] p=0,3790	0,76 [0,42; 1,39] p=0,3757	-7,90% [-25,80%; 9,90%] p=0,3836	0,68 [0,33; 1,40] p=0,2922
Dyspnoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	108/331 (32,6%)	11,07 [9,30; NA]	110/314 (35,0%)	10,15 [8,87; 19,71]	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5190	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5190	-2,40% [-9,70%; 4,90%] p=0,5190	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3602
Nicht-IgG	30/93 (32,3%)	13,18 [9,04; 13,18]	36/121 (29,8%)	9,92 [9,13; NA]	1,12 [0,63; 2,02] p=0,6940	1,08 [0,72; 1,62] p=0,6935	2,50% [-10,00%; 15,00%] p=0,6947	0,88 [0,54; 1,44] p=0,6012

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	95/265 (35,8%)	9,49 [9,00; 13,18]	103/257 (40,1%)	9,23 [8,54; 9,92]	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3197	0,89 [0,72; 1,11] p=0,3200	-4,20% [-12,50%; 4,10%] p=0,3192	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1580
ECOG-PS ≥1	86/278 (30,9%)	10,64 [9,49; 12,03]	91/285 (31,9%)	10,38 [9,13; 19,71]	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7994	0,97 [0,76; 1,24] p=0,7994	-1,00% [-8,70%; 6,70%] p=0,7994	0,92 [0,68; 1,25] p=0,6016
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10								
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	120/543 (22,1%)	13,18 [10,35; 13,18]	132/542 (24,4%)	10,81 [10,09; NA]	0,88 [0,67; 1,17] p=0,4222	0,91 [0,73; 1,13] p=0,3821	-2,20% [-7,30%; 2,80%] p=0,3820	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2503
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	67/316 (21,2%)	13,18 [NA; NA]	80/319 (25,1%)	10,15 [9,53; NA]	0,80 [0,56; 1,16] p=0,2474	0,84 [0,64; 1,12] p=0,2481	-3,90% [-10,40%; 2,70%] p=0,2463	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1135
weiblich	53/227 (23,3%)	10,35 [9,99; NA]	52/223 (23,3%)	NA [10,81; NA]	1,00 [0,65; 1,55] p=0,9941	1,00 [0,72; 1,40] p=0,9941	0,00% [-7,80%; 7,80%] p=0,9941	0,96 [0,66; 1,42] p=0,8560
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	18/83 (21,7%)	NA [9,27; NA]	23/90 (25,6%)	NA [9,46; NA]	0,81 [0,40; 1,63] p=0,5503	0,85 [0,49; 1,46] p=0,5512	-3,90% [-16,50%; 8,80%] p=0,5486	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5186
≥50 Jahre	102/460 (22,2%)	13,18 [10,35; 13,18]	109/452 (24,1%)	10,58 [10,09; NA]	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4871	0,92 [0,73; 1,17] p=0,4872	-1,90% [-7,40%; 3,50%] p=0,4870	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2400
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	101/452 (22,3%)	10,64 [10,35; 13,18]	109/457 (23,9%)	NA [10,58; NA]	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5902	0,94 [0,74; 1,19] p=0,5903	-1,50% [-7,00%; 4,00%] p=0,5900	0,90 [0,69; 1,19] p=0,4571
HOVON	19/91 (20,9%)	NA [9,96; NA]	23/85 (27,1%)	9,99 [9,10; 10,15]	0,71 [0,35; 1,43] p=0,3376	0,77 [0,45; 1,31] p=0,3384	-6,20% [-18,80%; 6,40%] p=0,3367	0,59 [0,32; 1,10] p=0,0980

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	48/204 (23,5%)	10,64 [9,72; NA]	57/228 (25,0%)	10,15 [10,02; 10,81]	0,92 [0,59; 1,44] p=0,7221	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7222	-1,50% [-9,60%; 6,60%] p=0,7217	0,84 [0,57; 1,23] p=0,3670
Stadium II	53/255 (20,8%)	13,18 [10,35; 13,18]	53/233 (22,7%)	NA [9,53; NA]	0,89 [0,58; 1,37] p=0,5996	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5995	-2,00% [-9,30%; 5,40%] p=0,5999	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2968
Stadium III	19/84 (22,6%)	NA [9,46; NA]	22/81 (27,2%)	NA [9,23; NA]	0,78 [0,39; 1,59] p=0,5002	0,83 [0,49; 1,42] p=0,5007	-4,50% [-17,70%; 8,60%] p=0,4996	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8688
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/82 (26,8%)	10,35 [9,23; NA]	19/86 (22,1%)	NA [9,46; NA]	1,29 [0,64; 2,62] p=0,4755	1,21 [0,71; 2,07] p=0,4760	4,70% [-8,30%; 17,70%] p=0,4750	1,31 [0,70; 2,44] p=0,3979
Standardrisiko	97/460 (21,1%)	13,18 [10,64; 13,18]	113/454 (24,9%)	10,58 [10,02; NA]	0,81 [0,59; 1,10] p=0,1722	0,85 [0,67; 1,07] p=0,1727	-3,80% [-9,30%; 1,60%] p=0,1715	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0635
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	40/212 (18,9%)	NA [10,35; NA]	46/226 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,57; 1,46] p=0,6957	0,93 [0,63; 1,36] p=0,6958	-1,50% [-8,90%; 5,90%] p=0,6953	0,80 [0,52; 1,23] p=0,3150
>90 ml/min	80/331 (24,2%)	10,64 [9,96; 13,18]	86/316 (27,2%)	10,09 [9,49; 10,81]	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3754	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3755	-3,00% [-9,80%; 3,70%] p=0,3753	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4205
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	108/480 (22,5%)	10,64 [10,35; 13,18]	124/500 (24,8%)	10,81 [10,15; NA]	0,88 [0,66; 1,18] p=0,3973	0,91 [0,72; 1,14] p=0,3976	-2,30% [-7,60%; 3,00%] p=0,3966	0,85 [0,66; 1,10] p=0,2232
beeinträchtigt	12/63 (19,0%)	NA [9,99; NA]	8/42 (19,0%)	9,99 [9,46; NA]	1,00 [0,37; 2,70] p=1,0000	1,00 [0,45; 2,24] p=1,0000	0,00% [-15,30%; 15,30%] p=1,0000	0,91 [0,37; 2,24] p=0,8316
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	73/331 (22,1%)	10,64 [10,35; NA]	79/314 (25,2%)	10,15 [9,53; NA]	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3533	0,88 [0,66; 1,16] p=0,3535	-3,10% [-9,70%; 3,50%] p=0,3533	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2654

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	22/93 (23,7%)	13,18 [NA; NA]	31/121 (25,6%)	10,81 [9,33; 10,81]	0,90 [0,48; 1,69] p=0,7415	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7420	-2,00% [-13,60%; 9,70%] p=0,7405	0,71 [0,41; 1,25] p=0,2403
Insomnie Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	58/265 (21,9%)	13,18 [9,96; 13,18]	71/257 (27,6%)	10,02 [9,46; NA]	0,73 [0,49; 1,09] p=0,1292	0,79 [0,59; 1,07] p=0,1300	-5,70% [-13,10%; 1,70%] p=0,1281	0,71 [0,50; 1,01] p=0,0563
ECOG-PS ≥1	62/278 (22,3%)	NA [10,35; NA]	61/285 (21,4%)	NA [10,58; NA]	1,05 [0,71; 1,57] p=0,7964	1,04 [0,76; 1,42] p=0,7964	0,90% [-5,90%; 7,70%] p=0,7964	0,99 [0,70; 1,42] p=0,9802
Appetitlosigkeit Verbesserung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	69/543 (12,7%)	NA [NA; NA]	59/542 (10,9%)	NA [19,35; NA]	1,18 [0,81; 1,71] p=0,4358	1,16 [0,84; 1,60] p=0,3822	1,70% [-2,10%; 5,50%] p=0,3832	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4077
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	39/316 (12,3%)	NA [NA; NA]	33/319 (10,3%)	NA [19,35; NA]	1,22 [0,75; 2,00] p=0,4280	1,19 [0,77; 1,85] p=0,4283	2,00% [-2,90%; 6,90%] p=0,4274	1,21 [0,76; 1,95] p=0,4265
weiblich	30/227 (13,2%)	NA [10,35; NA]	26/223 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,66; 2,02] p=0,6172	1,13 [0,69; 1,85] p=0,6173	1,60% [-4,50%; 7,70%] p=0,6167	1,08 [0,64; 1,83] p=0,7796
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	8/83 (9,6%)	NA [NA; NA]	5/90 (5,6%)	NA [19,71; NA]	1,81 [0,57; 5,78] p=0,3145	1,74 [0,59; 5,09] p=0,3159	4,10% [-3,80%; 12,00%] p=0,3122	2,18 [0,65; 7,28] p=0,2041
≥50 Jahre	61/460 (13,3%)	NA [NA; NA]	54/452 (11,9%)	NA [19,35; NA]	1,13 [0,76; 1,67] p=0,5502	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5504	1,30% [-3,00%; 5,60%] p=0,5498	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7348
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	51/452 (11,3%)	NA [NA; NA]	42/457 (9,2%)	NA [19,35; NA]	1,26 [0,82; 1,93] p=0,2986	1,23 [0,83; 1,81] p=0,2990	2,10% [-1,80%; 6,00%] p=0,2978	1,26 [0,83; 1,91] p=0,2728

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
HOVON	18/91 (19,8%)	NA [NA; NA]	17/85 (20,0%)	NA [9,43; NA]	0,99 [0,47; 2,07] p=0,9709	0,99 [0,55; 1,79] p=0,9709	-0,20% [-12,00%; 11,60%] p=0,9709	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6706
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	33/204 (16,2%)	NA [NA; NA]	28/228 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,80; 2,37] p=0,2470	1,32 [0,83; 2,10] p=0,2473	3,90% [-2,70%; 10,50%] p=0,2480	1,21 [0,73; 2,00] p=0,4630
Stadium II	27/255 (10,6%)	NA [10,45; NA]	20/233 (8,6%)	NA [19,35; NA]	1,26 [0,69; 2,32] p=0,4542	1,23 [0,71; 2,14] p=0,4547	2,00% [-3,20%; 7,20%] p=0,4512	1,31 [0,72; 2,38] p=0,3795
Stadium III	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	11/81 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,30; 1,95] p=0,5736	0,79 [0,34; 1,80] p=0,5740	-2,90% [-12,80%; 7,10%] p=0,5732	0,92 [0,38; 2,22] p=0,8483
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	6/82 (7,3%)	NA [10,35; NA]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,26; 2,32] p=0,6424	0,79 [0,28; 2,17] p=0,6428	-2,00% [-10,30%; 6,30%] p=0,6406	0,79 [0,28; 2,29] p=0,6680
Standardrisiko	62/460 (13,5%)	NA [NA; NA]	50/454 (11,0%)	19,71 [19,35; NA]	1,26 [0,85; 1,87] p=0,2565	1,22 [0,86; 1,74] p=0,2570	2,50% [-1,80%; 6,70%] p=0,2552	1,21 [0,83; 1,76] p=0,3261
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	26/212 (12,3%)	NA [10,45; NA]	25/226 (11,1%)	19,35 [19,35; NA]	1,12 [0,63; 2,02] p=0,6952	1,11 [0,66; 1,86] p=0,6952	1,20% [-4,80%; 7,20%] p=0,6954	1,06 [0,61; 1,85] p=0,8284
>90 ml/min	43/331 (13,0%)	NA [NA; NA]	34/316 (10,8%)	NA [19,71; NA]	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3815	1,21 [0,79; 1,84] p=0,3820	2,20% [-2,70%; 7,20%] p=0,3797	1,21 [0,76; 1,90] p=0,4217
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	63/480 (13,1%)	NA [NA; NA]	53/500 (10,6%)	NA [19,35; NA]	1,27 [0,86; 1,88] p=0,2220	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2224	2,50% [-1,50%; 6,60%] p=0,2218	1,24 [0,85; 1,79] p=0,2646
beeinträchtigt	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	6/42 (14,3%)	NA [9,10; NA]	0,63 [0,19; 2,11] p=0,4550	0,67 [0,23; 1,93] p=0,4543	-4,80% [-17,60%; 8,10%] p=0,4669	0,63 [0,20; 1,97] p=0,4267

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	35/331 (10,6%)	NA [NA; NA]	42/314 (13,4%)	NA [19,71; NA]	0,77 [0,47; 1,24] p=0,2737	0,79 [0,52; 1,21] p=0,2740	-2,80% [-7,80%; 2,20%] p=0,2735	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2535
Nicht-IgG	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	8/121 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,56; 4,09] p=0,4135	1,46 [0,59; 3,65] p=0,4136	3,10% [-4,40%; 10,50%] p=0,4208	1,32 [0,51; 3,42] p=0,5708
Appetitlosigkeit Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	31/265 (11,7%)	NA [10,35; NA]	23/257 (8,9%)	NA [10,28; NA]	1,35 [0,76; 2,38] p=0,3039	1,31 [0,78; 2,18] p=0,3046	2,70% [-2,50%; 8,00%] p=0,3012	1,37 [0,79; 2,37] p=0,2567
ECOG-PS ≥1	38/278 (13,7%)	NA [NA; NA]	36/285 (12,6%)	NA [19,71; NA]	1,09 [0,67; 1,79] p=0,7157	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7157	1,00% [-4,50%; 6,60%] p=0,7157	1,02 [0,64; 1,62] p=0,9368
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10								
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	207/543 (38,1%)	9,53 [9,04; 10,28]	216/542 (39,9%)	9,23 [8,64; 9,59]	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6386	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5947	-1,60% [-7,40%; 4,20%] p=0,5943	0,88 [0,73; 1,07] p=0,2155
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	114/316 (36,1%)	9,56 [8,97; 13,18]	120/319 (37,6%)	9,49 [8,64; 9,96]	0,94 [0,68; 1,29] p=0,6873	0,96 [0,78; 1,18] p=0,6873	-1,50% [-9,00%; 6,00%] p=0,6872	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3431
weiblich	93/227 (41,0%)	9,46 [8,80; 10,35]	96/223 (43,0%)	9,00 [8,18; 9,53]	0,92 [0,63; 1,33] p=0,6549	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6549	-2,10% [-11,20%; 7,00%] p=0,6548	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5730
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	24/83 (28,9%)	NA [9,00; NA]	38/90 (42,2%)	9,46 [3,91; 9,76]	0,56 [0,30; 1,05] p=0,0695	0,69 [0,45; 1,04] p=0,0738	-13,30% [-27,40%; 0,80%] p=0,0647	0,62 [0,37; 1,04] p=0,0717
≥50 Jahre	183/460 (39,8%)	9,27 [8,87; 10,02]	178/452 (39,4%)	9,20 [8,54; 9,72]	1,02 [0,78; 1,33] p=0,9012	1,01 [0,86; 1,19] p=0,9012	0,40% [-5,90%; 6,70%] p=0,9012	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6547

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	180/452 (39,8%)	9,23 [8,87; 10,02]	183/457 (40,0%)	9,23 [8,64; 9,69]	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9458	0,99 [0,85; 1,17] p=0,9458	-0,20% [-6,60%; 6,10%] p=0,9458	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6331
HOVON	27/91 (29,7%)	NA [9,99; NA]	33/85 (38,8%)	9,04 [3,98; NA]	0,67 [0,35; 1,24] p=0,2015	0,76 [0,51; 1,16] p=0,2029	-9,20% [-23,10%; 4,80%] p=0,1994	0,68 [0,40; 1,14] p=0,1406
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	76/204 (37,3%)	9,56 [9,00; 10,35]	101/228 (44,3%)	8,54 [4,04; 9,10]	0,75 [0,51; 1,10] p=0,1376	0,84 [0,67; 1,06] p=0,1401	-7,00% [-16,30%; 2,20%] p=0,1357	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0165
Stadium II	109/255 (42,7%)	9,07 [4,30; 10,22]	85/233 (36,5%)	9,69 [8,80; 10,51]	1,30 [0,90; 1,87] p=0,1582	1,17 [0,94; 1,46] p=0,1601	6,30% [-2,40%; 14,90%] p=0,1565	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4124
Stadium III	22/84 (26,2%)	NA [9,99; NA]	30/81 (37,0%)	9,46 [9,04; NA]	0,60 [0,31; 1,17] p=0,1353	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1379	-10,80% [-25,00%; 3,30%] p=0,1318	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5740
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	28/82 (34,1%)	9,53 [8,64; 11,07]	32/86 (37,2%)	9,00 [3,98; NA]	0,88 [0,47; 1,65] p=0,6788	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6792	-3,10% [-17,50%; 11,40%] p=0,6785	0,81 [0,48; 1,36] p=0,4308
Standardrisiko	179/460 (38,9%)	9,56 [8,87; 10,28]	182/454 (40,1%)	9,23 [8,74; 9,59]	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7164	0,97 [0,83; 1,14] p=0,7164	-1,20% [-7,50%; 5,20%] p=0,7163	0,92 [0,74; 1,13] p=0,4286
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	79/212 (37,3%)	9,63 [8,87; NA]	86/226 (38,1%)	9,30 [8,44; 10,28]	0,97 [0,66; 1,42] p=0,8648	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8648	-0,80% [-9,90%; 8,30%] p=0,8648	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5803
>90 ml/min	128/331 (38,7%)	9,46 [8,87; 10,28]	130/316 (41,1%)	9,10 [8,54; 9,59]	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5216	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5215	-2,50% [-10,00%; 5,10%] p=0,5215	0,88 [0,69; 1,13] p=0,3100
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	188/480 (39,2%)	9,46 [9,00; 10,22]	200/500 (40,0%)	9,20 [8,64; 9,69]	0,97 [0,75; 1,25] p=0,7898	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7898	-0,80% [-7,00%; 5,30%] p=0,7897	0,93 [0,76; 1,13] p=0,4578

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	19/63 (30,2%)	NA [4,27; NA]	16/42 (38,1%)	9,30 [3,84; NA]	0,70 [0,31; 1,60] p=0,3989	0,79 [0,46; 1,36] p=0,3950	-7,90% [-26,50%; 10,60%] p=0,4017	0,66 [0,34; 1,31] p=0,2355
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	125/331 (37,8%)	9,53 [9,00; 10,35]	122/314 (38,9%)	9,49 [8,54; NA]	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7761	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7761	-1,10% [-8,60%; 6,40%] p=0,7761	0,95 [0,73; 1,22] p=0,6802
Nicht-IgG	41/93 (44,1%)	9,07 [4,14; 13,18]	51/121 (42,1%)	8,80 [4,01; 10,28]	1,08 [0,63; 1,87] p=0,7765	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7762	1,90% [-11,50%; 15,30%] p=0,7767	0,83 [0,54; 1,26] p=0,3779
Obstipation Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	109/265 (41,1%)	9,07 [8,64; 10,02]	118/257 (45,9%)	8,64 [4,30; 9,04]	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2707	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2710	-4,80% [-13,30%; 3,70%] p=0,2700	0,80 [0,61; 1,05] p=0,1053
ECOG-PS ≥1	98/278 (35,3%)	9,63 [9,07; 11,07]	98/285 (34,4%)	9,59 [9,20; NA]	1,04 [0,73; 1,47] p=0,8293	1,02 [0,82; 1,28] p=0,8293	0,90% [-7,00%; 8,70%] p=0,8293	0,99 [0,74; 1,31] p=0,9381
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10								
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	82/543 (15,1%)	10,71 [10,45; NA]	66/542 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,91; 1,82] p=0,1866	1,24 [0,92; 1,68] p=0,1591	2,90% [-1,10%; 7,00%] p=0,1591	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3445
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	44/316 (13,9%)	10,71 [10,45; NA]	36/319 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3172	1,23 [0,82; 1,86] p=0,3176	2,60% [-2,50%; 7,80%] p=0,3162	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6424
weiblich	38/227 (16,7%)	NA [10,35; NA]	30/223 (13,5%)	NA [10,58; NA]	1,29 [0,77; 2,17] p=0,3312	1,24 [0,80; 1,94] p=0,3319	3,30% [-3,30%; 9,90%] p=0,3294	1,23 [0,76; 1,99] p=0,3994
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	10/83 (12,0%)	10,61 [10,15; NA]	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,67; 5,53] p=0,2284	1,81 [0,69; 4,75] p=0,2304	5,40% [-3,30%; 14,10%] p=0,2251	1,89 [0,68; 5,24] p=0,2232

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥50 Jahre	72/460 (15,7%)	NA [10,45; NA]	60/452 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,84; 1,76] p=0,3080	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3084	2,40% [-2,20%; 6,90%] p=0,3069	1,08 [0,77; 1,53] p=0,6405
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	70/452 (15,5%)	10,64 [10,45; NA]	59/457 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,85; 1,80] p=0,2663	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2667	2,60% [-2,00%; 7,10%] p=0,2656	1,16 [0,82; 1,64] p=0,4129
HOVON	12/91 (13,2%)	NA [10,19; NA]	7/85 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,63; 4,52] p=0,2942	1,60 [0,66; 3,88] p=0,2966	5,00% [-4,10%; 14,00%] p=0,2853	1,27 [0,50; 3,26] p=0,6130
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	34/204 (16,7%)	10,64 [10,19; NA]	27/228 (11,8%)	NA [10,58; NA]	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1523	1,41 [0,88; 2,25] p=0,1529	4,80% [-1,80%; 11,40%] p=0,1528	1,24 [0,75; 2,06] p=0,4058
Stadium II	35/255 (13,7%)	NA [10,45; NA]	27/233 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,71; 2,08] p=0,4793	1,18 [0,74; 1,89] p=0,4798	2,10% [-3,80%; 8,00%] p=0,4772	1,11 [0,67; 1,84] p=0,6800
Stadium III	13/84 (15,5%)	10,61 [10,15; NA]	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,45; 2,47] p=0,9057	1,04 [0,51; 2,15] p=0,9057	0,70% [-10,30%; 11,60%] p=0,9057	1,08 [0,48; 2,40] p=0,8547
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	7/82 (8,5%)	10,71 [10,35; NA]	7/86 (8,1%)	NA [10,58; NA]	1,05 [0,35; 3,15] p=0,9259	1,05 [0,39; 2,86] p=0,9258	0,40% [-8,00%; 8,80%] p=0,9259	1,00 [0,35; 2,86] p=0,9984
Standardrisiko	75/460 (16,3%)	10,64 [10,45; NA]	59/454 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,90; 1,89] p=0,1581	1,25 [0,92; 1,72] p=0,1588	3,30% [-1,30%; 7,90%] p=0,1567	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3628
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	29/212 (13,7%)	10,71 [10,19; NA]	30/226 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,60; 1,79] p=0,9012	1,03 [0,64; 1,66] p=0,9013	0,40% [-6,00%; 6,80%] p=0,9013	0,94 [0,57; 1,58] p=0,8283
>90 ml/min	53/331 (16,0%)	10,64 [10,61; NA]	36/316 (11,4%)	NA [10,58; NA]	1,48 [0,94; 2,34] p=0,0895	1,41 [0,95; 2,08] p=0,0906	4,60% [-0,70%; 9,90%] p=0,0864	1,33 [0,87; 2,04] p=0,1882

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	70/480 (14,6%)	10,64 [10,45; NA]	62/500 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,83; 1,74] p=0,3174	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3176	2,20% [-2,10%; 6,50%] p=0,3173	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5639
beeinträchtigt	12/63 (19,0%)	10,71 [9,63; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,67; 7,47] p=0,1915	2,00 [0,69; 5,79] p=0,2009	9,50% [-3,60%; 22,70%] p=0,1556	1,68 [0,53; 5,27] p=0,3774
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	44/331 (13,3%)	10,71 [10,45; NA]	38/314 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,70; 1,77] p=0,6500	1,10 [0,73; 1,65] p=0,6501	1,20% [-3,90%; 6,30%] p=0,6495	1,08 [0,70; 1,67] p=0,7258
Nicht-IgG	16/93 (17,2%)	NA [10,15; NA]	12/121 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,84; 4,21] p=0,1212	1,74 [0,86; 3,49] p=0,1219	7,30% [-2,10%; 16,60%] p=0,1262	1,46 [0,69; 3,09] p=0,3259
Diarrhoe Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	41/265 (15,5%)	10,71 [10,19; NA]	31/257 (12,1%)	NA [10,58; NA]	1,33 [0,81; 2,20] p=0,2598	1,28 [0,83; 1,98] p=0,2607	3,40% [-2,50%; 9,30%] p=0,2574	1,21 [0,76; 1,94] p=0,4220
ECOG-PS ≥1	41/278 (14,7%)	NA [10,45; NA]	35/285 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,76; 2,01] p=0,3922	1,20 [0,79; 1,83] p=0,3925	2,50% [-3,20%; 8,10%] p=0,3918	1,12 [0,71; 1,77] p=0,6150
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	91/543 (16,8%)	13,18 [10,71; 13,18]	96/542 (17,7%)	25,56 [10,58; 25,56]	0,93 [0,68; 1,28] p=0,7273	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6679	-1,00% [-5,50%; 3,50%] p=0,6675	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5901
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	64/316 (20,3%)	10,71 [10,71; 13,18]	63/319 (19,7%)	10,58 [9,99; 25,56]	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8739	1,03 [0,75; 1,40] p=0,8739	0,50% [-5,70%; 6,70%] p=0,8739	1,03 [0,72; 1,46] p=0,8786
weiblich	27/227 (11,9%)	NA [NA; NA]	33/223 (14,8%)	NA [10,81; NA]	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3657	0,80 [0,50; 1,29] p=0,3662	-2,90% [-9,20%; 3,40%] p=0,3649	0,76 [0,45; 1,26] p=0,2841

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Alter								
<50 Jahre	18/83 (21,7%)	10,19 [9,40; NA]	24/90 (26,7%)	NA [8,97; NA]	0,76 [0,38; 1,53] p=0,4460	0,81 [0,48; 1,39] p=0,4475	-5,00% [-17,70%; 7,80%] p=0,4433	0,71 [0,38; 1,32] p=0,2828
≥50 Jahre	73/460 (15,9%)	13,18 [10,71; 13,18]	72/452 (15,9%)	25,56 [10,58; 25,56]	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9804	1,00 [0,74; 1,34] p=0,9804	-0,10% [-4,80%; 4,70%] p=0,9804	1,00 [0,72; 1,39] p=0,9945
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	74/452 (16,4%)	13,18 [10,71; 13,18]	77/457 (16,8%)	25,56 [10,58; 25,56]	0,97 [0,68; 1,37] p=0,8467	0,97 [0,73; 1,30] p=0,8467	-0,50% [-5,30%; 4,40%] p=0,8467	0,97 [0,71; 1,35] p=0,8776
HOVON	17/91 (18,7%)	NA [10,19; NA]	19/85 (22,4%)	9,99 [9,99; 10,81]	0,80 [0,38; 1,66] p=0,5467	0,84 [0,47; 1,50] p=0,5469	-3,70% [-15,60%; 8,30%] p=0,5467	0,66 [0,34; 1,29] p=0,2258
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	36/204 (17,6%)	NA [NA; NA]	33/228 (14,5%)	10,58 [10,15; NA]	1,27 [0,76; 2,12] p=0,3694	1,22 [0,79; 1,88] p=0,3695	3,20% [-3,80%; 10,10%] p=0,3704	1,17 [0,73; 1,89] p=0,5126
Stadium II	37/255 (14,5%)	13,18 [10,71; 13,18]	47/233 (20,2%)	25,56 [10,28; 25,56]	0,67 [0,42; 1,08] p=0,0992	0,72 [0,49; 1,06] p=0,0999	-5,70% [-12,40%; 1,10%] p=0,0990	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0677
Stadium III	18/84 (21,4%)	NA [9,13; NA]	16/81 (19,8%)	NA [10,22; NA]	1,11 [0,52; 2,36] p=0,7903	1,08 [0,59; 1,98] p=0,7904	1,70% [-10,70%; 14,00%] p=0,7901	1,34 [0,68; 2,63] p=0,4033
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	13/82 (15,9%)	10,71 [10,71; NA]	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,50; 2,72] p=0,7296	1,14 [0,55; 2,34] p=0,7296	1,90% [-8,90%; 12,70%] p=0,7296	1,10 [0,50; 2,42] p=0,8070
Standardrisiko	78/460 (17,0%)	13,18 [NA; NA]	83/454 (18,3%)	10,81 [10,28; 25,56]	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5990	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5991	-1,30% [-6,30%; 3,60%] p=0,5990	0,91 [0,66; 1,24] p=0,5445
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	31/212 (14,6%)	NA [NA; NA]	31/226 (13,7%)	NA [10,28; NA]	1,08 [0,63; 1,84] p=0,7858	1,07 [0,67; 1,69] p=0,7858	0,90% [-5,60%; 7,40%] p=0,7860	1,02 [0,62; 1,68] p=0,9468

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	60/331 (18,1%)	13,18 [10,71; 13,18]	65/316 (20,6%)	10,81 [10,15; 25,56]	0,85 [0,58; 1,26] p=0,4317	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4318	-2,40% [-8,50%; 3,60%] p=0,4318	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4484
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	83/480 (17,3%)	13,18 [10,71; 13,18]	88/500 (17,6%)	25,56 [10,58; 25,56]	0,98 [0,70; 1,36] p=0,8988	0,98 [0,75; 1,29] p=0,8988	-0,30% [-5,10%; 4,40%] p=0,8988	0,97 [0,72; 1,32] p=0,8585
beeinträchtigt	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	8/42 (19,0%)	NA [9,99; NA]	0,62 [0,21; 1,80] p=0,3778	0,67 [0,27; 1,64] p=0,3766	-6,30% [-20,80%; 8,10%] p=0,3889	0,58 [0,22; 1,56] p=0,2791
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	57/331 (17,2%)	NA [10,71; NA]	61/314 (19,4%)	25,56 [10,28; 25,56]	0,86 [0,58; 1,29] p=0,4691	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4691	-2,20% [-8,20%; 3,80%] p=0,4692	0,88 [0,61; 1,27] p=0,5091
Nicht-IgG	17/93 (18,3%)	13,18 [NA; NA]	16/121 (13,2%)	10,81 [NA; NA]	1,47 [0,70; 3,09] p=0,3117	1,38 [0,74; 2,59] p=0,3114	5,10% [-4,80%; 15,00%] p=0,3171	1,06 [0,53; 2,12] p=0,8782
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	38/265 (14,3%)	13,18 [NA; NA]	49/257 (19,1%)	10,81 [10,15; NA]	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1486	0,75 [0,51; 1,11] p=0,1494	-4,70% [-11,10%; 1,70%] p=0,1473	0,71 [0,46; 1,08] p=0,1122
ECOG-PS ≥1	53/278 (19,1%)	NA [10,71; NA]	47/285 (16,5%)	25,56 [10,58; 25,56]	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4247	1,16 [0,81; 1,65] p=0,4250	2,60% [-3,70%; 8,90%] p=0,4245	1,17 [0,78; 1,74] p=0,4453

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und FunktionskalenAnhang 4-I Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung um \geq MCID 10 Punkte*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	120/543 (22,1%)	13,18 [11,07; 13,18]	139/542 (25,6%)	NA [10,05; NA]	0,83 [0,63; 1,09] p=0,2037	0,86 [0,70; 1,07] p=0,1797	-3,50% [-8,50%; 1,60%] p=0,1802	0,77 [0,60; 0,99] p=0,0427
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	65/316 (20,6%)	13,18 [NA; NA]	79/319 (24,8%)	NA [10,15; NA]	0,79 [0,54; 1,14] p=0,2074	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2081	-4,20% [-10,70%; 2,30%] p=0,2061	0,76 [0,55; 1,06] p=0,1059
weiblich	55/227 (24,2%)	11,07 [11,07; NA]	60/223 (26,9%)	NA [9,66; NA]	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5153	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5154	-2,70% [-10,70%; 5,40%] p=0,5150	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4167
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	8/83 (9,6%)	NA [NA; NA]	25/90 (27,8%)	NA [9,04; NA]	0,28 [0,12; 0,66] p=0,0036	0,35 [0,17; 0,73] p=0,0049	-18,10% [-29,40%; -6,90%] p=0,0015	0,29 [0,13; 0,66] p=0,0028
\geq 50 Jahre	112/460 (24,3%)	11,07 [11,07; 13,18]	114/452 (25,2%)	NA [10,05; NA]	0,95 [0,71; 1,29] p=0,7600	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7600	-0,90% [-6,50%; 4,70%] p=0,7600	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4928
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	94/452 (20,8%)	11,07 [11,07; 13,18]	116/457 (25,4%)	NA [10,05; NA]	0,77 [0,57; 1,05] p=0,1014	0,82 [0,65; 1,04] p=0,1021	-4,60% [-10,10%; 0,90%] p=0,1003	0,77 [0,58; 1,01] p=0,0624
HOVON	26/91 (28,6%)	NA [10,22; NA]	23/85 (27,1%)	10,15 [9,40; NA]	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8230	1,06 [0,66; 1,70] p=0,8231	1,50% [-11,70%; 14,80%] p=0,8228	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7626

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: ISS-Stadium								
Stadium I	44/204 (21,6%)	NA [NA; NA]	71/228 (31,1%)	10,05 [9,13; NA]	0,61 [0,39; 0,94] p=0,0253	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0268	-9,60% [-17,80%; -1,30%] p=0,0229	0,58 [0,40; 0,85] p=0,0050
Stadium II	64/255 (25,1%)	11,07 [10,22; 13,18]	51/233 (21,9%)	NA [9,72; NA]	1,20 [0,79; 1,82] p=0,4043	1,15 [0,83; 1,58] p=0,4052	3,20% [-4,30%; 10,70%] p=0,4027	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6788
Stadium III	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	17/81 (21,0%)	NA [10,05; NA]	0,63 [0,28; 1,41] p=0,2607	0,68 [0,35; 1,33] p=0,2626	-6,70% [-18,30%; 4,90%] p=0,2576	0,79 [0,37; 1,66] p=0,5269
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	20/82 (24,4%)	11,07 [9,23; 11,07]	18/86 (20,9%)	NA [9,66; NA]	1,22 [0,59; 2,51] p=0,5924	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5926	3,50% [-9,20%; 16,10%] p=0,5922	1,16 [0,61; 2,22] p=0,6454
Standardrisiko	100/460 (21,7%)	13,18 [NA; NA]	120/454 (26,4%)	10,41 [10,05; NA]	0,77 [0,57; 1,05] p=0,0975	0,82 [0,65; 1,04] p=0,0980	-4,70% [-10,20%; 0,80%] p=0,0967	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0458
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤ 90 ml/min	48/212 (22,6%)	NA [NA; NA]	50/226 (22,1%)	NA [10,05; NA]	1,03 [0,66; 1,61] p=0,8966	1,02 [0,72; 1,45] p=0,8966	0,50% [-7,30%; 8,30%] p=0,8967	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8139
> 90 ml/min	72/331 (21,8%)	11,07 [10,22; 13,18]	89/316 (28,2%)	10,41 [9,66; NA]	0,71 [0,50; 1,01] p=0,0599	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0605	-6,40% [-13,10%; 0,20%] p=0,0591	0,72 [0,53; 0,99] p=0,0413
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	108/480 (22,5%)	11,07 [11,07; 13,18]	132/500 (26,4%)	10,41 [10,05; NA]	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1562	0,85 [0,68; 1,06] p=0,1569	-3,90% [-9,30%; 1,50%] p=0,1549	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0838
beeinträchtigt	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,42; 3,28] p=0,7564	1,14 [0,49; 2,66] p=0,7572	2,40% [-12,50%; 17,20%] p=0,7536	1,04 [0,41; 2,67] p=0,9269

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Myelomtyp								
IgG	73/331 (22,1%)	11,07 [11,07; NA]	81/314 (25,8%)	NA [10,05; NA]	0,81 [0,57; 1,17] p=0,2656	0,85 [0,65; 1,13] p=0,2659	-3,70% [-10,30%; 2,80%] p=0,2654	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2718
Nicht-IgG	23/93 (24,7%)	13,18 [NA; NA]	32/121 (26,4%)	10,05 [9,04; NA]	0,91 [0,49; 1,70] p=0,7760	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7764	-1,70% [-13,50%; 10,10%] p=0,7753	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1839
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	76/265 (28,7%)	13,18 [10,22; 13,18]	91/257 (35,4%)	9,56 [8,87; 10,15]	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0999	0,81 [0,63; 1,04] p=0,1006	-6,70% [-14,70%; 1,30%] p=0,0988	0,72 [0,53; 0,98] p=0,0354
ECOG-PS ≥1	44/278 (15,8%)	NA [11,07; NA]	48/285 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7448	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7448	-1,00% [-7,10%; 5,10%] p=0,7446	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6272
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	184/543 (33,9%)	9,89 [9,36; 10,35]	182/542 (33,6%)	9,59 [9,20; 9,96]	1,00 [0,78; 1,29] p=1,0000	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9793	0,10% [-5,50%; 5,70%] p=0,9793	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8253
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	98/316 (31,0%)	10,19 [9,49; NA]	111/319 (34,8%)	9,53 [8,87; 10,32]	0,84 [0,60; 1,17] p=0,3105	0,89 [0,71; 1,11] p=0,3111	-3,80% [-11,10%; 3,50%] p=0,3099	0,83 [0,63; 1,10] p=0,1990
weiblich	86/227 (37,9%)	9,66 [9,00; 10,15]	71/223 (31,8%)	9,59 [9,20; 11,56]	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1788	1,19 [0,92; 1,53] p=0,1800	6,00% [-2,70%; 14,80%] p=0,1774	1,20 [0,88; 1,66] p=0,2528
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	29/83 (34,9%)	9,53 [8,57; 10,94]	26/90 (28,9%)	10,51 [9,20; 22,14]	1,32 [0,70; 2,51] p=0,3937	1,21 [0,78; 1,87] p=0,3941	6,10% [-7,80%; 19,90%] p=0,3932	1,21 [0,70; 2,09] p=0,4863

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥50 Jahre	155/460 (33,7%)	9,92 [9,49; 10,35]	156/452 (34,5%)	9,56 [9,17; 9,96]	0,96 [0,73; 1,27] p=0,7945	0,98 [0,81; 1,17] p=0,7945	-0,80% [-7,00%; 5,30%] p=0,7945	0,94 [0,75; 1,18] p=0,5763
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	154/452 (34,1%)	9,89 [9,27; 10,25]	153/457 (33,5%)	9,59 [9,20; 10,05]	1,03 [0,78; 1,35] p=0,8504	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8504	0,60% [-5,60%; 6,70%] p=0,8504	1,03 [0,82; 1,29] p=0,8152
HOVON	30/91 (33,0%)	NA [8,87; NA]	29/85 (34,1%)	9,56 [3,98; NA]	0,95 [0,51; 1,78] p=0,8716	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8716	-1,20% [-15,10%; 12,80%] p=0,8717	0,76 [0,45; 1,27] p=0,2950
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	60/204 (29,4%)	10,19 [9,49; 10,94]	59/228 (25,9%)	10,05 [9,56; NA]	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4119	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4117	3,50% [-4,90%; 12,00%] p=0,4123	1,05 [0,73; 1,51] p=0,8082
Stadium II	88/255 (34,5%)	9,89 [9,17; NA]	88/233 (37,8%)	9,27 [8,80; 9,96]	0,87 [0,60; 1,26] p=0,4541	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4539	-3,30% [-11,80%; 5,30%] p=0,4542	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2229
Stadium III	36/84 (42,9%)	8,80 [4,27; NA]	35/81 (43,2%)	9,10 [8,67; 9,56]	0,99 [0,53; 1,83] p=0,9635	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9635	-0,40% [-15,50%; 14,80%] p=0,9635	1,25 [0,78; 2,01] p=0,3459
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	26/82 (31,7%)	9,63 [8,74; 10,35]	29/86 (33,7%)	9,82 [7,62; 12,14]	0,91 [0,48; 1,74] p=0,7810	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7812	-2,00% [-16,20%; 12,20%] p=0,7809	1,00 [0,58; 1,74] p=0,9861
Standardrisiko	158/460 (34,3%)	9,92 [9,36; 10,94]	152/454 (33,5%)	9,56 [9,20; 10,05]	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7818	1,03 [0,86; 1,23] p=0,7818	0,90% [-5,30%; 7,00%] p=0,7817	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8030
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	75/212 (35,4%)	9,66 [9,00; NA]	69/226 (30,5%)	9,96 [9,20; 10,51]	1,25 [0,84; 1,86] p=0,2809	1,16 [0,89; 1,51] p=0,2811	4,80% [-4,00%; 13,60%] p=0,2805	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4127
>90 ml/min	109/331 (32,9%)	10,15 [9,36; 10,58]	113/316 (35,8%)	9,40 [9,10; 9,89]	0,88 [0,64; 1,22] p=0,4488	0,92 [0,74; 1,14] p=0,4488	-2,80% [-10,10%; 4,50%] p=0,4487	0,87 [0,67; 1,14] p=0,3218
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	161/480 (33,5%)	9,92 [9,36; 10,94]	164/500 (32,8%)	9,66 [9,23; 10,32]	1,03 [0,79; 1,35] p=0,8053	1,02 [0,86; 1,22] p=0,8053	0,70% [-5,20%; 6,60%] p=0,8053	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9845
beeinträchtigt	23/63 (36,5%)	9,66 [4,50; 10,58]	18/42 (42,9%)	8,08 [3,78; 9,72]	0,77 [0,34; 1,70] p=0,5139	0,85 [0,53; 1,37] p=0,5104	-6,30% [-25,50%; 12,80%] p=0,5150	0,57 [0,30; 1,10] p=0,0931
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	116/331 (35,0%)	9,53 [9,13; NA]	112/314 (35,7%)	9,53 [8,97; 10,05]	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8685	0,98 [0,80; 1,21] p=0,8685	-0,60% [-8,00%; 6,80%] p=0,8685	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7239
Nicht-IgG	28/93 (30,1%)	9,92 [9,17; NA]	37/121 (30,6%)	9,86 [9,13; 10,51]	0,98 [0,54; 1,76] p=0,9408	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9408	-0,50% [-12,90%; 12,00%] p=0,9408	0,84 [0,51; 1,39] p=0,5048
Physische Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	56/265 (21,1%)	10,35 [9,92; 10,94]	51/257 (19,8%)	22,14 [9,89; 22,14]	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7156	1,06 [0,76; 1,49] p=0,7157	1,30% [-5,60%; 8,20%] p=0,7155	1,03 [0,70; 1,51] p=0,8922
ECOG-PS ≥1	128/278 (46,0%)	8,77 [4,27; 9,23]	131/285 (46,0%)	8,77 [8,25; 9,13]	1,00 [0,72; 1,40] p=0,9851	1,00 [0,84; 1,20] p=0,9851	0,10% [-8,20%; 8,30%] p=0,9851	0,97 [0,76; 1,25] p=0,8247

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 \geq MCID 10								
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	245/543 (45,1%)	9,00 [8,77; 9,17]	238/542 (43,9%)	8,97 [8,61; 9,13]	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7983	1,02 [0,90; 1,17] p=0,7513	1,00% [-4,90%; 6,80%] p=0,7515	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9189
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	143/316 (45,3%)	9,00 [8,64; 9,17]	148/319 (46,4%)	8,80 [8,44; 9,07]	0,95 [0,70; 1,30] p=0,7728	0,97 [0,82; 1,16] p=0,7728	-1,10% [-8,90%; 6,60%] p=0,7728	0,90 [0,71; 1,13] p=0,3642
weiblich	102/227 (44,9%)	8,97 [4,70; 9,46]	90/223 (40,4%)	9,13 [8,74; 9,72]	1,21 [0,83; 1,75] p=0,3267	1,11 [0,90; 1,38] p=0,3275	4,60% [-4,60%; 13,70%] p=0,3260	1,17 [0,88; 1,57] p=0,2775
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	40/83 (48,2%)	4,01 [3,81; 9,10]	38/90 (42,2%)	9,23 [8,51; 10,51]	1,27 [0,70; 2,32] p=0,4307	1,14 [0,82; 1,59] p=0,4306	6,00% [-8,90%; 20,80%] p=0,4298	1,35 [0,85; 2,14] p=0,1998
\geq 50 Jahre	205/460 (44,6%)	9,04 [8,80; 9,23]	200/452 (44,2%)	8,87 [8,57; 9,10]	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9232	1,01 [0,87; 1,17] p=0,9232	0,30% [-6,10%; 6,80%] p=0,9232	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5600
Rollenfunktion Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	204/452 (45,1%)	8,97 [8,48; 9,17]	200/457 (43,8%)	8,97 [8,61; 9,20]	1,06 [0,81; 1,37] p=0,6779	1,03 [0,89; 1,19] p=0,6779	1,40% [-5,10%; 7,80%] p=0,6779	1,04 [0,85; 1,27] p=0,6730
HOVON	41/91 (45,1%)	9,04 [8,64; 9,63]	38/85 (44,7%)	8,94 [3,98; 9,46]	1,01 [0,56; 1,84] p=0,9629	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9629	0,30% [-14,40%; 15,10%] p=0,9629	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3131

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: ISS-Stadium								
Stadium I	93/204 (45,6%)	9,04 [8,77; 9,49]	87/228 (38,2%)	9,10 [8,64; 10,05]	1,36 [0,93; 1,99] p=0,1182	1,20 [0,96; 1,49] p=0,1181	7,40% [-1,90%; 16,70%] p=0,1173	1,16 [0,86; 1,56] p=0,3333
Stadium II	108/255 (42,4%)	9,10 [8,80; 9,46]	103/233 (44,2%)	8,97 [8,51; 9,27]	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6798	0,96 [0,78; 1,17] p=0,6797	-1,90% [-10,70%; 6,90%] p=0,6798	0,89 [0,67; 1,17] p=0,3939
Stadium III	44/84 (52,4%)	3,98 [3,81; 8,61]	48/81 (59,3%)	6,28 [3,88; 9,04]	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3742	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3746	-6,90% [-22,00%; 8,20%] p=0,3725	1,09 [0,71; 1,66] p=0,6955
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	30/82 (36,6%)	9,10 [8,61; 10,71]	36/86 (41,9%)	8,51 [3,84; 10,28]	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4843	0,87 [0,60; 1,28] p=0,4855	-5,30% [-20,00%; 9,50%] p=0,4832	0,74 [0,45; 1,22] p=0,2359
Standardrisiko	214/460 (46,5%)	9,00 [8,48; 9,17]	201/454 (44,3%)	8,97 [8,74; 9,17]	1,09 [0,84; 1,42] p=0,4949	1,05 [0,91; 1,21] p=0,4950	2,20% [-4,20%; 8,70%] p=0,4947	1,04 [0,85; 1,27] p=0,6926
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	92/212 (43,4%)	9,07 [4,27; 9,63]	86/226 (38,1%)	9,20 [9,04; 10,05]	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2555	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2556	5,30% [-3,90%; 14,50%] p=0,2548	1,14 [0,84; 1,53] p=0,4046
>90 ml/min	153/331 (46,2%)	9,00 [8,77; 9,13]	152/316 (48,1%)	8,67 [8,25; 9,04]	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6325	0,96 [0,82; 1,13] p=0,6324	-1,90% [-9,60%; 5,80%] p=0,6324	0,91 [0,73; 1,15] p=0,4400
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	215/480 (44,8%)	9,00 [8,77; 9,17]	215/500 (43,0%)	9,04 [8,74; 9,20]	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5721	1,04 [0,90; 1,20] p=0,5720	1,80% [-4,40%; 8,00%] p=0,5720	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8594
beeinträchtigt	30/63 (47,6%)	4,76 [3,84; 10,22]	23/42 (54,8%)	3,88 [3,81; 9,04]	0,75 [0,34; 1,64] p=0,4737	0,87 [0,60; 1,27] p=0,4683	-7,10% [-26,60%; 12,30%] p=0,4719	0,71 [0,40; 1,25] p=0,2368

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Myelomtyp								
IgG	151/331 (45,6%)	9,00 [8,64; 9,17]	147/314 (46,8%)	8,74 [8,35; 9,10]	0,95 [0,70; 1,30] p=0,7607	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7607	-1,20% [-8,90%; 6,50%] p=0,7607	0,95 [0,76; 1,20] p=0,6804
Nicht-IgG	43/93 (46,2%)	8,94 [4,27; NA]	43/121 (35,5%)	9,20 [8,84; 10,51]	1,56 [0,90; 2,71] p=0,1144	1,30 [0,94; 1,80] p=0,1125	10,70% [-2,50%; 23,90%] p=0,1133	1,17 [0,76; 1,79] p=0,4876
Rollenfunktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	94/265 (35,5%)	9,40 [9,10; 10,58]	78/257 (30,4%)	9,89 [9,23; 10,71]	1,26 [0,88; 1,82] p=0,2136	1,17 [0,91; 1,50] p=0,2147	5,10% [-2,90%; 13,20%] p=0,2123	1,16 [0,86; 1,58] p=0,3338
ECOG-PS ≥1	151/278 (54,3%)	4,27 [3,98; 8,77]	160/285 (56,1%)	6,28 [3,98; 8,44]	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6635	0,97 [0,83; 1,12] p=0,6636	-1,80% [-10,00%; 6,40%] p=0,6634	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4837
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	225/543 (41,4%)	9,23 [9,00; 9,46]	223/542 (41,1%)	9,04 [8,80; 9,27]	1,01 [0,79; 1,28] p=1,0000	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9561	0,20% [-5,70%; 6,00%] p=0,9560	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5085
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	132/316 (41,8%)	9,17 [8,80; 9,46]	130/319 (40,8%)	9,04 [8,61; 9,40]	1,04 [0,76; 1,43] p=0,7941	1,02 [0,85; 1,23] p=0,7941	1,00% [-6,60%; 8,70%] p=0,7941	0,97 [0,76; 1,24] p=0,8120
weiblich	93/227 (41,0%)	9,36 [9,04; 10,09]	93/223 (41,7%)	9,04 [8,44; 9,49]	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8742	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8742	-0,70% [-9,80%; 8,40%] p=0,8742	0,86 [0,65; 1,16] p=0,3283
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	38/83 (45,8%)	8,97 [3,94; 9,46]	44/90 (48,9%)	8,80 [4,04; 9,43]	0,88 [0,49; 1,60] p=0,6829	0,94 [0,68; 1,28] p=0,6833	-3,10% [-18,00%; 11,80%] p=0,6826	1,04 [0,67; 1,62] p=0,8612

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥50 Jahre	187/460 (40,7%)	9,27 [9,07; 9,56]	179/452 (39,6%)	9,10 [8,80; 9,40]	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7463	1,03 [0,88; 1,20] p=0,7463	1,10% [-5,30%; 7,40%] p=0,7462	0,92 [0,75; 1,13] p=0,4201
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	186/452 (41,2%)	9,23 [9,00; 9,40]	186/457 (40,7%)	9,04 [8,74; 9,40]	1,02 [0,78; 1,33] p=0,8902	1,01 [0,86; 1,18] p=0,8902	0,50% [-5,90%; 6,80%] p=0,8902	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6373
HOVON	39/91 (42,9%)	9,49 [8,71; 10,09]	37/85 (43,5%)	9,04 [4,21; 9,43]	0,97 [0,54; 1,77] p=0,9283	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9283	-0,70% [-15,30%; 14,00%] p=0,9283	0,80 [0,50; 1,26] p=0,3334
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	83/204 (40,7%)	9,27 [8,87; 9,56]	89/228 (39,0%)	9,13 [8,54; 9,66]	1,07 [0,73; 1,58] p=0,7263	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7262	1,70% [-7,60%; 10,90%] p=0,7264	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7998
Stadium II	104/255 (40,8%)	9,33 [9,00; 9,72]	93/233 (39,9%)	9,04 [8,61; 9,43]	1,04 [0,72; 1,49] p=0,8449	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8449	0,90% [-7,80%; 9,60%] p=0,8448	0,87 [0,66; 1,16] p=0,3398
Stadium III	38/84 (45,2%)	8,80 [3,98; 9,92]	41/81 (50,6%)	8,74 [3,98; 9,49]	0,81 [0,44; 1,49] p=0,4895	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4897	-5,40% [-20,60%; 9,80%] p=0,4887	1,06 [0,67; 1,66] p=0,8061
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/82 (26,8%)	9,72 [9,13; NA]	35/86 (40,7%)	9,10 [5,45; 10,09]	0,53 [0,28; 1,02] p=0,0591	0,66 [0,42; 1,02] p=0,0629	-13,90% [-28,00%; 0,30%] p=0,0545	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0577
Standardrisiko	202/460 (43,9%)	9,10 [8,84; 9,40]	186/454 (41,0%)	9,04 [8,74; 9,27]	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3680	1,07 [0,92; 1,25] p=0,3683	2,90% [-3,50%; 9,30%] p=0,3677	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9390
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	92/212 (43,4%)	9,23 [8,80; 9,72]	96/226 (42,5%)	9,04 [8,38; 9,43]	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8461	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8461	0,90% [-8,40%; 10,20%] p=0,8461	0,86 [0,65; 1,16] p=0,3276

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	133/331 (40,2%)	9,27 [8,97; 9,46]	127/316 (40,2%)	9,13 [8,80; 9,40]	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9982	1,00 [0,83; 1,21] p=0,9982	0,00% [-7,60%; 7,50%] p=0,9982	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8561
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	201/480 (41,9%)	9,23 [9,00; 9,43]	205/500 (41,0%)	9,04 [8,80; 9,27]	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7810	1,02 [0,88; 1,19] p=0,7810	0,90% [-5,30%; 7,00%] p=0,7810	0,95 [0,78; 1,16] p=0,5988
beeinträchtigt	24/63 (38,1%)	9,66 [4,27; NA]	18/42 (42,9%)	9,04 [3,81; NA]	0,82 [0,37; 1,82] p=0,6258	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6234	-4,80% [-23,90%; 14,40%] p=0,6265	0,75 [0,40; 1,39] p=0,3560
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	129/331 (39,0%)	9,33 [9,07; 9,66]	131/314 (41,7%)	9,10 [8,61; 9,43]	0,89 [0,65; 1,22] p=0,4772	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4772	-2,70% [-10,30%; 4,80%] p=0,4771	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2808
Nicht-IgG	40/93 (43,0%)	9,07 [8,57; 10,22]	47/121 (38,8%)	9,04 [8,48; 10,28]	1,19 [0,69; 2,06] p=0,5385	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5370	4,20% [-9,10%; 17,50%] p=0,5388	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7324
Emotionale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	99/265 (37,4%)	9,40 [9,07; 9,66]	96/257 (37,4%)	9,27 [8,80; 10,28]	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9992	0,00% [-8,30%; 8,30%] p=0,9992	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5901
ECOG-PS ≥1	126/278 (45,3%)	9,04 [8,51; 9,36]	127/285 (44,6%)	8,94 [8,44; 9,23]	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8557	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8557	0,80% [-7,50%; 9,00%] p=0,8557	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5397
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	116/543 (21,4%)	NA [10,35; NA]	103/542 (19,0%)	10,51 [10,28; NA]	1,15 [0,85; 1,55] p=0,4068	1,12 [0,88; 1,41] p=0,3654	2,20% [-2,60%; 7,00%] p=0,3649	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4118

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	66/316 (20,9%)	NA [10,35; NA]	54/319 (16,9%)	10,41 [10,05; NA]	1,30 [0,87; 1,93] p=0,2034	1,23 [0,89; 1,71] p=0,2041	4,00% [-2,10%; 10,00%] p=0,2023	1,21 [0,84; 1,74] p=0,3028
weiblich	50/227 (22,0%)	NA [9,99; NA]	49/223 (22,0%)	10,51 [10,09; NA]	1,00 [0,64; 1,57] p=0,9891	1,00 [0,71; 1,42] p=0,9891	0,10% [-7,60%; 7,70%] p=0,9891	0,97 [0,65; 1,45] p=0,8911
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	17/83 (20,5%)	NA [9,53; NA]	23/90 (25,6%)	9,89 [9,46; 22,60]	0,75 [0,37; 1,53] p=0,4298	0,80 [0,46; 1,39] p=0,4315	-5,10% [-17,60%; 7,40%] p=0,4268	0,83 [0,44; 1,58] p=0,5795
≥50 Jahre	99/460 (21,5%)	NA [10,35; NA]	80/452 (17,7%)	NA [10,28; NA]	1,27 [0,92; 1,77] p=0,1467	1,22 [0,93; 1,58] p=0,1474	3,80% [-1,30%; 9,00%] p=0,1454	1,17 [0,87; 1,57] p=0,2993
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	97/452 (21,5%)	NA [10,35; NA]	86/457 (18,8%)	22,60 [10,38; NA]	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3209	1,14 [0,88; 1,48] p=0,3212	2,60% [-2,60%; 7,90%] p=0,3205	1,15 [0,85; 1,54] p=0,3609
HOVON	19/91 (20,9%)	NA [9,99; NA]	17/85 (20,0%)	10,09 [9,99; NA]	1,06 [0,51; 2,20] p=0,8851	1,04 [0,58; 1,87] p=0,8852	0,90% [-11,00%; 12,80%] p=0,8850	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6298
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	38/204 (18,6%)	NA [NA; NA]	37/228 (16,2%)	10,28 [10,09; NA]	1,18 [0,72; 1,95] p=0,5113	1,15 [0,76; 1,73] p=0,5112	2,40% [-4,80%; 9,60%] p=0,5121	1,07 [0,68; 1,70] p=0,7584
Stadium II	50/255 (19,6%)	NA [10,35; NA]	47/233 (20,2%)	NA [9,89; NA]	0,96 [0,62; 1,51] p=0,8761	0,97 [0,68; 1,39] p=0,8761	-0,60% [-7,70%; 6,50%] p=0,8762	0,87 [0,58; 1,30] p=0,5000
Stadium III	28/84 (33,3%)	9,99 [8,64; NA]	19/81 (23,5%)	22,60 [NA; NA]	1,63 [0,82; 3,24] p=0,1616	1,42 [0,86; 2,33] p=0,1651	9,90% [-3,80%; 23,50%] p=0,1567	1,98 [1,09; 3,59] p=0,0258

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	14/86 (16,3%)	NA [10,09; NA]	0,80 [0,34; 1,87] p=0,6025	0,82 [0,40; 1,71] p=0,6031	-2,90% [-13,60%; 7,90%] p=0,6011	0,79 [0,35; 1,74] p=0,5540
Standardrisiko	104/460 (22,6%)	NA [10,35; NA]	89/454 (19,6%)	10,51 [10,28; 22,60]	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2660	1,15 [0,90; 1,48] p=0,2665	3,00% [-2,30%; 8,30%] p=0,2652	1,13 [0,85; 1,50] p=0,4172
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	45/212 (21,2%)	NA [9,99; NA]	52/226 (23,0%)	10,51 [9,99; NA]	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6535	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6537	-1,80% [-9,60%; 6,00%] p=0,6531	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4354
>90 ml/min	71/331 (21,5%)	NA [10,35; NA]	51/316 (16,1%)	22,60 [10,38; NA]	1,42 [0,95; 2,11] p=0,0852	1,33 [0,96; 1,84] p=0,0863	5,30% [-0,70%; 11,30%] p=0,0828	1,36 [0,95; 1,96] p=0,0958
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	102/480 (21,3%)	NA [10,35; NA]	93/500 (18,6%)	22,60 [10,28; NA]	1,18 [0,86; 1,62] p=0,2992	1,14 [0,89; 1,47] p=0,2994	2,60% [-2,40%; 7,70%] p=0,2991	1,11 [0,84; 1,48] p=0,4630
beeinträchtigt	14/63 (22,2%)	NA [9,76; NA]	10/42 (23,8%)	10,09 [9,46; NA]	0,91 [0,36; 2,31] p=0,8495	0,93 [0,46; 1,90] p=0,8492	-1,60% [-18,10%; 14,90%] p=0,8502	0,90 [0,40; 2,04] p=0,8071
Kognitive Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	71/331 (21,5%)	NA [9,99; NA]	62/314 (19,7%)	22,60 [10,15; NA]	1,11 [0,76; 1,63] p=0,5928	1,09 [0,80; 1,47] p=0,5930	1,70% [-4,50%; 7,90%] p=0,5923	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6610
Nicht-IgG	23/93 (24,7%)	10,35 [9,89; NA]	21/121 (17,4%)	10,51 [10,28; NA]	1,56 [0,80; 3,04] p=0,1875	1,43 [0,84; 2,41] p=0,1871	7,40% [-3,70%; 18,40%] p=0,1914	1,25 [0,69; 2,28] p=0,4553

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	36/265 (13,6%)	NA [NA; NA]	31/257 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,69; 1,92] p=0,6033	1,13 [0,72; 1,76] p=0,6034	1,50% [-4,20%; 7,30%] p=0,6027	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7457
ECOG-PS ≥1	80/278 (28,8%)	NA [9,99; NA]	72/285 (25,3%)	10,38 [10,05; 22,60]	1,20 [0,82; 1,74] p=0,3480	1,14 [0,87; 1,50] p=0,3483	3,50% [-3,80%; 10,80%] p=0,3476	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4939
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10								
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	170/543 (31,3%)	9,99 [9,63; 10,35]	160/542 (29,5%)	10,25 [9,82; 10,41]	1,08 [0,83; 1,40] p=0,6180	1,05 [0,88; 1,26] p=0,5721	1,60% [-3,90%; 7,00%] p=0,5711	1,03 [0,82; 1,28] p=0,8044
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	103/316 (32,6%)	9,72 [9,33; 10,45]	99/319 (31,0%)	10,25 [9,27; 10,58]	1,07 [0,77; 1,50] p=0,6729	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6730	1,60% [-5,70%; 8,80%] p=0,6729	1,00 [0,75; 1,32] p=0,9961
weiblich	67/227 (29,5%)	10,15 [9,72; 10,94]	61/223 (27,4%)	10,28 [9,66; NA]	1,11 [0,74; 1,68] p=0,6115	1,08 [0,81; 1,45] p=0,6116	2,20% [-6,20%; 10,50%] p=0,6112	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9378
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	28/83 (33,7%)	9,96 [8,54; 10,94]	23/90 (25,6%)	9,89 [9,46; NA]	1,48 [0,77; 2,86] p=0,2396	1,32 [0,83; 2,10] p=0,2408	8,20% [-5,40%; 21,80%] p=0,2381	1,26 [0,72; 2,20] p=0,4244
≥50 Jahre	142/460 (30,9%)	10,15 [9,63; 10,45]	137/452 (30,3%)	10,25 [9,82; 10,41]	1,03 [0,78; 1,36] p=0,8545	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8545	0,60% [-5,40%; 6,50%] p=0,8544	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7609
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	142/452 (31,4%)	9,96 [9,49; 10,22]	138/457 (30,2%)	10,25 [9,86; 10,41]	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6906	1,04 [0,86; 1,26] p=0,6906	1,20% [-4,80%; 7,20%] p=0,6906	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9400

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
HOVON	28/91 (30,8%)	10,58 [9,63; NA]	22/85 (25,9%)	9,56 [9,43; NA]	1,27 [0,66; 2,46] p=0,4730	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4742	4,90% [-8,40%; 18,20%] p=0,4711	1,02 [0,58; 1,80] p=0,9431
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	47/204 (23,0%)	10,35 [9,72; NA]	50/228 (21,9%)	10,41 [10,05; NA]	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7827	1,05 [0,74; 1,49] p=0,7826	1,10% [-6,80%; 9,00%] p=0,7828	0,95 [0,63; 1,42] p=0,7952
Stadium II	87/255 (34,1%)	10,15 [9,46; 10,22]	76/233 (32,6%)	9,89 [8,94; 11,56]	1,07 [0,73; 1,56] p=0,7257	1,05 [0,81; 1,34] p=0,7259	1,50% [-6,90%; 9,90%] p=0,7255	0,96 [0,70; 1,31] p=0,8029
Stadium III	36/84 (42,9%)	8,97 [3,98; 9,99]	34/81 (42,0%)	9,20 [8,08; 10,28]	1,04 [0,56; 1,92] p=0,9088	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9088	0,90% [-14,20%; 16,00%] p=0,9088	1,25 [0,78; 2,02] p=0,3596
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	23/82 (28,0%)	9,63 [9,07; NA]	23/86 (26,7%)	9,82 [9,66; NA]	1,07 [0,54; 2,10] p=0,8497	1,05 [0,64; 1,72] p=0,8497	1,30% [-12,20%; 14,80%] p=0,8497	1,06 [0,59; 1,92] p=0,8399
Standardrisiko	146/460 (31,7%)	10,15 [9,72; 10,45]	136/454 (30,0%)	10,25 [9,56; 10,58]	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5596	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5597	1,80% [-4,20%; 7,80%] p=0,5594	1,00 [0,79; 1,27] p=1,0000
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	73/212 (34,4%)	9,72 [9,17; 10,58]	60/226 (26,5%)	10,22 [9,86; 11,56]	1,45 [0,96; 2,19] p=0,0735	1,30 [0,97; 1,73] p=0,0742	7,90% [-0,70%; 16,50%] p=0,0725	1,27 [0,90; 1,80] p=0,1706
>90 ml/min	97/331 (29,3%)	10,15 [9,72; 10,94]	100/316 (31,6%)	10,38 [9,13; NA]	0,90 [0,64; 1,25] p=0,5179	0,93 [0,73; 1,17] p=0,5179	-2,30% [-9,40%; 4,80%] p=0,5179	0,86 [0,65; 1,14] p=0,2992
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	151/480 (31,5%)	9,99 [9,53; 10,35]	142/500 (28,4%)	10,25 [9,82; 10,58]	1,16 [0,88; 1,52] p=0,2960	1,11 [0,91; 1,34] p=0,2961	3,10% [-2,70%; 8,80%] p=0,2958	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5510

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	19/63 (30,2%)	10,22 [7,85; NA]	18/42 (42,9%)	8,08 [3,81; 10,35]	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1839	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1794	-12,70% [-31,50%; 6,10%] p=0,1849	0,54 [0,28; 1,03] p=0,0623
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	103/331 (31,1%)	9,99 [9,63; 10,45]	96/314 (30,6%)	10,22 [9,49; NA]	1,03 [0,73; 1,43] p=0,8810	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8810	0,50% [-6,60%; 7,70%] p=0,8810	0,97 [0,73; 1,28] p=0,8179
Nicht-IgG	32/93 (34,4%)	10,22 [9,00; NA]	34/121 (28,1%)	9,86 [9,43; NA]	1,34 [0,75; 2,40] p=0,3225	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3209	6,30% [-6,20%; 18,90%] p=0,3242	1,14 [0,69; 1,86] p=0,6117
Soziale Funktion Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	43/265 (16,2%)	10,94 [10,94; NA]	48/257 (18,7%)	NA [9,89; NA]	0,84 [0,54; 1,33] p=0,4609	0,87 [0,60; 1,26] p=0,4611	-2,50% [-9,00%; 4,10%] p=0,4608	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3908
ECOG-PS ≥1	127/278 (45,7%)	9,04 [8,28; 9,63]	112/285 (39,3%)	9,27 [8,44; 10,22]	1,30 [0,93; 1,82] p=0,1257	1,16 [0,96; 1,41] p=0,1263	6,40% [-1,80%; 14,50%] p=0,1247	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5315

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

Anhang 4-I Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	120/543 (22,1%)	13,18 [11,07; 13,18]	139/542 (25,6%)	NA [10,05; NA]	0,83 [0,63; 1,09] p=0,2037	0,86 [0,70; 1,07] p=0,1797	-3,50% [-8,50%; 1,60%] p=0,1802	0,77 [0,60; 0,99] p=0,0427
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	65/316 (20,6%)	13,18 [NA; NA]	79/319 (24,8%)	NA [10,15; NA]	0,79 [0,54; 1,14] p=0,2074	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2081	-4,20% [-10,70%; 2,30%] p=0,2061	0,76 [0,55; 1,06] p=0,1059
weiblich	55/227 (24,2%)	11,07 [11,07; NA]	60/223 (26,9%)	NA [9,66; NA]	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5153	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5154	-2,70% [-10,70%; 5,40%] p=0,5150	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4167
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	8/83 (9,6%)	NA [NA; NA]	25/90 (27,8%)	NA [9,04; NA]	0,28 [0,12; 0,66] p=0,0036	0,35 [0,17; 0,73] p=0,0049	-18,10% [-29,40%; -6,90%] p=0,0015	0,29 [0,13; 0,66] p=0,0028
\geq 50 Jahre	112/460 (24,3%)	11,07 [11,07; 13,18]	114/452 (25,2%)	NA [10,05; NA]	0,95 [0,71; 1,29] p=0,7600	0,96 [0,77; 1,21] p=0,7600	-0,90% [-6,50%; 4,70%] p=0,7600	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4928
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	94/452 (20,8%)	11,07 [11,07; 13,18]	116/457 (25,4%)	NA [10,05; NA]	0,77 [0,57; 1,05] p=0,1014	0,82 [0,65; 1,04] p=0,1021	-4,60% [-10,10%; 0,90%] p=0,1003	0,77 [0,58; 1,01] p=0,0624
HOVON	26/91 (28,6%)	NA [10,22; NA]	23/85 (27,1%)	10,15 [9,40; NA]	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8230	1,06 [0,66; 1,70] p=0,8231	1,50% [-11,70%; 14,80%] p=0,8228	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7626

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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								
Stadium I	44/204 (21,6%)	NA [NA; NA]	71/228 (31,1%)	10,05 [9,13; NA]	0,61 [0,39; 0,94] p=0,0253	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0268	-9,60% [-17,80%; -1,30%] p=0,0229	0,58 [0,40; 0,85] p=0,0050
Stadium II	64/255 (25,1%)	11,07 [10,22; 13,18]	51/233 (21,9%)	NA [9,72; NA]	1,20 [0,79; 1,82] p=0,4043	1,15 [0,83; 1,58] p=0,4052	3,20% [-4,30%; 10,70%] p=0,4027	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6788
Stadium III	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	17/81 (21,0%)	NA [10,05; NA]	0,63 [0,28; 1,41] p=0,2607	0,68 [0,35; 1,33] p=0,2626	-6,70% [-18,30%; 4,90%] p=0,2576	0,79 [0,37; 1,66] p=0,5269
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	20/82 (24,4%)	11,07 [9,23; 11,07]	18/86 (20,9%)	NA [9,66; NA]	1,22 [0,59; 2,51] p=0,5924	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5926	3,50% [-9,20%; 16,10%] p=0,5922	1,16 [0,61; 2,22] p=0,6454
Standardrisiko	100/460 (21,7%)	13,18 [NA; NA]	120/454 (26,4%)	10,41 [10,05; NA]	0,77 [0,57; 1,05] p=0,0975	0,82 [0,65; 1,04] p=0,0980	-4,70% [-10,20%; 0,80%] p=0,0967	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0458
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
\leq 90 ml/min	48/212 (22,6%)	NA [NA; NA]	50/226 (22,1%)	NA [10,05; NA]	1,03 [0,66; 1,61] p=0,8966	1,02 [0,72; 1,45] p=0,8966	0,50% [-7,30%; 8,30%] p=0,8967	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8139
>90 ml/min	72/331 (21,8%)	11,07 [10,22; 13,18]	89/316 (28,2%)	10,41 [9,66; NA]	0,71 [0,50; 1,01] p=0,0599	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0605	-6,40% [-13,10%; 0,20%] p=0,0591	0,72 [0,53; 0,99] p=0,0413
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	108/480 (22,5%)	11,07 [11,07; 13,18]	132/500 (26,4%)	10,41 [10,05; NA]	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1562	0,85 [0,68; 1,06] p=0,1569	-3,90% [-9,30%; 1,50%] p=0,1549	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0838
beeinträchtigt	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,42; 3,28] p=0,7564	1,14 [0,49; 2,66] p=0,7572	2,40% [-12,50%; 17,20%] p=0,7536	1,04 [0,41; 2,67] p=0,9269
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	73/331 (22,1%)	11,07 [11,07; NA]	81/314 (25,8%)	NA [10,05; NA]	0,81 [0,57; 1,17] p=0,2656	0,85 [0,65; 1,13] p=0,2659	-3,70% [-10,30%; 2,80%] p=0,2654	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2718

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	23/93 (24,7%)	13,18 [NA; NA]	32/121 (26,4%)	10,05 [9,04; NA]	0,91 [0,49; 1,70] p=0,7760	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7764	-1,70% [-13,50%; 10,10%] p=0,7753	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1839
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	76/265 (28,7%)	13,18 [10,22; 13,18]	91/257 (35,4%)	9,56 [8,87; 10,15]	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0999	0,81 [0,63; 1,04] p=0,1006	-6,70% [-14,70%; 1,30%] p=0,0988	0,72 [0,53; 0,98] p=0,0354
ECOG-PS ≥1	44/278 (15,8%)	NA [11,07; NA]	48/285 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7448	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7448	-1,00% [-7,10%; 5,10%] p=0,7446	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6272
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	143/543 (26,3%)	13,18 [10,35; 13,18]	142/542 (26,2%)	10,41 [10,05; 25,56]	1,01 [0,77; 1,32] p=1,0000	1,01 [0,82; 1,23] p=0,9516	0,20% [-5,10%; 5,40%] p=0,9519	0,96 [0,75; 1,21] p=0,7071
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	80/316 (25,3%)	13,18 [10,35; 13,18]	80/319 (25,1%)	25,56 [9,69; 25,56]	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9449	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9449	0,20% [-6,50%; 7,00%] p=0,9449	0,98 [0,72; 1,35] p=0,9147
weiblich	63/227 (27,8%)	10,64 [9,46; NA]	62/223 (27,8%)	10,28 [10,05; NA]	1,00 [0,66; 1,51] p=0,9907	1,00 [0,74; 1,34] p=0,9907	0,00% [-8,30%; 8,20%] p=0,9907	0,95 [0,67; 1,35] p=0,7666
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	13/83 (15,7%)	NA [9,40; NA]	26/90 (28,9%)	NA [9,04; NA]	0,46 [0,22; 0,96] p=0,0400	0,54 [0,30; 0,98] p=0,0438	-13,20% [-25,40%; -1,00%] p=0,0336	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0354
≥50 Jahre	130/460 (28,3%)	10,64 [10,35; 13,18]	116/452 (25,7%)	10,28 [10,05; 25,56]	1,14 [0,85; 1,53] p=0,3771	1,10 [0,89; 1,36] p=0,3774	2,60% [-3,20%; 8,40%] p=0,3766	1,06 [0,83; 1,37] p=0,6246
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	112/452 (24,8%)	13,18 [10,35; 13,18]	119/457 (26,0%)	10,41 [10,05; 25,56]	0,94 [0,69; 1,26] p=0,6625	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6626	-1,30% [-6,90%; 4,40%] p=0,6624	0,92 [0,71; 1,19] p=0,5217

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
HOVON	31/91 (34,1%)	NA [8,97; NA]	23/85 (27,1%)	NA [9,10; NA]	1,39 [0,73; 2,66] p=0,3146	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3171	7,00% [-6,60%; 20,60%] p=0,3113	1,20 [0,69; 2,07] p=0,5217
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	57/204 (27,9%)	10,64 [9,49; NA]	74/228 (32,5%)	9,69 [9,49; NA]	0,81 [0,53; 1,22] p=0,3085	0,86 [0,65; 1,15] p=0,3100	-4,50% [-13,20%; 4,10%] p=0,3064	0,73 [0,51; 1,03] p=0,0744
Stadium II	68/255 (26,7%)	13,18 [9,89; 13,18]	49/233 (21,0%)	25,56 [10,28; 25,56]	1,36 [0,90; 2,08] p=0,1459	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1477	5,60% [-1,90%; 13,20%] p=0,1428	1,24 [0,86; 1,81] p=0,2529
Stadium III	18/84 (21,4%)	NA [9,46; NA]	19/81 (23,5%)	10,28 [10,05; NA]	0,89 [0,43; 1,85] p=0,7549	0,91 [0,52; 1,61] p=0,7549	-2,00% [-14,80%; 10,70%] p=0,7549	1,10 [0,57; 2,12] p=0,7722
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	22/82 (26,8%)	NA [9,23; NA]	17/86 (19,8%)	10,28 [9,69; NA]	1,49 [0,72; 3,06] p=0,2800	1,36 [0,78; 2,37] p=0,2815	7,10% [-5,70%; 19,80%] p=0,2780	1,43 [0,76; 2,70] p=0,2720
Standardrisiko	121/460 (26,3%)	13,18 [10,35; 13,18]	124/454 (27,3%)	10,41 [10,05; 25,56]	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7308	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7308	-1,00% [-6,80%; 4,70%] p=0,7307	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4683
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	52/212 (24,5%)	NA [9,89; NA]	59/226 (26,1%)	10,28 [10,05; NA]	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7044	0,94 [0,68; 1,30] p=0,7046	-1,60% [-9,70%; 6,60%] p=0,7042	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3583
>90 ml/min	91/331 (27,5%)	10,64 [10,64; 13,18]	83/316 (26,3%)	10,41 [10,05; 25,56]	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7251	1,05 [0,81; 1,35] p=0,7251	1,20% [-5,60%; 8,10%] p=0,7249	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7250
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	125/480 (26,0%)	13,18 [10,35; 13,18]	133/500 (26,6%)	10,28 [10,05; 25,56]	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8428	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8428	-0,60% [-6,10%; 5,00%] p=0,8427	0,94 [0,73; 1,20] p=0,5952
beeinträchtigt	18/63 (28,6%)	NA [8,87; NA]	9/42 (21,4%)	NA [9,10; NA]	1,47 [0,59; 3,67] p=0,4134	1,33 [0,66; 2,68] p=0,4195	7,10% [-9,50%; 23,80%] p=0,4015	1,34 [0,60; 3,00] p=0,4751

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Myelomtyp								
IgG	75/331 (22,7%)	NA [10,64; NA]	81/314 (25,8%)	10,41 [10,05; 25,56]	0,84 [0,59; 1,21] p=0,3526	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3527	-3,10% [-9,80%; 3,50%] p=0,3525	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3521
Nicht-IgG	30/93 (32,3%)	13,18 [9,07; 13,18]	36/121 (29,8%)	10,05 [9,04; NA]	1,12 [0,63; 2,02] p=0,6940	1,08 [0,72; 1,62] p=0,6935	2,50% [-10,00%; 15,00%] p=0,6947	0,91 [0,55; 1,49] p=0,7039
Physische Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	91/265 (34,3%)	9,56 [9,23; 13,18]	88/257 (34,2%)	9,66 [9,10; 10,28]	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9811	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9811	0,10% [-8,00%; 8,20%] p=0,9811	0,95 [0,71; 1,28] p=0,7522
ECOG-PS ≥1	52/278 (18,7%)	NA [10,64; NA]	54/285 (18,9%)	25,56 [NA; NA]	0,98 [0,65; 1,50] p=0,9414	0,99 [0,70; 1,39] p=0,9414	-0,20% [-6,70%; 6,20%] p=0,9414	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8207
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	152/543 (28,0%)	13,18 [10,15; 13,18]	164/542 (30,3%)	10,28 [9,59; NA]	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4513	0,93 [0,77; 1,11] p=0,4121	-2,30% [-7,60%; 3,10%] p=0,4122	0,83 [0,67; 1,05] p=0,1163
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	87/316 (27,5%)	10,38 [10,15; 13,18]	97/319 (30,4%)	9,76 [9,43; NA]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4246	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4249	-2,90% [-9,90%; 4,20%] p=0,4242	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1504
weiblich	65/227 (28,6%)	NA [9,99; NA]	67/223 (30,0%)	10,28 [9,92; NA]	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7425	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7425	-1,40% [-9,80%; 7,00%] p=0,7425	0,92 [0,65; 1,30] p=0,6319
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	19/83 (22,9%)	10,15 [9,40; NA]	36/90 (40,0%)	8,97 [4,27; NA]	0,45 [0,23; 0,86] p=0,0168	0,57 [0,36; 0,92] p=0,0197	-17,10% [-30,70%; -3,50%] p=0,0135	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0137
≥50 Jahre	133/460 (28,9%)	13,18 [10,35; 13,18]	128/452 (28,3%)	10,28 [9,92; NA]	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8426	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8426	0,60% [-5,30%; 6,50%] p=0,8426	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6891

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	117/452 (25,9%)	13,18 [10,35; 13,18]	135/457 (29,5%)	10,28 [9,76; NA]	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2186	0,88 [0,71; 1,08] p=0,2191	-3,70% [-9,50%; 2,20%] p=0,2178	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1186
HOVON	35/91 (38,5%)	9,99 [8,44; NA]	29/85 (34,1%)	NA [4,30; NA]	1,21 [0,65; 2,23] p=0,5496	1,13 [0,76; 1,67] p=0,5505	4,30% [-9,90%; 18,50%] p=0,5487	0,98 [0,59; 1,62] p=0,9268
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	68/204 (33,3%)	10,38 [9,07; NA]	79/228 (34,6%)	9,49 [8,87; 10,41]	0,94 [0,63; 1,41] p=0,7734	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7734	-1,30% [-10,30%; 7,60%] p=0,7731	0,84 [0,60; 1,16] p=0,2874
Stadium II	71/255 (27,8%)	13,18 [10,35; 13,18]	61/233 (26,2%)	NA [9,59; NA]	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6796	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6798	1,70% [-6,20%; 9,50%] p=0,6792	0,97 [0,68; 1,37] p=0,8525
Stadium III	13/84 (15,5%)	NA [9,99; NA]	24/81 (29,6%)	10,05 [9,46; NA]	0,43 [0,20; 0,93] p=0,0317	0,52 [0,29; 0,95] p=0,0345	-14,20% [-26,80%; -1,60%] p=0,0277	0,55 [0,28; 1,09] p=0,0888
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	16/82 (19,5%)	NA [NA; NA]	26/86 (30,2%)	9,59 [8,87; NA]	0,56 [0,27; 1,14] p=0,1110	0,65 [0,37; 1,11] p=0,1149	-10,70% [-23,70%; 2,20%] p=0,1048	0,59 [0,32; 1,11] p=0,1000
Standardrisiko	135/460 (29,3%)	10,38 [9,99; 13,18]	138/454 (30,4%)	10,28 [9,76; NA]	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7291	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7291	-1,00% [-7,00%; 4,90%] p=0,7291	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3442
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	55/212 (25,9%)	10,35 [9,99; NA]	70/226 (31,0%)	10,05 [9,49; NA]	0,78 [0,52; 1,19] p=0,2445	0,84 [0,62; 1,13] p=0,2459	-5,00% [-13,50%; 3,40%] p=0,2425	0,74 [0,52; 1,05] p=0,0921
>90 ml/min	97/331 (29,3%)	13,18 [9,56; 13,18]	94/316 (29,7%)	10,41 [9,46; NA]	0,98 [0,70; 1,37] p=0,9020	0,98 [0,78; 1,25] p=0,9020	-0,40% [-7,50%; 6,60%] p=0,9020	0,94 [0,71; 1,26] p=0,6933

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Leberfunktion								
normal	138/480 (28,7%)	10,38 [9,99; 13,18]	155/500 (31,0%)	10,05 [9,59; 10,84]	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4419	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4422	-2,30% [-8,00%; 3,50%] p=0,4415	0,85 [0,68; 1,08] p=0,1798
beeinträchtigt	14/63 (22,2%)	NA [9,23; NA]	9/42 (21,4%)	NA [9,10; NA]	1,05 [0,41; 2,70] p=0,9235	1,04 [0,49; 2,17] p=0,9233	0,80% [-15,30%; 16,90%] p=0,9231	0,98 [0,42; 2,29] p=0,9713
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	88/331 (26,6%)	NA [9,99; NA]	92/314 (29,3%)	10,41 [10,05; NA]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4427	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4427	-2,70% [-9,60%; 4,20%] p=0,4427	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3042
Nicht-IgG	30/93 (32,3%)	10,15 [9,10; 13,18]	43/121 (35,5%)	9,49 [8,54; 10,05]	0,86 [0,49; 1,53] p=0,6161	0,91 [0,62; 1,33] p=0,6175	-3,30% [-16,00%; 9,50%] p=0,6147	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1294
Rollenfunktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	92/265 (34,7%)	9,99 [9,23; 13,18]	107/257 (41,6%)	8,97 [8,51; 9,49]	0,75 [0,52; 1,06] p=0,1041	0,83 [0,67; 1,04] p=0,1048	-6,90% [-15,20%; 1,40%] p=0,1031	0,72 [0,54; 0,95] p=0,0218
ECOG-PS ≥1	60/278 (21,6%)	NA [NA; NA]	57/285 (20,0%)	NA [10,84; NA]	1,10 [0,73; 1,65] p=0,6436	1,08 [0,78; 1,49] p=0,6436	1,60% [-5,10%; 8,30%] p=0,6436	1,03 [0,72; 1,49] p=0,8586
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	92/543 (16,9%)	10,94 [10,64; 13,18]	97/542 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,68; 1,28] p=0,7235	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6641	-1,00% [-5,50%; 3,50%] p=0,6630	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3479
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	48/316 (15,2%)	13,18 [NA; NA]	50/319 (15,7%)	NA [10,15; NA]	0,96 [0,63; 1,48] p=0,8659	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8659	-0,50% [-6,10%; 5,10%] p=0,8659	0,91 [0,61; 1,36] p=0,6585
weiblich	44/227 (19,4%)	10,64 [10,41; NA]	47/223 (21,1%)	NA [10,05; NA]	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6549	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6550	-1,70% [-9,10%; 5,70%] p=0,6549	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5503

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Alter								
<50 Jahre	9/83 (10,8%)	10,94 [NA; NA]	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,25; 1,48] p=0,2715	0,65 [0,30; 1,41] p=0,2743	-5,80% [-16,00%; 4,40%] p=0,2631	0,62 [0,27; 1,42] p=0,2563
≥50 Jahre	83/460 (18,0%)	13,18 [10,45; 13,18]	82/452 (18,1%)	NA [10,15; NA]	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9693	0,99 [0,76; 1,31] p=0,9693	-0,10% [-5,10%; 4,90%] p=0,9693	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7457
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	76/452 (16,8%)	10,94 [10,64; 13,18]	81/457 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7167	0,95 [0,71; 1,26] p=0,7167	-0,90% [-5,80%; 4,00%] p=0,7166	0,93 [0,68; 1,28] p=0,6679
HOVON	16/91 (17,6%)	NA [10,41; NA]	16/85 (18,8%)	10,15 [9,43; NA]	0,92 [0,43; 1,98] p=0,8311	0,93 [0,50; 1,75] p=0,8311	-1,20% [-12,70%; 10,20%] p=0,8312	0,71 [0,35; 1,43] p=0,3372
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	36/204 (17,6%)	10,64 [10,41; NA]	43/228 (18,9%)	NA [10,02; NA]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7448	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7450	-1,20% [-8,50%; 6,10%] p=0,7444	0,78 [0,50; 1,22] p=0,2817
Stadium II	44/255 (17,3%)	13,18 [10,45; 13,18]	42/233 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,59; 1,51] p=0,8234	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8233	-0,80% [-7,50%; 6,00%] p=0,8235	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5921
Stadium III	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	12/81 (14,8%)	NA [10,05; NA]	0,96 [0,40; 2,28] p=0,9232	0,96 [0,46; 2,02] p=0,9232	-0,50% [-11,30%; 10,20%] p=0,9232	1,22 [0,55; 2,71] p=0,6326
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	12/82 (14,6%)	NA [NA; NA]	11/86 (12,8%)	NA [9,72; NA]	1,17 [0,48; 2,82] p=0,7284	1,14 [0,54; 2,45] p=0,7285	1,80% [-8,60%; 12,30%] p=0,7285	1,12 [0,49; 2,54] p=0,7890
Standardrisiko	80/460 (17,4%)	10,94 [10,45; 13,18]	86/454 (18,9%)	NA [10,15; NA]	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5431	0,92 [0,70; 1,21] p=0,5432	-1,60% [-6,60%; 3,40%] p=0,5430	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3569
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	34/212 (16,0%)	NA [10,41; NA]	34/226 (15,0%)	NA [10,05; NA]	1,08 [0,64; 1,81] p=0,7742	1,07 [0,69; 1,65] p=0,7742	1,00% [-5,80%; 7,80%] p=0,7743	1,03 [0,64; 1,67] p=0,8963

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	58/331 (17,5%)	10,94 [10,64; 13,18]	63/316 (19,9%)	NA [10,15; NA]	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4314	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4316	-2,40% [-8,40%; 3,60%] p=0,4315	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3140
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	85/480 (17,7%)	10,94 [10,64; 13,18]	92/500 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,69; 1,32] p=0,7785	0,96 [0,74; 1,26] p=0,7785	-0,70% [-5,50%; 4,10%] p=0,7784	0,93 [0,69; 1,24] p=0,6045
beeinträchtigt	7/63 (11,1%)	NA [9,99; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,27; 3,13] p=0,9004	0,93 [0,32; 2,75] p=0,9003	-0,80% [-13,30%; 11,70%] p=0,9009	0,77 [0,24; 2,44] p=0,6545
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	53/331 (16,0%)	NA [10,45; NA]	58/314 (18,5%)	NA [10,05; NA]	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4085	0,87 [0,62; 1,22] p=0,4087	-2,50% [-8,30%; 3,40%] p=0,4087	0,85 [0,59; 1,24] p=0,4009
Nicht-IgG	19/93 (20,4%)	13,18 [10,02; 13,18]	20/121 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,65; 2,60] p=0,4644	1,24 [0,70; 2,18] p=0,4637	3,90% [-6,60%; 14,40%] p=0,4679	1,03 [0,54; 1,95] p=0,9296
Emotionale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	43/265 (16,2%)	10,94 [10,94; 13,18]	58/257 (22,6%)	NA [9,69; NA]	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0677	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0687	-6,30% [-13,10%; 0,40%] p=0,0663	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0231
ECOG-PS ≥1	49/278 (17,6%)	NA [10,45; NA]	39/285 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,85; 2,13] p=0,1989	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1996	3,90% [-2,10%; 9,90%] p=0,1978	1,27 [0,83; 1,94] p=0,2627
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	210/543 (38,7%)	9,30 [9,04; 9,66]	220/542 (40,6%)	9,13 [8,87; 9,66]	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5627	0,95 [0,82; 1,10] p=0,5219	-1,90% [-7,70%; 3,90%] p=0,5210	0,93 [0,76; 1,12] p=0,4355
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	110/316 (34,8%)	9,40 [9,17; 10,35]	133/319 (41,7%)	8,97 [8,57; 9,36]	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0747	0,83 [0,68; 1,02] p=0,0756	-6,90% [-14,40%; 0,70%] p=0,0736	0,76 [0,59; 0,98] p=0,0369

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	100/227 (44,1%)	9,04 [8,48; 9,63]	87/223 (39,0%)	9,49 [9,04; 10,02]	1,23 [0,84; 1,79] p=0,2784	1,13 [0,91; 1,41] p=0,2792	5,00% [-4,10%; 14,10%] p=0,2774	1,22 [0,91; 1,64] p=0,1795
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	33/83 (39,8%)	9,36 [8,48; 9,66]	29/90 (32,2%)	9,72 [8,80; NA]	1,39 [0,74; 2,59] p=0,3024	1,23 [0,83; 1,84] p=0,3029	7,50% [-6,70%; 21,80%] p=0,3011	1,27 [0,77; 2,12] p=0,3495
≥50 Jahre	177/460 (38,5%)	9,27 [9,04; 10,25]	191/452 (42,3%)	9,10 [8,74; 9,46]	0,85 [0,66; 1,11] p=0,2450	0,91 [0,78; 1,07] p=0,2453	-3,80% [-10,10%; 2,60%] p=0,2446	0,89 [0,72; 1,09] p=0,2477
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	170/452 (37,6%)	9,30 [9,10; 9,72]	184/457 (40,3%)	9,23 [8,90; 9,69]	0,89 [0,69; 1,17] p=0,4124	0,93 [0,79; 1,10] p=0,4126	-2,70% [-9,00%; 3,70%] p=0,4121	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5475
HOVON	40/91 (44,0%)	9,36 [3,91; NA]	36/85 (42,4%)	8,51 [3,98; NA]	1,07 [0,59; 1,94] p=0,8302	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8302	1,60% [-13,00%; 16,20%] p=0,8301	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7185
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	80/204 (39,2%)	9,27 [8,77; 10,25]	90/228 (39,5%)	9,20 [8,87; 9,69]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9563	0,99 [0,79; 1,26] p=0,9563	-0,30% [-9,50%; 9,00%] p=0,9563	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6906
Stadium II	104/255 (40,8%)	9,27 [9,04; 9,66]	96/233 (41,2%)	8,87 [8,44; 9,72]	0,98 [0,69; 1,41] p=0,9254	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9254	-0,40% [-9,20%; 8,30%] p=0,9254	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4354
Stadium III	26/84 (31,0%)	NA [8,15; NA]	34/81 (42,0%)	9,23 [8,80; 10,28]	0,62 [0,33; 1,17] p=0,1423	0,74 [0,49; 1,11] p=0,1447	-11,00% [-25,60%; 3,60%] p=0,1390	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9108
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	30/82 (36,6%)	9,63 [8,48; 10,25]	31/86 (36,0%)	9,46 [4,11; NA]	1,02 [0,55; 1,92] p=0,9421	1,01 [0,68; 1,51] p=0,9421	0,50% [-14,00%; 15,10%] p=0,9421	0,97 [0,58; 1,62] p=0,9213
Standardrisiko	179/460 (38,9%)	9,27 [9,04; 10,19]	187/454 (41,2%)	9,20 [8,87; 9,66]	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4826	0,94 [0,81; 1,11] p=0,4826	-2,30% [-8,60%; 4,10%] p=0,4824	0,93 [0,76; 1,15] p=0,5024

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	81/212 (38,2%)	9,46 [9,04; 10,35]	88/226 (38,9%)	9,69 [8,74; 9,96]	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8753	0,98 [0,78; 1,24] p=0,8753	-0,70% [-9,90%; 8,40%] p=0,8753	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6917
>90 ml/min	129/331 (39,0%)	9,27 [8,94; 9,66]	132/316 (41,8%)	9,07 [8,67; 9,33]	0,89 [0,65; 1,22] p=0,4682	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4682	-2,80% [-10,40%; 4,80%] p=0,4681	0,93 [0,73; 1,19] p=0,5748
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	186/480 (38,8%)	9,27 [9,04; 9,72]	204/500 (40,8%)	9,10 [8,87; 9,69]	0,92 [0,71; 1,19] p=0,5122	0,95 [0,81; 1,11] p=0,5125	-2,10% [-8,20%; 4,10%] p=0,5120	0,94 [0,76; 1,15] p=0,5184
beeinträchtigt	24/63 (38,1%)	9,30 [8,51; NA]	16/42 (38,1%)	9,46 [7,98; 9,72]	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,65] p=1,0000	0,00% [-19,00%; 19,00%] p=1,0000	0,92 [0,49; 1,75] p=0,8051
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	119/331 (36,0%)	9,40 [9,17; 10,25]	130/314 (41,4%)	9,07 [8,61; 9,66]	0,79 [0,58; 1,09] p=0,1556	0,87 [0,71; 1,05] p=0,1558	-5,40% [-13,00%; 2,10%] p=0,1550	0,85 [0,66; 1,09] p=0,1954
Nicht-IgG	37/93 (39,8%)	9,27 [8,71; 13,18]	48/121 (39,7%)	9,20 [8,41; 9,86]	1,00 [0,58; 1,75] p=0,9863	1,00 [0,72; 1,40] p=0,9863	0,10% [-13,10%; 13,30%] p=0,9863	0,89 [0,57; 1,38] p=0,5988
Kognitive Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	108/265 (40,8%)	9,17 [8,80; 10,19]	123/257 (47,9%)	8,61 [8,02; 9,04]	0,75 [0,53; 1,06] p=0,1026	0,85 [0,70; 1,03] p=0,1032	-7,10% [-15,60%; 1,40%] p=0,1015	0,74 [0,57; 0,96] p=0,0254
ECOG-PS ≥1	102/278 (36,7%)	9,36 [9,23; 10,28]	97/285 (34,0%)	9,72 [9,13; NA]	1,12 [0,80; 1,59] p=0,5100	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5101	2,70% [-5,20%; 10,60%] p=0,5098	1,14 [0,86; 1,51] p=0,3611
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10								
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alle								
Alle	183/543 (33,7%)	10,12 [9,40; 13,18]	200/542 (36,9%)	9,43 [9,00; 9,76]	0,87 [0,68; 1,12] p=0,3232	0,92 [0,78; 1,08] p=0,2932	-3,00% [-8,70%; 2,60%] p=0,2919	0,84 [0,69; 1,03] p=0,0995

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	103/316 (32,6%)	10,28 [9,27; 13,18]	116/319 (36,4%)	9,36 [8,97; 9,99]	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3180	0,90 [0,72; 1,11] p=0,3185	-3,80% [-11,20%; 3,60%] p=0,3174	0,81 [0,61; 1,05] p=0,1153
weiblich	80/227 (35,2%)	10,12 [9,04; NA]	84/223 (37,7%)	9,59 [8,87; 10,28]	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5930	0,94 [0,73; 1,19] p=0,5930	-2,40% [-11,30%; 6,50%] p=0,5929	0,93 [0,69; 1,27] p=0,6678
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter								
<50 Jahre	21/83 (25,3%)	NA [9,27; NA]	35/90 (38,9%)	8,97 [4,04; NA]	0,53 [0,28; 1,02] p=0,0579	0,65 [0,41; 1,02] p=0,0620	-13,60% [-27,30%; 0,20%] p=0,0527	0,57 [0,33; 0,98] p=0,0422
≥50 Jahre	162/460 (35,2%)	10,12 [9,13; 10,58]	165/452 (36,5%)	9,49 [9,04; 9,99]	0,95 [0,72; 1,24] p=0,6853	0,96 [0,81; 1,15] p=0,6853	-1,30% [-7,50%; 4,90%] p=0,6853	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4647
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit								
IFM	147/452 (32,5%)	10,12 [9,27; 13,18]	172/457 (37,6%)	9,36 [8,94; 9,76]	0,80 [0,61; 1,05] p=0,1064	0,86 [0,72; 1,03] p=0,1071	-5,10% [-11,30%; 1,10%] p=0,1056	0,81 [0,65; 1,01] p=0,0586
HOVON	36/91 (39,6%)	10,58 [3,98; NA]	28/85 (32,9%)	9,63 [8,94; 10,15]	1,33 [0,72; 2,47] p=0,3622	1,20 [0,81; 1,78] p=0,3643	6,60% [-7,50%; 20,80%] p=0,3599	1,12 [0,68; 1,86] p=0,6592
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium								
Stadium I	84/204 (41,2%)	9,04 [8,61; 10,25]	97/228 (42,5%)	8,87 [4,27; 9,36]	0,94 [0,65; 1,39] p=0,7738	0,97 [0,78; 1,21] p=0,7739	-1,40% [-10,70%; 7,90%] p=0,7736	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2967
Stadium II	81/255 (31,8%)	10,35 [9,40; 13,18]	74/233 (31,8%)	9,69 [9,27; NA]	1,00 [0,68; 1,47] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9990	0,00% [-8,30%; 8,30%] p=0,9990	0,93 [0,67; 1,28] p=0,6442
Stadium III	18/84 (21,4%)	NA [NA; NA]	29/81 (35,8%)	10,05 [9,00; NA]	0,49 [0,24; 0,98] p=0,0426	0,60 [0,36; 0,99] p=0,0454	-14,40% [-28,00%; -0,70%] p=0,0389	0,68 [0,38; 1,24] p=0,2056

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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 ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko								
Hochrisiko	23/82 (28,0%)	10,25 [9,23; NA]	34/86 (39,5%)	9,00 [4,01; NA]	0,60 [0,31; 1,14] p=0,1174	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1213	-11,50% [-25,70%; 2,70%] p=0,1126	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0865
Standardrisiko	160/460 (34,8%)	10,12 [9,23; 13,18]	165/454 (36,3%)	9,49 [9,23; 9,99]	0,93 [0,71; 1,23] p=0,6221	0,96 [0,80; 1,14] p=0,6221	-1,60% [-7,80%; 4,60%] p=0,6220	0,91 [0,73; 1,13] p=0,3844
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion (2 Kategorien)								
≤90 ml/min	65/212 (30,7%)	10,35 [9,46; NA]	83/226 (36,7%)	9,69 [8,77; 10,28]	0,76 [0,51; 1,13] p=0,1803	0,83 [0,64; 1,09] p=0,1820	-6,10% [-14,90%; 2,80%] p=0,1784	0,76 [0,55; 1,05] p=0,0991
>90 ml/min	118/331 (35,6%)	9,56 [9,04; 10,58]	117/316 (37,0%)	9,27 [8,97; 9,72]	0,94 [0,68; 1,30] p=0,7160	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7160	-1,40% [-8,80%; 6,00%] p=0,7161	0,93 [0,72; 1,21] p=0,5788
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion								
normal	164/480 (34,2%)	10,28 [9,27; 13,18]	188/500 (37,6%)	9,43 [8,97; 9,76]	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2629	0,91 [0,77; 1,07] p=0,2635	-3,40% [-9,40%; 2,60%] p=0,2622	0,86 [0,69; 1,06] p=0,1525
beeinträchtigt	19/63 (30,2%)	10,12 [8,87; NA]	12/42 (28,6%)	9,72 [8,44; NA]	1,08 [0,46; 2,55] p=0,8613	1,06 [0,57; 1,94] p=0,8617	1,60% [-16,20%; 19,30%] p=0,8609	0,95 [0,46; 1,98] p=0,8937
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelomtyp								
IgG	112/331 (33,8%)	10,12 [9,04; 10,58]	120/314 (38,2%)	9,49 [8,87; 10,15]	0,83 [0,60; 1,14] p=0,2469	0,89 [0,72; 1,09] p=0,2470	-4,40% [-11,80%; 3,00%] p=0,2465	0,85 [0,66; 1,10] p=0,2260
Nicht-IgG	29/93 (31,2%)	13,18 [9,23; 13,18]	39/121 (32,2%)	9,43 [8,97; NA]	0,95 [0,53; 1,70] p=0,8704	0,97 [0,65; 1,44] p=0,8704	-1,00% [-13,60%; 11,50%] p=0,8701	0,77 [0,47; 1,25] p=0,2886
Soziale Funktion Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS								
ECOG-PS 0	113/265 (42,6%)	9,04 [8,57; 9,56]	107/257 (41,6%)	8,94 [8,15; 9,43]	1,04 [0,74; 1,48] p=0,8158	1,02 [0,84; 1,25] p=0,8158	1,00% [-7,50%; 9,50%] p=0,8157	0,92 [0,71; 1,21] p=0,5642

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

	D-VTd		VTd		D-VTd vs. VTd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	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	70/278 (25,2%)	NA [10,28; NA]	93/285 (32,6%)	9,72 [9,36; NA]	0,69 [0,48; 1,00] p=0,0518	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0529	-7,50% [-14,90%; 0,00%] p=0,0503	0,73 [0,54; 1,00] p=0,0522

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Hauptanalysen

Anhang 4-I Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	535/536 (99,8%)	536/538 (99,6%)	1,95 [0,17; 21,66] p=1,0000	1,00 [1,00; 1,01] p=0,5832	0,20% [-0,50%; 0,80%] p=0,5813
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	312/313 (99,7%)	316/317 (99,7%)	0,99 [0,06; 15,85] p=0,9928	1,00 [0,99; 1,01] p=0,9928	0,00% [-0,90%; 0,90%] p=0,9928
weiblich	223/223 (100,0%)	220/221 (99,5%)	NA [NA; NA] p=0,9593	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	80/80 (100,0%)	90/90 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	455/456 (99,8%)	446/448 (99,6%)	2,04 [0,18; 22,58] p=0,5610	1,00 [0,99; 1,01] p=0,5540	0,20% [-0,50%; 1,00%] p=0,5538
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
IFM	444/445 (99,8%)	451/453 (99,6%)	1,97 [0,18; 21,79] p=0,5807	1,00 [0,99; 1,01] p=0,5724	0,20% [-0,50%; 1,00%] p=0,5723
HOVON	91/91 (100,0%)	85/85 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	38/38 (100,0%)	40/41 (97,6%)	NA [NA; NA] p=0,9603	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	169/169 (100,0%)	182/182 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥90 ml/min	328/329 (99,7%)	314/315 (99,7%)	1,04 [0,07; 16,77] p=0,9754	1,00 [0,99; 1,01] p=0,9753	0,00% [-0,80%; 0,90%] p=0,9754
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	473/474 (99,8%)	495/497 (99,6%)	1,91 [0,17; 21,15] p=0,5974	1,00 [0,99; 1,01] p=0,5883	0,20% [-0,50%; 0,90%] p=0,5883
beeinträchtigt	62/62 (100,0%)	41/41 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	432/536 (80,6%)	409/538 (76,0%)	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0808	1,06 [1,00; 1,13] p=0,0690	4,60% [-0,30%; 9,50%] p=0,0679
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	246/313 (78,6%)	233/317 (73,5%)	1,32 [0,92; 1,91] p=0,1349	1,07 [0,98; 1,17] p=0,1349	5,10% [-1,60%; 11,70%] p=0,1335
weiblich	186/223 (83,4%)	176/221 (79,6%)	1,28 [0,79; 2,08] p=0,3067	1,05 [0,96; 1,15] p=0,3069	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,3056
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	56/80 (70,0%)	66/90 (73,3%)	0,85 [0,43; 1,66] p=0,6300	0,95 [0,79; 1,15] p=0,6313	-3,30% [-16,90%; 10,20%] p=0,6304

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre	376/456 (82,5%)	343/448 (76,6%)	1,44 [1,04; 1,99] p=0,0285	1,08 [1,01; 1,15] p=0,0287	5,90% [0,60%; 11,10%] p=0,0278
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	361/445 (81,1%)	346/453 (76,4%)	1,33 [0,96; 1,83] p=0,0829	1,06 [0,99; 1,14] p=0,0827	4,70% [-0,60%; 10,10%] p=0,0817
HOVON	71/91 (78,0%)	63/85 (74,1%)	1,24 [0,62; 2,48] p=0,5440	1,05 [0,89; 1,24] p=0,5453	3,90% [-8,70%; 16,50%] p=0,5440
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	35/38 (92,1%)	33/41 (80,5%)	2,83 [0,69; 11,58] p=0,1483	1,14 [0,96; 1,37] p=0,1358	11,60% [-3,20%; 26,50%] p=0,1253
60 bis <90 ml/min	138/169 (81,7%)	146/182 (80,2%)	1,10 [0,64; 1,87] p=0,7322	1,02 [0,92; 1,13] p=0,7318	1,40% [-6,80%; 9,70%] p=0,7318
≥90 ml/min	259/329 (78,7%)	230/315 (73,0%)	1,37 [0,95; 1,97] p=0,0909	1,08 [0,99; 1,18] p=0,0920	5,70% [-0,90%; 12,30%] p=0,0902
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	379/474 (80,0%)	372/497 (74,8%)	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0577	1,07 [1,00; 1,14] p=0,0572	5,10% [-0,10%; 10,40%] p=0,0564
beeinträchtigt	53/62 (85,5%)	37/41 (90,2%)	0,64 [0,18; 2,22] p=0,4791	0,95 [0,82; 1,09] p=0,4599	-4,80% [-17,40%; 7,90%] p=0,4599
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	251/536 (46,8%)	255/538 (47,4%)	0,98 [0,77; 1,25] p=0,9404	0,99 [0,87; 1,13] p=0,8920	-0,40% [-6,40%; 5,60%] p=0,8918
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
männlich	145/313 (46,3%)	147/317 (46,4%)	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9907	1,00 [0,84; 1,18] p=0,9907	0,00% [-7,80%; 7,70%] p=0,9907
weiblich	106/223 (47,5%)	108/221 (48,9%)	0,95 [0,65; 1,38] p=0,7783	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7783	-1,30% [-10,60%; 8,00%] p=0,7783
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	29/80 (36,3%)	37/90 (41,1%)	0,81 [0,44; 1,51] p=0,5165	0,88 [0,60; 1,29] p=0,5180	-4,90% [-19,50%; 9,80%] p=0,5152
≥50 Jahre	222/456 (48,7%)	218/448 (48,7%)	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9944	1,00 [0,88; 1,14] p=0,9944	0,00% [-6,50%; 6,50%] p=0,9944
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	212/445 (47,6%)	212/453 (46,8%)	1,03 [0,80; 1,34] p=0,8007	1,02 [0,89; 1,17] p=0,8006	0,80% [-5,70%; 7,40%] p=0,8006
HOVON	39/91 (42,9%)	43/85 (50,6%)	0,73 [0,40; 1,33] p=0,3047	0,85 [0,62; 1,16] p=0,3050	-7,70% [-22,40%; 7,00%] p=0,3029
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	21/38 (55,3%)	21/41 (51,2%)	1,18 [0,48; 2,85] p=0,7190	1,08 [0,71; 1,63] p=0,7188	4,00% [-18,00%; 26,00%] p=0,7187
60 bis <90 ml/min	76/169 (45,0%)	98/182 (53,8%)	0,70 [0,46; 1,07] p=0,0970	0,83 [0,67; 1,03] p=0,0994	-8,90% [-19,30%; 1,60%] p=0,0952
≥90 ml/min	154/329 (46,8%)	136/315 (43,2%)	1,16 [0,85; 1,58] p=0,3543	1,08 [0,91; 1,29] p=0,3550	3,60% [-4,00%; 11,30%] p=0,3538
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	218/474 (46,0%)	236/497 (47,5%)	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6411	0,97 [0,85; 1,11] p=0,6412	-1,50% [-7,80%; 4,80%] p=0,6410
beeinträchtigt	33/62 (53,2%)	19/41 (46,3%)	1,32 [0,60; 2,91] p=0,4943	1,15 [0,77; 1,72] p=0,5013	6,90% [-12,80%; 26,60%] p=0,4929

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	40/536 (7,5%)	45/538 (8,4%)	0,88 [0,56; 1,37] p=0,6378	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5585	-1,00% [-4,20%; 2,20%] p=0,5586
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	23/313 (7,3%)	30/317 (9,5%)	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3400	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3405	-2,10% [-6,40%; 2,20%] p=0,3382
weiblich	17/223 (7,6%)	15/221 (6,8%)	1,13 [0,55; 2,33] p=0,7336	1,12 [0,57; 2,19] p=0,7336	0,80% [-4,00%; 5,60%] p=0,7333
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	3/80 (3,8%)	7/90 (7,8%)	0,46 [0,12; 1,85] p=0,2754	0,48 [0,13; 1,80] p=0,2782	-4,00% [-11,00%; 2,90%] p=0,2543
≥50 Jahre	37/456 (8,1%)	38/448 (8,5%)	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8410	0,96 [0,62; 1,48] p=0,8410	-0,40% [-4,00%; 3,20%] p=0,8410
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	25/445 (5,6%)	30/453 (6,6%)	0,84 [0,48; 1,45] p=0,5307	0,85 [0,51; 1,42] p=0,5308	-1,00% [-4,10%; 2,10%] p=0,5298
HOVON	15/91 (16,5%)	15/85 (17,6%)	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8375	0,93 [0,49; 1,79] p=0,8375	-1,20% [-12,30%; 10,00%] p=0,8376
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	5/38 (13,2%)	4/41 (9,8%)	1,40 [0,35; 5,66] p=0,6356	1,35 [0,39; 4,65] p=0,6359	3,40% [-10,70%; 17,50%] p=0,6356
60 bis <90 ml/min	15/169 (8,9%)	14/182 (7,7%)	1,17 [0,55; 2,50] p=0,6876	1,15 [0,57; 2,32] p=0,6876	1,20% [-4,60%; 7,00%] p=0,6880

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥90 ml/min	20/329 (6,1%)	27/315 (8,6%)	0,69 [0,38; 1,26] p=0,2263	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2268	-2,50% [-6,50%; 1,50%] p=0,2252
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	35/474 (7,4%)	41/497 (8,2%)	0,89 [0,55; 1,42] p=0,6159	0,90 [0,58; 1,38] p=0,6160	-0,90% [-4,20%; 2,50%] p=0,6152
beeinträchtigt	5/62 (8,1%)	4/41 (9,8%)	0,81 [0,20; 3,22] p=0,7663	0,83 [0,24; 2,90] p=0,7660	-1,70% [-13,00%; 9,60%] p=0,7699

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - SOCAnhang 4-I Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Signifikante SOC (MedDRA), Studie CASSIOPEIA*

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Alle					
Alle	303/536 (56,5%)	253/538 (47,0%)	1,49 [1,16; 1,90] p=0,0018	1,20 [1,07; 1,35] p=0,0015	9,60% [3,70%; 15,40%] p=0,0014
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	170/313 (54,3%)	146/317 (46,1%)	1,39 [1,02; 1,91] p=0,0385	1,18 [1,01; 1,38] p=0,0390	8,30% [0,50%; 16,00%] p=0,0376
weiblich	133/223 (59,6%)	107/221 (48,4%)	1,57 [1,08; 2,29] p=0,0179	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0186	11,20% [2,00%; 20,40%] p=0,0169
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Alter					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<50 Jahre	38/80 (47,5%)	46/90 (51,1%)	0,86 [0,47; 1,58] p=0,6386	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6393	-3,60% [-18,70%; 11,40%] p=0,6381
≥50 Jahre	265/456 (58,1%)	207/448 (46,2%)	1,61 [1,24; 2,10] p=0,0003	1,26 [1,11; 1,43] p=0,0004	11,90% [5,40%; 18,40%] p=0,0003
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	266/445 (59,8%)	228/453 (50,3%)	1,47 [1,13; 1,91] p=0,0045	1,19 [1,05; 1,34] p=0,0046	9,40% [3,00%; 15,90%] p=0,0043
HOVON	37/91 (40,7%)	25/85 (29,4%)	1,64 [0,88; 3,08] p=0,1198	1,38 [0,92; 2,09] p=0,1238	11,20% [-2,70%; 25,20%] p=0,1150
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	23/38 (60,5%)	23/41 (56,1%)	1,20 [0,49; 2,94] p=0,6902	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6898	4,40% [-17,30%; 26,20%] p=0,6896
60 bis <90 ml/min	104/169 (61,5%)	90/182 (49,5%)	1,64 [1,07; 2,50] p=0,0232	1,24 [1,03; 1,50] p=0,0235	12,10% [1,80%; 22,40%] p=0,0217
≥90 ml/min	176/329 (53,5%)	140/315 (44,4%)	1,44 [1,05; 1,96] p=0,0218	1,20 [1,03; 1,41] p=0,0226	9,10% [1,40%; 16,70%] p=0,0211
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	261/474 (55,1%)	233/497 (46,9%)	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0109	1,18 [1,04; 1,33] p=0,0110	8,20% [1,90%; 14,50%] p=0,0105
beeinträchtigt	42/62 (67,7%)	20/41 (48,8%)	2,21 [0,98; 4,96] p=0,0562	1,39 [0,97; 1,99] p=0,0719	19,00% [-0,30%; 38,20%] p=0,0532
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Endokrine Erkrankungen					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Endokrine Erkrankungen, Subgruppe: Alle					
Alle	4/536 (0,7%)	16/538 (3,0%)	0,24 [0,08; 0,72] p=0,0095	0,25 [0,09; 0,72] p=0,0057	-2,30% [-3,90%; -0,70%] p=0,0059

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Endokrine Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	3/313 (1,0%)	6/317 (1,9%)	0,50 [0,12; 2,02] p=0,3323	0,51 [0,13; 2,01] p=0,3328	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3218
weiblich	1/223 (0,4%)	10/221 (4,5%)	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0254	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0269	-4,10% [-7,00%; -1,20%] p=0,0055
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Endokrine Erkrankungen, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	2/80 (2,5%)	4/90 (4,4%)	0,55 [0,10; 3,09] p=0,4986	0,56 [0,11; 2,99] p=0,4996	-1,90% [-7,40%; 3,50%] p=0,4853
≥50 Jahre	2/456 (0,4%)	12/448 (2,7%)	0,16 [0,04; 0,72] p=0,0169	0,16 [0,04; 0,73] p=0,0174	-2,20% [-3,90%; -0,60%] p=0,0065
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Endokrine Erkrankungen, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	4/445 (0,9%)	13/453 (2,9%)	0,31 [0,10; 0,95] p=0,0403	0,31 [0,10; 0,95] p=0,0409	-2,00% [-3,70%; -0,20%] p=0,0291
HOVON	0/91 (0,0%)	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,80% [-27,20%; 15,70%] p=0,5989
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Endokrine Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Endokrine Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	3/474 (0,6%)	15/497 (3,0%)	0,20 [0,06; 0,71] p=0,0126	0,21 [0,06; 0,72] p=0,0130	-2,40% [-4,10%; -0,70%] p=0,0050
beeinträchtigt	1/62 (1,6%)	1/41 (2,4%)	0,66 [0,04; 10,79] p=0,7677	0,66 [0,04; 10,28] p=0,7677	-0,80% [-6,50%; 4,80%] p=0,7751

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems, Subgruppe: Alle					
Alle	51/536 (9,5%)	33/538 (6,1%)	1,64 [1,04; 2,59] p=0,0434	1,57 [1,03; 2,39] p=0,0333	3,50% [0,30%; 6,70%] p=0,0326
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	21/313 (6,7%)	20/317 (6,3%)	1,07 [0,57; 2,01] p=0,8387	1,06 [0,59; 1,92] p=0,8387	0,40% [-3,50%; 4,30%] p=0,8387
weiblich	30/223 (13,5%)	13/221 (5,9%)	2,49 [1,26; 4,91] p=0,0086	2,29 [1,23; 4,27] p=0,0093	7,60% [2,10%; 13,00%] p=0,0065
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	8/80 (10,0%)	5/90 (5,6%)	1,89 [0,59; 6,03] p=0,2828	1,80 [0,61; 5,28] p=0,2843	4,40% [-3,70%; 12,50%] p=0,2822
≥50 Jahre	43/456 (9,4%)	28/448 (6,3%)	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0776	1,51 [0,95; 2,38] p=0,0782	3,20% [-0,30%; 6,70%] p=0,0746
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	48/445 (10,8%)	28/453 (6,2%)	1,83 [1,13; 2,98] p=0,0143	1,75 [1,12; 2,73] p=0,0147	4,60% [1,00%; 8,20%] p=0,0131
HOVON	3/91 (3,3%)	5/85 (5,9%)	0,55 [0,13; 2,36] p=0,4168	0,56 [0,14; 2,27] p=0,4177	-2,60% [-8,80%; 3,60%] p=0,4139
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	6/38 (15,8%)	4/41 (9,8%)	1,73 [0,45; 6,70] p=0,4243	1,62 [0,49; 5,30] p=0,4261	6,00% [-8,70%; 20,80%] p=0,4220
60 bis <90 ml/min	11/169 (6,5%)	13/182 (7,1%)	0,91 [0,39; 2,08] p=0,8142	0,91 [0,42; 1,98] p=0,8142	-0,60% [-5,90%; 4,60%] p=0,8138

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥90 ml/min	34/329 (10,3%)	16/315 (5,1%)	2,15 [1,16; 3,99] p=0,0146	2,04 [1,15; 3,61] p=0,0153	5,30% [1,20%; 9,30%] p=0,0117
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	46/474 (9,7%)	31/497 (6,2%)	1,62 [1,01; 2,60] p=0,0473	1,56 [1,00; 2,41] p=0,0478	3,50% [0,10%; 6,90%] p=0,0462
beeinträchtigt	5/62 (8,1%)	2/41 (4,9%)	1,71 [0,32; 9,27] p=0,5335	1,65 [0,34; 8,12] p=0,5359	3,20% [-6,30%; 12,60%] p=0,5089
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alle					
Alle	351/536 (65,5%)	306/538 (56,9%)	1,43 [1,12; 1,83] p=0,0056	1,15 [1,04; 1,26] p=0,0047	8,40% [2,60%; 14,20%] p=0,0044
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	199/313 (63,6%)	168/317 (53,0%)	1,55 [1,13; 2,13] p=0,0072	1,20 [1,05; 1,37] p=0,0075	10,60% [2,90%; 18,20%] p=0,0067
weiblich	152/223 (68,2%)	138/221 (62,4%)	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2060	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2068	5,70% [-3,10%; 14,60%] p=0,2049
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	58/80 (72,5%)	53/90 (58,9%)	1,84 [0,96; 3,51] p=0,0642	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0629	13,60% [-0,50%; 27,70%] p=0,0587
≥50 Jahre	293/456 (64,3%)	253/448 (56,5%)	1,39 [1,06; 1,81] p=0,0169	1,14 [1,02; 1,26] p=0,0173	7,80% [1,40%; 14,10%] p=0,0165
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	294/445 (66,1%)	258/453 (57,0%)	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0051	1,16 [1,04; 1,29] p=0,0052	9,10% [2,80%; 15,40%] p=0,0048

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON	57/91 (62,6%)	48/85 (56,5%)	1,29 [0,71; 2,36] p=0,4050	1,11 [0,87; 1,42] p=0,4070	6,20% [-8,30%; 20,70%] p=0,4041
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	26/38 (68,4%)	20/41 (48,8%)	2,27 [0,91; 5,70] p=0,0793	1,40 [0,96; 2,05] p=0,0816	19,60% [-1,60%; 40,90%] p=0,0704
60 bis <90 ml/min	105/169 (62,1%)	106/182 (58,2%)	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4574	1,07 [0,90; 1,26] p=0,4569	3,90% [-6,30%; 14,10%] p=0,4566
≥90 ml/min	220/329 (66,9%)	180/315 (57,1%)	1,51 [1,10; 2,08] p=0,0111	1,17 [1,04; 1,32] p=0,0117	9,70% [2,30%; 17,20%] p=0,0107
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	311/474 (65,6%)	285/497 (57,3%)	1,42 [1,09; 1,84] p=0,0083	1,14 [1,03; 1,26] p=0,0083	8,30% [2,20%; 14,40%] p=0,0079
beeinträchtigt	40/62 (64,5%)	21/41 (51,2%)	1,73 [0,78; 3,87] p=0,1805	1,26 [0,89; 1,79] p=0,1977	13,30% [-6,10%; 32,70%] p=0,1789
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Alle					
Alle	259/536 (48,3%)	185/538 (34,4%)	1,78 [1,40; 2,28] p<0,0001	1,41 [1,22; 1,63] p<0,0001	14,00% [8,10%; 19,80%] p<0,0001
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	144/313 (46,0%)	114/317 (36,0%)	1,52 [1,10; 2,09] p=0,0105	1,28 [1,06; 1,55] p=0,0109	10,00% [2,40%; 17,70%] p=0,0100
weiblich	115/223 (51,6%)	71/221 (32,1%)	2,25 [1,53; 3,31] p<0,0001	1,60 [1,27; 2,02] p<0,0001	19,40% [10,40%; 28,40%] p<0,0001
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Alter					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<50 Jahre	38/80 (47,5%)	22/90 (24,4%)	2,80 [1,46; 5,36] p=0,0020	1,94 [1,26; 2,99] p=0,0025	23,10% [9,00%; 37,10%] p=0,0013
≥50 Jahre	221/456 (48,5%)	163/448 (36,4%)	1,64 [1,26; 2,15] p=0,0002	1,33 [1,14; 1,55] p=0,0003	12,10% [5,70%; 18,50%] p=0,0002
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	210/445 (47,2%)	151/453 (33,3%)	1,79 [1,36; 2,34] p<0,0001	1,42 [1,20; 1,67] p<0,0001	13,90% [7,50%; 20,20%] p<0,0001
HOVON	49/91 (53,8%)	34/85 (40,0%)	1,75 [0,96; 3,18] p=0,0668	1,35 [0,97; 1,86] p=0,0708	13,80% [-0,80%; 28,50%] p=0,0632
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	16/38 (42,1%)	11/41 (26,8%)	1,98 [0,77; 5,10] p=0,1553	1,57 [0,84; 2,94] p=0,1596	15,30% [-5,50%; 36,00%] p=0,1489
60 bis <90 ml/min	81/169 (47,9%)	60/182 (33,0%)	1,87 [1,22; 2,88] p=0,0045	1,45 [1,12; 1,89] p=0,0048	15,00% [4,80%; 25,10%] p=0,0039
≥90 ml/min	162/329 (49,2%)	114/315 (36,2%)	1,71 [1,25; 2,35] p=0,0009	1,36 [1,13; 1,63] p=0,0010	13,00% [5,50%; 20,60%] p=0,0007
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	230/474 (48,5%)	167/497 (33,6%)	1,86 [1,44; 2,41] p<0,0001	1,44 [1,24; 1,69] p<0,0001	14,90% [8,80%; 21,00%] p<0,0001
beeinträchtigt	29/62 (46,8%)	18/41 (43,9%)	1,12 [0,51; 2,48] p=0,7749	1,06 [0,69; 1,65] p=0,7758	2,90% [-16,70%; 22,50%] p=0,7742
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Alle					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Alle	255/536 (47,6%)	222/538 (41,3%)	1,30 [1,02; 1,66] p=0,0402	1,15 [1,01; 1,32] p=0,0347	6,40% [0,50%; 12,30%] p=0,0344
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	159/313 (50,8%)	140/317 (44,2%)	1,30 [0,95; 1,79] p=0,0957	1,15 [0,97; 1,36] p=0,0963	6,60% [-1,10%; 14,40%] p=0,0947
weiblich	96/223 (43,0%)	82/221 (37,1%)	1,28 [0,88; 1,88] p=0,2015	1,16 [0,92; 1,46] p=0,2026	5,90% [-3,20%; 15,00%] p=0,2003
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	46/80 (57,5%)	39/90 (43,3%)	1,77 [0,96; 3,25] p=0,0661	1,33 [0,98; 1,79] p=0,0665	14,20% [-0,70%; 29,10%] p=0,0625
≥50 Jahre	209/456 (45,8%)	183/448 (40,8%)	1,23 [0,94; 1,59] p=0,1307	1,12 [0,97; 1,30] p=0,1313	5,00% [-1,50%; 11,40%] p=0,1300
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	216/445 (48,5%)	178/453 (39,3%)	1,46 [1,12; 1,90] p=0,0053	1,24 [1,06; 1,43] p=0,0055	9,20% [2,80%; 15,70%] p=0,0051
HOVON	39/91 (42,9%)	44/85 (51,8%)	0,70 [0,39; 1,27] p=0,2375	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2380	-8,90% [-23,60%; 5,80%] p=0,2351
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	18/38 (47,4%)	8/41 (19,5%)	3,71 [1,36; 10,10] p=0,0102	2,43 [1,20; 4,92] p=0,0138	27,90% [7,90%; 47,80%] p=0,0063
60 bis <90 ml/min	69/169 (40,8%)	66/182 (36,3%)	1,21 [0,79; 1,86] p=0,3800	1,13 [0,86; 1,47] p=0,3799	4,60% [-5,60%; 14,70%] p=0,3796
≥90 ml/min	168/329 (51,1%)	148/315 (47,0%)	1,18 [0,86; 1,60] p=0,3010	1,09 [0,93; 1,27] p=0,3015	4,10% [-3,60%; 11,80%] p=0,3001
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Leberfunktion					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
normal	225/474 (47,5%)	206/497 (41,4%)	1,28 [0,99; 1,65] p=0,0593	1,15 [0,99; 1,32] p=0,0595	6,00% [-0,20%; 12,30%] p=0,0588
beeinträchtigt	30/62 (48,4%)	16/41 (39,0%)	1,47 [0,66; 3,26] p=0,3503	1,24 [0,78; 1,97] p=0,3605	9,40% [-10,10%; 28,80%] p=0,3450

Anhang 4-I Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE (CTCAE ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Signifikante SOC (MedDRA), Studie CASSIOPEIA*

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Alle					
Alle	249/536 (46,5%)	196/538 (36,4%)	1,54 [1,20; 1,97] p=0,0007	1,28 [1,11; 1,48] p=0,0006	10,30% [4,40%; 16,10%] p=0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	136/313 (43,5%)	112/317 (35,3%)	1,41 [1,02; 1,94] p=0,0373	1,23 [1,01; 1,50] p=0,0379	8,10% [0,50%; 15,70%] p=0,0364
weiblich	113/223 (50,7%)	84/221 (38,0%)	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0074	1,33 [1,08; 1,65] p=0,0080	12,70% [3,50%; 21,80%] p=0,0068
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	32/80 (40,0%)	35/90 (38,9%)	1,05 [0,57; 1,94] p=0,8823	1,03 [0,71; 1,49] p=0,8823	1,10% [-13,60%; 15,80%] p=0,8824
≥50 Jahre	217/456 (47,6%)	161/448 (35,9%)	1,62 [1,24; 2,11] p=0,0004	1,32 [1,13; 1,55] p=0,0004	11,70% [5,30%; 18,00%] p=0,0003

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	223/445 (50,1%)	176/453 (38,9%)	1,58 [1,21; 2,06] p=0,0007	1,29 [1,11; 1,50] p=0,0008	11,30% [4,80%; 17,70%] p=0,0006
HOVON	26/91 (28,6%)	20/85 (23,5%)	1,30 [0,66; 2,56] p=0,4474	1,21 [0,73; 2,01] p=0,4488	5,00% [-7,90%; 18,00%] p=0,4451
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	18/38 (47,4%)	17/41 (41,5%)	1,27 [0,52; 3,09] p=0,5978	1,14 [0,70; 1,87] p=0,5977	5,90% [-16,00%; 27,80%] p=0,5971
60 bis <90 ml/min	84/169 (49,7%)	69/182 (37,9%)	1,62 [1,06; 2,48] p=0,0264	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0269	11,80% [1,50%; 22,10%] p=0,0251
≥90 ml/min	147/329 (44,7%)	110/315 (34,9%)	1,50 [1,10; 2,07] p=0,0116	1,28 [1,05; 1,55] p=0,0122	9,80% [2,20%; 17,30%] p=0,0110
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	214/474 (45,1%)	179/497 (36,0%)	1,46 [1,13; 1,89] p=0,0038	1,25 [1,07; 1,46] p=0,0039	9,10% [3,00%; 15,30%] p=0,0036
beeinträchtigt	35/62 (56,5%)	17/41 (41,5%)	1,83 [0,82; 4,07] p=0,1381	1,36 [0,89; 2,08] p=0,1541	15,00% [-4,50%; 34,50%] p=0,1317

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

Anhang 4-I Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Signifikante SOC (MedDRA), Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankung des Nervensystems					
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankung des Nervensystems, Subgruppe: Alle					
Alle	15/536 (2,8%)	33/538 (6,1%)	0,42 [0,22; 0,79] p=0,0080	0,44 [0,24; 0,80] p=0,0055	-3,50% [-5,90%; -1,00%] p=0,0053
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankung des Nervensystems, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	8/313 (2,6%)	24/317 (7,6%)	0,32 [0,14; 0,72] p=0,0062	0,34 [0,15; 0,74] p=0,0067	-5,00% [-8,40%; -1,60%] p=0,0038
weiblich	7/223 (3,1%)	9/221 (4,1%)	0,76 [0,28; 2,09] p=0,5988	0,77 [0,29; 2,03] p=0,5989	-0,90% [-4,40%; 2,50%] p=0,5979
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankung des Nervensystems, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	6/90 (6,7%)	0,18 [0,02; 1,50] p=0,1129	0,19 [0,02; 1,52] p=0,1174	-5,40% [-11,10%; 0,30%] p=0,0625
≥50 Jahre	14/456 (3,1%)	27/448 (6,0%)	0,49 [0,26; 0,95] p=0,0359	0,51 [0,27; 0,96] p=0,0365	-3,00% [-5,70%; -0,20%] p=0,0327
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankung des Nervensystems, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	8/445 (1,8%)	19/453 (4,2%)	0,42 [0,18; 0,96] p=0,0411	0,43 [0,19; 0,97] p=0,0418	-2,40% [-4,60%; -0,20%] p=0,0344
HOVON	7/91 (7,7%)	14/85 (16,5%)	0,42 [0,16; 1,10] p=0,0789	0,47 [0,20; 1,10] p=0,0819	-8,80% [-18,40%; 0,80%] p=0,0731
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankung des Nervensystems, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	3/38 (7,9%)	1/41 (2,4%)	3,43 [0,34; 34,47] p=0,2955	3,24 [0,35; 29,79] p=0,2997	5,50% [-4,30%; 15,20%] p=0,2746

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min	3/169 (1,8%)	9/182 (4,9%)	0,35 [0,09; 1,31] p=0,1175	0,36 [0,10; 1,30] p=0,1195	-3,20% [-6,90%; 0,60%] p=0,0954
≥90 ml/min	9/329 (2,7%)	23/315 (7,3%)	0,36 [0,16; 0,78] p=0,0103	0,38 [0,18; 0,80] p=0,0108	-4,60% [-7,90%; -1,20%] p=0,0079
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankung des Nervensystems, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	13/474 (2,7%)	31/497 (6,2%)	0,42 [0,22; 0,82] p=0,0108	0,44 [0,23; 0,83] p=0,0112	-3,50% [-6,10%; -0,90%] p=0,0081
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	2/41 (4,9%)	0,65 [0,09; 4,81] p=0,6731	0,66 [0,10; 4,51] p=0,6729	-1,70% [-9,60%; 6,30%] p=0,6828

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - PT

Anhang 4-I Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Signifikante PT (MedDRA), Studie CASSIOPEIA*

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie, Subgruppe: Alle					
Alle	157/536 (29,3%)	89/538 (16,5%)	2,16 [1,60; 2,91] p<0,0001	1,79 [1,43; 2,26] p<0,0001	13,00% [8,10%; 17,90%] p<0,0001
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	83/313 (26,5%)	45/317 (14,2%)	2,18 [1,46; 3,26] p=0,0001	1,87 [1,35; 2,59] p=0,0002	12,30% [6,10%; 18,50%] p=0,0001

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
weiblich	74/223 (33,2%)	44/221 (19,9%)	2,00 [1,30; 3,08] p=0,0017	1,67 [1,21; 2,30] p=0,0020	13,30% [5,20%; 21,40%] p=0,0014
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	20/80 (25,0%)	17/90 (18,9%)	1,43 [0,69; 2,97] p=0,3364	1,32 [0,75; 2,35] p=0,3369	6,10% [-6,40%; 18,60%] p=0,3367
≥50 Jahre	137/456 (30,0%)	72/448 (16,1%)	2,24 [1,63; 3,10] p<0,0001	1,87 [1,45; 2,41] p<0,0001	14,00% [8,60%; 19,40%] p<0,0001
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	145/445 (32,6%)	86/453 (19,0%)	2,06 [1,52; 2,81] p<0,0001	1,72 [1,36; 2,17] p<0,0001	13,60% [7,90%; 19,30%] p<0,0001
HOVON	12/91 (13,2%)	3/85 (3,5%)	4,15 [1,13; 15,27] p=0,0322	3,74 [1,09; 12,78] p=0,0357	9,70% [1,70%; 17,60%] p=0,0177
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	13/38 (34,2%)	6/41 (14,6%)	3,03 [1,01; 9,07] p=0,0470	2,34 [0,99; 5,53] p=0,0532	19,60% [1,00%; 38,10%] p=0,0387
60 bis <90 ml/min	54/169 (32,0%)	32/182 (17,6%)	2,20 [1,33; 3,63] p=0,0020	1,82 [1,24; 2,67] p=0,0023	14,40% [5,40%; 23,30%] p=0,0016
≥90 ml/min	90/329 (27,4%)	51/315 (16,2%)	1,95 [1,33; 2,87] p=0,0007	1,69 [1,24; 2,30] p=0,0008	11,20% [4,90%; 17,50%] p=0,0005
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	133/474 (28,1%)	82/497 (16,5%)	1,97 [1,45; 2,69] p<0,0001	1,70 [1,33; 2,17] p<0,0001	11,60% [6,40%; 16,80%] p<0,0001
beeinträchtigt	24/62 (38,7%)	7/41 (17,1%)	3,07 [1,17; 8,02] p=0,0222	2,27 [1,08; 4,77] p=0,0310	21,60% [4,90%; 38,40%] p=0,0112

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie, Subgruppe: Alle					
Alle	109/536 (20,3%)	73/538 (13,6%)	1,66 [1,20; 2,30] p=0,0030	1,51 [1,16; 1,97] p=0,0024	6,90% [2,50%; 11,30%] p=0,0023
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	70/313 (22,4%)	42/317 (13,2%)	1,89 [1,24; 2,87] p=0,0030	1,69 [1,19; 2,39] p=0,0033	9,10% [3,20%; 15,10%] p=0,0026
weiblich	39/223 (17,5%)	31/221 (14,0%)	1,30 [0,78; 2,17] p=0,3178	1,25 [0,81; 1,92] p=0,3185	3,50% [-3,30%; 10,20%] p=0,3162
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	10/80 (12,5%)	12/90 (13,3%)	0,93 [0,38; 2,28] p=0,8717	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8717	-0,80% [-10,90%; 9,30%] p=0,8714
≥50 Jahre	99/456 (21,7%)	61/448 (13,6%)	1,76 [1,24; 2,50] p=0,0016	1,59 [1,19; 2,13] p=0,0017	8,10% [3,20%; 13,00%] p=0,0013
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	98/445 (22,0%)	64/453 (14,1%)	1,72 [1,21; 2,43] p=0,0023	1,56 [1,17; 2,08] p=0,0024	7,90% [2,90%; 12,90%] p=0,0020
HOVON	11/91 (12,1%)	9/85 (10,6%)	1,16 [0,46; 2,96] p=0,7542	1,14 [0,50; 2,62] p=0,7544	1,50% [-7,90%; 10,90%] p=0,7535
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	10/38 (26,3%)	6/41 (14,6%)	2,08 [0,68; 6,43] p=0,2020	1,80 [0,72; 4,47] p=0,2067	11,70% [-6,00%; 29,40%] p=0,1957
60 bis <90 ml/min	36/169 (21,3%)	25/182 (13,7%)	1,70 [0,97; 2,98] p=0,0634	1,55 [0,97; 2,47] p=0,0646	7,60% [-0,40%; 15,50%] p=0,0620

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥90 ml/min	63/329 (19,1%)	42/315 (13,3%)	1,54 [1,01; 2,35] p=0,0469	1,44 [1,00; 2,06] p=0,0479	5,80% [0,10%; 11,50%] p=0,0445
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	93/474 (19,6%)	69/497 (13,9%)	1,51 [1,08; 2,13] p=0,0170	1,41 [1,06; 1,88] p=0,0173	5,70% [1,00%; 10,40%] p=0,0166
beeinträchtigt	16/62 (25,8%)	4/41 (9,8%)	3,22 [0,99; 10,45] p=0,0519	2,65 [0,95; 7,35] p=0,0622	16,10% [1,90%; 30,20%] p=0,0265
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Lymphopenie					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie, Subgruppe: Alle					
Alle	99/536 (18,5%)	67/538 (12,5%)	1,63 [1,16; 2,29] p=0,0059	1,50 [1,13; 2,00] p=0,0047	6,20% [1,90%; 10,50%] p=0,0044
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	54/313 (17,3%)	44/317 (13,9%)	1,29 [0,84; 1,99] p=0,2437	1,24 [0,86; 1,79] p=0,2443	3,40% [-2,30%; 9,00%] p=0,2427
weiblich	45/223 (20,2%)	23/221 (10,4%)	2,18 [1,27; 3,74] p=0,0049	1,94 [1,22; 3,09] p=0,0054	9,80% [3,10%; 16,40%] p=0,0039
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	10/80 (12,5%)	10/90 (11,1%)	1,14 [0,45; 2,91] p=0,7792	1,13 [0,49; 2,56] p=0,7791	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7797
≥50 Jahre	89/456 (19,5%)	57/448 (12,7%)	1,66 [1,16; 2,39] p=0,0058	1,53 [1,13; 2,08] p=0,0061	6,80% [2,00%; 11,60%] p=0,0052
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	94/445 (21,1%)	64/453 (14,1%)	1,63 [1,15; 2,31] p=0,0062	1,50 [1,12; 2,00] p=0,0065	7,00% [2,00%; 12,00%] p=0,0058

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON	5/91 (5,5%)	3/85 (3,5%)	1,59 [0,37; 6,86] p=0,5349	1,56 [0,38; 6,32] p=0,5356	2,00% [-4,10%; 8,10%] p=0,5283
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	8/38 (21,1%)	5/41 (12,2%)	1,92 [0,57; 6,49] p=0,2938	1,73 [0,62; 4,82] p=0,2972	8,90% [-7,50%; 25,20%] p=0,2892
60 bis <90 ml/min	33/169 (19,5%)	22/182 (12,1%)	1,76 [0,98; 3,17] p=0,0574	1,61 [0,98; 2,66] p=0,0587	7,40% [-0,20%; 15,10%] p=0,0559
≥90 ml/min	58/329 (17,6%)	40/315 (12,7%)	1,47 [0,95; 2,28] p=0,0828	1,39 [0,96; 2,01] p=0,0839	4,90% [-0,60%; 10,50%] p=0,0800
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	86/474 (18,1%)	62/497 (12,5%)	1,55 [1,09; 2,22] p=0,0145	1,45 [1,08; 1,97] p=0,0148	5,70% [1,10%; 10,20%] p=0,0141
beeinträchtigt	13/62 (21,0%)	5/41 (12,2%)	1,91 [0,63; 5,84] p=0,2563	1,72 [0,66; 4,46] p=0,2650	8,80% [-5,50%; 23,00%] p=0,2275
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit, Subgruppe: Alle					
Alle	162/536 (30,2%)	130/538 (24,2%)	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0347	1,24 [1,02; 1,51] p=0,0294	5,90% [0,60%; 11,20%] p=0,0292
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	78/313 (24,9%)	56/317 (17,7%)	1,55 [1,05; 2,27] p=0,0267	1,41 [1,04; 1,92] p=0,0274	7,30% [0,90%; 13,60%] p=0,0256
weiblich	84/223 (37,7%)	74/221 (33,5%)	1,20 [0,81; 1,77] p=0,3574	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3580	4,20% [-4,70%; 13,10%] p=0,3567
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit, Subgruppe: Alter					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<50 Jahre	25/80 (31,3%)	14/90 (15,6%)	2,47 [1,18; 5,17] p=0,0168	2,01 [1,12; 3,59] p=0,0186	15,70% [3,10%; 28,30%] p=0,0148
≥50 Jahre	137/456 (30,0%)	116/448 (25,9%)	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1648	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1655	4,20% [-1,70%; 10,00%] p=0,1639
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	134/445 (30,1%)	97/453 (21,4%)	1,58 [1,17; 2,14] p=0,0030	1,41 [1,12; 1,76] p=0,0031	8,70% [3,00%; 14,40%] p=0,0028
HOVON	28/91 (30,8%)	33/85 (38,8%)	0,70 [0,38; 1,31] p=0,2627	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2636	-8,10% [-22,10%; 6,00%] p=0,2610
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	13/38 (34,2%)	13/41 (31,7%)	1,12 [0,44; 2,87] p=0,8130	1,08 [0,57; 2,02] p=0,8130	2,50% [-18,20%; 23,20%] p=0,8131
60 bis <90 ml/min	57/169 (33,7%)	46/182 (25,3%)	1,50 [0,95; 2,39] p=0,0831	1,33 [0,96; 1,85] p=0,0840	8,50% [-1,10%; 18,00%] p=0,0819
≥90 ml/min	92/329 (28,0%)	71/315 (22,5%)	1,33 [0,93; 1,91] p=0,1141	1,24 [0,95; 1,62] p=0,1152	5,40% [-1,30%; 12,10%] p=0,1123
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Übelkeit, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	142/474 (30,0%)	115/497 (23,1%)	1,42 [1,07; 1,89] p=0,0163	1,29 [1,05; 1,60] p=0,0166	6,80% [1,30%; 12,40%] p=0,0159
beeinträchtigt	20/62 (32,3%)	15/41 (36,6%)	0,82 [0,36; 1,89] p=0,6501	0,88 [0,51; 1,51] p=0,6483	-4,30% [-23,10%; 14,50%] p=0,6516
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen, Subgruppe: Alle					
Alle	87/536 (16,2%)	52/538 (9,7%)	1,79 [1,25; 2,58] p=0,0018	1,68 [1,21; 2,32] p=0,0014	6,60% [2,50%; 10,60%] p=0,0014

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	43/313 (13,7%)	22/317 (6,9%)	2,14 [1,25; 3,66] p=0,0059	1,98 [1,21; 3,23] p=0,0062	6,80% [2,10%; 11,50%] p=0,0048
weiblich	44/223 (19,7%)	30/221 (13,6%)	1,56 [0,94; 2,60] p=0,0833	1,45 [0,95; 2,22] p=0,0847	6,20% [-0,70%; 13,10%] p=0,0805
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	18/80 (22,5%)	9/90 (10,0%)	2,61 [1,10; 6,21] p=0,0297	2,25 [1,07; 4,72] p=0,0320	12,50% [1,40%; 23,60%] p=0,0266
≥50 Jahre	69/456 (15,1%)	43/448 (9,6%)	1,68 [1,12; 2,52] p=0,0122	1,58 [1,10; 2,25] p=0,0126	5,50% [1,30%; 9,80%] p=0,0111
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	76/445 (17,1%)	42/453 (9,3%)	2,02 [1,35; 3,01] p=0,0006	1,84 [1,29; 2,62] p=0,0007	7,80% [3,40%; 12,20%] p=0,0005
HOVON	11/91 (12,1%)	10/85 (11,8%)	1,03 [0,41; 2,57] p=0,9473	1,03 [0,46; 2,29] p=0,9473	0,30% [-9,30%; 9,90%] p=0,9473
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	6/41 (14,6%)	0,69 [0,18; 2,65] p=0,5848	0,72 [0,22; 2,35] p=0,5860	-4,10% [-18,70%; 10,50%] p=0,5805
60 bis <90 ml/min	34/169 (20,1%)	16/182 (8,8%)	2,61 [1,38; 4,94] p=0,0031	2,29 [1,31; 3,99] p=0,0035	11,30% [4,00%; 18,60%] p=0,0024
≥90 ml/min	49/329 (14,9%)	30/315 (9,5%)	1,66 [1,02; 2,70] p=0,0393	1,56 [1,02; 2,40] p=0,0403	5,40% [0,30%; 10,40%] p=0,0364
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	76/474 (16,0%)	43/497 (8,7%)	2,02 [1,35; 3,00] p=0,0005	1,85 [1,30; 2,64] p=0,0006	7,40% [3,30%; 11,50%] p=0,0005

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
beeinträchtigt	11/62 (17,7%)	9/41 (22,0%)	0,77 [0,29; 2,06] p=0,5976	0,81 [0,37; 1,78] p=0,5963	-4,20% [-20,10%; 11,60%] p=0,6025
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost, Subgruppe: Alle					
Alle	47/536 (8,8%)	22/538 (4,1%)	2,24 [1,33; 3,78] p=0,0026	2,13 [1,31; 3,47] p=0,0019	4,70% [1,70%; 7,60%] p=0,0018
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	35/313 (11,2%)	8/317 (2,5%)	4,86 [2,22; 10,66] p<0,0001	4,43 [2,09; 9,40] p=0,0001	8,70% [4,80%; 12,60%] p<0,0001
weiblich	12/223 (5,4%)	14/221 (6,3%)	0,84 [0,38; 1,86] p=0,6690	0,85 [0,40; 1,79] p=0,6691	-1,00% [-5,30%; 3,40%] p=0,6687
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	6/80 (7,5%)	1/90 (1,1%)	7,22 [0,85; 61,29] p=0,0702	6,75 [0,83; 54,87] p=0,0741	6,40% [0,20%; 12,60%] p=0,0422
≥50 Jahre	41/456 (9,0%)	21/448 (4,7%)	2,01 [1,17; 3,46] p=0,0118	1,92 [1,15; 3,19] p=0,0122	4,30% [1,00%; 7,60%] p=0,0100
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	38/445 (8,5%)	18/453 (4,0%)	2,26 [1,27; 4,02] p=0,0057	2,15 [1,25; 3,71] p=0,0060	4,60% [1,40%; 7,70%] p=0,0046
HOVON	9/91 (9,9%)	4/85 (4,7%)	2,22 [0,66; 7,51] p=0,1984	2,10 [0,67; 6,57] p=0,2017	5,20% [-2,40%; 12,80%] p=0,1817
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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	1/38 (2,6%)	2/41 (4,9%)	0,53 [0,05; 6,06] p=0,6072	0,54 [0,05; 5,71] p=0,6082	-2,20% [-10,60%; 6,10%] p=0,5971
60 bis <90 ml/min	17/169 (10,1%)	7/182 (3,8%)	2,80 [1,13; 6,92] p=0,0262	2,62 [1,11; 6,15] p=0,0275	6,20% [0,90%; 11,50%] p=0,0222
≥90 ml/min	29/329 (8,8%)	13/315 (4,1%)	2,25 [1,15; 4,40] p=0,0185	2,14 [1,13; 4,03] p=0,0193	4,70% [0,90%; 8,50%] p=0,0148
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schüttelfrost, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	43/474 (9,1%)	21/497 (4,2%)	2,26 [1,32; 3,87] p=0,0029	2,15 [1,29; 3,56] p=0,0031	4,80% [1,70%; 8,00%] p=0,0024
beeinträchtigt	4/62 (6,5%)	1/41 (2,4%)	2,76 [0,30; 25,60] p=0,3721	2,65 [0,31; 22,83] p=0,3764	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3087
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden, Subgruppe: Alle					
Alle	12/536 (2,2%)	1/538 (0,2%)	12,36 [1,60; 95,54] p=0,0032	12,08 [1,58; 92,50] p=0,0021	2,10% [0,80%; 3,40%] p=0,0020
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	5/313 (1,6%)	1/317 (0,3%)	5,13 [0,60; 44,16] p=0,1366	5,06 [0,59; 43,10] p=0,1376	1,30% [-0,20%; 2,80%] p=0,0983
weiblich	7/223 (3,1%)	0/221 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	0/80 (0,0%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre	12/456 (2,6%)	1/448 (0,2%)	12,08 [1,56; 93,30] p=0,0169	11,79 [1,54; 90,29] p=0,0175	2,40% [0,90%; 3,90%] p=0,0021
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	11/445 (2,5%)	1/453 (0,2%)	11,46 [1,47; 89,11] p=0,0198	11,20 [1,45; 86,37] p=0,0205	2,30% [0,70%; 3,80%] p=0,0034
HOVON	1/91 (1,1%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-18,80%; 25,50%] p=0,7661
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	10/474 (2,1%)	1/497 (0,2%)	10,69 [1,36; 83,83] p=0,0241	10,48 [1,35; 81,59] p=0,0248	1,90% [0,60%; 3,30%] p=0,0057
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [-26,00%; 36,90%] p=0,7333
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie, Subgruppe: Alle					
Alle	36/536 (6,7%)	19/538 (3,5%)	2,02 [1,14; 3,60] p=0,0215	1,93 [1,12; 3,32] p=0,0153	3,20% [0,60%; 5,90%] p=0,0148
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie, Subgruppe: Geschlecht					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
männlich	16/313 (5,1%)	11/317 (3,5%)	1,50 [0,68; 3,28] p=0,3120	1,47 [0,69; 3,12] p=0,3124	1,60 [-1,50%; 4,80%] p=0,3092
weiblich	20/223 (9,0%)	8/221 (3,6%)	2,62 [1,13; 6,09] p=0,0248	2,48 [1,11; 5,51] p=0,0260	5,30% [0,90%; 9,80%] p=0,0195
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	5/80 (6,3%)	3/90 (3,3%)	1,93 [0,45; 8,36] p=0,3776	1,88 [0,46; 7,60] p=0,3786	2,90% [-3,60%; 9,40%] p=0,3771
≥50 Jahre	31/456 (6,8%)	16/448 (3,6%)	1,97 [1,06; 3,65] p=0,0316	1,90 [1,06; 3,43] p=0,0322	3,20% [0,30%; 6,10%] p=0,0281
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	35/445 (7,9%)	18/453 (4,0%)	2,06 [1,15; 3,70] p=0,0151	1,98 [1,14; 3,44] p=0,0156	3,90% [0,80%; 7,00%] p=0,0133
HOVON	1/91 (1,1%)	1/85 (1,2%)	0,93 [0,06; 15,16] p=0,9613	0,93 [0,06; 14,70] p=0,9613	-0,10% [-3,20%; 3,10%] p=0,9613
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	1/41 (2,4%)	4,71 [0,50; 44,14] p=0,1751	4,32 [0,51; 36,92] p=0,1818	8,10% [-2,80%; 18,90%] p=0,1437
60 bis <90 ml/min	8/169 (4,7%)	7/182 (3,8%)	1,24 [0,44; 3,50] p=0,6817	1,23 [0,46; 3,32] p=0,6818	0,90% [-3,40%; 5,10%] p=0,6823
≥90 ml/min	24/329 (7,3%)	11/315 (3,5%)	2,17 [1,05; 4,52] p=0,0373	2,09 [1,04; 4,19] p=0,0382	3,80% [0,30%; 7,30%] p=0,0315
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Immunsystems – Hypogammaglobulinämie, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	32/474 (6,8%)	18/497 (3,6%)	1,93 [1,07; 3,48] p=0,0299	1,86 [1,06; 3,27] p=0,0303	3,10% [0,30%; 5,90%] p=0,0281

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
beeinträchtigt	4/62 (6,5%)	1/41 (2,4%)	2,76 [0,30; 25,60] p=0,3721	2,65 [0,31; 22,83] p=0,3764	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3087
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis, Subgruppe: Alle					
Alle	102/536 (19,0%)	66/538 (12,3%)	1,73 [1,23; 2,44] p=0,0019	1,57 [1,19; 2,09] p=0,0015	7,00% [2,70%; 11,30%] p=0,0014
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	52/313 (16,6%)	31/317 (9,8%)	1,84 [1,14; 2,96] p=0,0121	1,70 [1,12; 2,58] p=0,0126	6,80% [1,60%; 12,10%] p=0,0109
weiblich	50/223 (22,4%)	35/221 (15,8%)	1,54 [0,95; 2,48] p=0,0791	1,42 [0,96; 2,09] p=0,0805	6,60% [-0,70%; 13,90%] p=0,0767
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	17/80 (21,3%)	8/90 (8,9%)	2,77 [1,12; 6,82] p=0,0271	2,39 [1,09; 5,24] p=0,0294	12,40% [1,60%; 23,10%] p=0,0238
≥50 Jahre	85/456 (18,6%)	58/448 (12,9%)	1,54 [1,07; 2,21] p=0,0196	1,44 [1,06; 1,96] p=0,0201	5,70% [1,00%; 10,40%] p=0,0185
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	98/445 (22,0%)	65/453 (14,3%)	1,69 [1,19; 2,38] p=0,0030	1,53 [1,15; 2,04] p=0,0032	7,70% [2,60%; 12,70%] p=0,0028
HOVON	4/91 (4,4%)	1/85 (1,2%)	3,86 [0,42; 35,27] p=0,2312	3,74 [0,43; 32,77] p=0,2341	3,20% [-1,60%; 8,00%] p=0,1883
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	4/41 (9,8%)	1,09 [0,25; 4,70] p=0,9097	1,08 [0,29; 4,01] p=0,9097	0,80% [-12,60%; 14,10%] p=0,9098

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min	31/169 (18,3%)	18/182 (9,9%)	2,05 [1,10; 3,82] p=0,0243	1,85 [1,08; 3,19] p=0,0254	8,50% [1,20%; 15,70%] p=0,0227
≥90 ml/min	67/329 (20,4%)	44/315 (14,0%)	1,57 [1,04; 2,39] p=0,0326	1,46 [1,03; 2,06] p=0,0335	6,40% [0,60%; 12,20%] p=0,0305
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	92/474 (19,4%)	61/497 (12,3%)	1,72 [1,21; 2,45] p=0,0025	1,58 [1,17; 2,13] p=0,0026	7,10% [2,60%; 11,70%] p=0,0023
beeinträchtigt	10/62 (16,1%)	5/41 (12,2%)	1,39 [0,44; 4,39] p=0,5807	1,32 [0,49; 3,59] p=0,5831	3,90% [-9,60%; 17,50%] p=0,5699
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis, Subgruppe: Alle					
Alle	34/536 (6,3%)	19/538 (3,5%)	1,88 [1,06; 3,35] p=0,0404	1,82 [1,05; 3,15] p=0,0291	2,90% [0,30%; 5,50%] p=0,0292
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	19/313 (6,1%)	6/317 (1,9%)	3,35 [1,32; 8,50] p=0,0110	3,21 [1,30; 7,92] p=0,0116	4,20% [1,10%; 7,20%] p=0,0071
weiblich	15/223 (6,7%)	13/221 (5,9%)	1,15 [0,54; 2,48] p=0,7147	1,14 [0,56; 2,35] p=0,7147	0,80% [-3,70%; 5,40%] p=0,7144
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	9/80 (11,3%)	3/90 (3,3%)	3,67 [0,96; 14,09] p=0,0576	3,38 [0,95; 12,04] p=0,0608	7,90% [0,10%; 15,80%] p=0,0482
≥50 Jahre	25/456 (5,5%)	16/448 (3,6%)	1,57 [0,82; 2,98] p=0,1705	1,53 [0,83; 2,84] p=0,1711	1,90% [-0,80%; 4,60%] p=0,1662
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
IFM	34/445 (7,6%)	19/453 (4,2%)	1,89 [1,06; 3,37] p=0,0308	1,82 [1,05; 3,15] p=0,0313	3,40% [0,40%; 6,50%] p=0,0284
HOVON	0/91 (0,0%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	2/38 (5,3%)	1/41 (2,4%)	2,22 [0,19; 25,55] p=0,5217	2,16 [0,20; 22,84] p=0,5229	2,80% [-5,70%; 11,40%] p=0,5162
60 bis <90 ml/min	11/169 (6,5%)	8/182 (4,4%)	1,51 [0,59; 3,86] p=0,3849	1,48 [0,61; 3,59] p=0,3853	2,10% [-2,70%; 6,90%] p=0,3847
≥90 ml/min	21/329 (6,4%)	10/315 (3,2%)	2,08 [0,96; 4,49] p=0,0622	2,01 [0,96; 4,20] p=0,0633	3,20% [-0,10%; 6,50%] p=0,0548
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	31/474 (6,5%)	16/497 (3,2%)	2,10 [1,14; 3,90] p=0,0182	2,03 [1,13; 3,67] p=0,0186	3,30% [0,60%; 6,00%] p=0,0164
beeinträchtigt	3/62 (4,8%)	3/41 (7,3%)	0,64 [0,12; 3,36] p=0,6016	0,66 [0,14; 3,12] p=0,6012	-2,50% [-12,10%; 7,10%] p=0,6127
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege, Subgruppe: Alle					
Alle	33/536 (6,2%)	18/538 (3,3%)	1,88 [1,02; 3,44] p=0,0559	1,76 [1,02; 3,04] p=0,0405	2,60% [0,10%; 5,00%] p=0,0389
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	16/313 (5,1%)	12/317 (3,8%)	1,37 [0,64; 2,94] p=0,4210	1,35 [0,65; 2,81] p=0,4212	1,30% [-1,90%; 4,50%] p=0,4194
weiblich	17/223 (7,6%)	6/221 (2,7%)	2,96 [1,14; 7,65] p=0,0253	2,81 [1,13; 6,99] p=0,0265	4,90% [0,80%; 9,00%] p=0,0186

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	5/80 (6,3%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,40% [-13,40%; 30,20%] p=0,4517
≥50 Jahre	28/456 (6,1%)	18/448 (4,0%)	1,56 [0,85; 2,87] p=0,1494	1,53 [0,86; 2,72] p=0,1501	2,10% [-0,70%; 5,00%] p=0,1454
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	14/445 (3,1%)	9/453 (2,0%)	1,60 [0,69; 3,74] p=0,2757	1,58 [0,69; 3,62] p=0,2761	1,20% [-0,90%; 3,20%] p=0,2722
HOVON	19/91 (20,9%)	9/85 (10,6%)	2,23 [0,95; 5,25] p=0,0666	1,97 [0,94; 4,12] p=0,0706	10,30% [-0,30%; 20,90%] p=0,0572
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	3/38 (7,9%)	1/41 (2,4%)	3,43 [0,34; 34,47] p=0,2955	3,24 [0,35; 29,79] p=0,2997	5,50% [-4,30%; 15,20%] p=0,2746
60 bis <90 ml/min	13/169 (7,7%)	4/182 (2,2%)	3,71 [1,19; 11,60] p=0,0244	3,50 [1,16; 10,52] p=0,0257	5,50% [0,90%; 10,00%] p=0,0179
≥90 ml/min	17/329 (5,2%)	13/315 (4,1%)	1,27 [0,60; 2,65] p=0,5321	1,25 [0,62; 2,54] p=0,5323	1,00% [-2,20%; 4,30%] p=0,5302
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	31/474 (6,5%)	17/497 (3,4%)	1,98 [1,08; 3,62] p=0,0275	1,91 [1,07; 3,41] p=0,0280	3,10% [0,40%; 5,90%] p=0,0256
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	1/41 (2,4%)	1,33 [0,12; 15,20] p=0,8168	1,32 [0,12; 14,12] p=0,8170	0,80% [-5,70%; 7,20%] p=0,8111
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis, Subgruppe: Alle					

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

	D-VTd	Vtd	D-VTd vs. Vtd		
	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
Alle	32/536 (6,0%)	16/538 (3,0%)	2,11 [1,14; 3,90] p=0,0219	2,03 [1,13; 3,65] p=0,0153	3,10% [0,60%; 5,50%] p=0,0151
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	24/313 (7,7%)	8/317 (2,5%)	3,21 [1,42; 7,25] p=0,0051	3,04 [1,39; 6,66] p=0,0055	5,10% [1,70%; 8,60%] p=0,0032
weiblich	8/223 (3,6%)	8/221 (3,6%)	0,99 [0,36; 2,69] p=0,9854	0,99 [0,38; 2,59] p=0,9854	0,00% [-3,50%; 3,40%] p=0,9854
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	8/80 (10,0%)	5/90 (5,6%)	1,89 [0,59; 6,03] p=0,2828	1,80 [0,61; 5,28] p=0,2843	4,40% [-3,70%; 12,50%] p=0,2822
≥50 Jahre	24/456 (5,3%)	11/448 (2,5%)	2,21 [1,07; 4,56] p=0,0326	2,14 [1,06; 4,32] p=0,0332	2,80% [0,30%; 5,30%] p=0,0278
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	32/445 (7,2%)	16/453 (3,5%)	2,12 [1,14; 3,91] p=0,0169	2,04 [1,13; 3,66] p=0,0173	3,70% [0,70%; 6,60%] p=0,0148
HOVON	0/91 (0,0%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	2/41 (4,9%)	2,29 [0,40; 13,31] p=0,3547	2,16 [0,42; 11,11] p=0,3577	5,60% [-6,10%; 17,40%] p=0,3472
60 bis <90 ml/min	7/169 (4,1%)	5/182 (2,7%)	1,53 [0,48; 4,91] p=0,4754	1,51 [0,49; 4,66] p=0,4757	1,40% [-2,40%; 5,20%] p=0,4753
≥90 ml/min	21/329 (6,4%)	9/315 (2,9%)	2,32 [1,04; 5,14] p=0,0386	2,23 [1,04; 4,80] p=0,0396	3,50% [0,30%; 6,70%] p=0,0318
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis, Subgruppe: Leberfunktion					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
normal	31/474 (6,5%)	16/497 (3,2%)	2,10 [1,14; 3,90] p=0,0182	2,03 [1,13; 3,67] p=0,0186	3,30% [0,60%; 6,00%] p=0,0164
beeinträchtigt	1/62 (1,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis, Subgruppe: Alle					
Alle	15/536 (2,8%)	5/538 (0,9%)	3,12 [1,13; 8,64] p=0,0346	3,06 [1,13; 8,28] p=0,0208	1,90% [0,30%; 3,50%] p=0,0210
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	7/313 (2,2%)	4/317 (1,3%)	1,79 [0,52; 6,18] p=0,3569	1,77 [0,52; 5,99] p=0,3573	1,00% [-1,10%; 3,00%] p=0,3509
weiblich	8/223 (3,6%)	1/221 (0,5%)	8,19 [1,01; 65,98] p=0,0484	7,93 [1,00; 62,86] p=0,0500	3,10% [0,50%; 5,70%] p=0,0180
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	3/80 (3,8%)	2/90 (2,2%)	1,71 [0,28; 10,53] p=0,5606	1,69 [0,29; 9,85] p=0,5609	1,50% [-3,60%; 6,70%] p=0,5616
≥50 Jahre	12/456 (2,6%)	3/448 (0,7%)	4,01 [1,12; 14,30] p=0,0324	3,93 [1,12; 13,83] p=0,0330	2,00% [0,30%; 3,60%] p=0,0199
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	14/445 (3,1%)	5/453 (1,1%)	2,91 [1,04; 8,15] p=0,0420	2,85 [1,03; 7,85] p=0,0426	2,00% [0,20%; 3,90%] p=0,0338
HOVON	1/91 (1,1%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-18,80%; 25,50%] p=0,7661
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	0/38 (0,0%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min	1/169 (0,6%)	2/182 (1,1%)	0,54 [0,05; 5,96] p=0,6117	0,54 [0,05; 5,88] p=0,6119	-0,50% [-2,40%; 1,40%] p=0,6019
≥90 ml/min	14/329 (4,3%)	3/315 (1,0%)	4,62 [1,31; 16,24] p=0,0170	4,47 [1,30; 15,40] p=0,0177	3,30% [0,90%; 5,70%] p=0,0077
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	14/474 (3,0%)	5/497 (1,0%)	2,99 [1,07; 8,38] p=0,0367	2,94 [1,07; 8,09] p=0,0372	1,90% [0,20%; 3,70%] p=0,0300
beeinträchtigt	1/62 (1,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie, Subgruppe: Alle					
Alle	12/536 (2,2%)	3/538 (0,6%)	4,04 [1,13; 14,45] p=0,0358	3,98 [1,12; 14,11] p=0,0205	1,70% [0,30%; 3,10%] p=0,0198
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	0/80 (0,0%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	12/456 (2,6%)	3/448 (0,7%)	4,01 [1,12; 14,30] p=0,0324	3,93 [1,12; 13,83] p=0,0330	2,00% [0,30%; 3,60%] p=0,0199
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	8/445 (1,8%)	3/453 (0,7%)	2,75 [0,72; 10,42] p=0,1376	2,71 [0,72; 10,17] p=0,1383	1,10% [-0,30%; 2,60%] p=0,1230

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON	4/91 (4,4%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Hyperästhesie, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	10/474 (2,1%)	3/497 (0,6%)	3,55 [0,97; 12,97] p=0,0555	3,50 [0,97; 12,62] p=0,0561	1,50% [0,00%; 3,00%] p=0,0435
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [-26,00%; 36,90%] p=0,7333
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten, Subgruppe: Alle					
Alle	90/536 (16,8%)	49/538 (9,1%)	2,00 [1,38; 2,90] p=0,0002	1,84 [1,33; 2,56] p=0,0002	7,70% [3,70%; 11,70%] p=0,0002
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	45/313 (14,4%)	31/317 (9,8%)	1,55 [0,95; 2,52] p=0,0781	1,47 [0,96; 2,26] p=0,0790	4,60% [-0,50%; 9,70%] p=0,0760
weiblich	45/223 (20,2%)	18/221 (8,1%)	2,85 [1,59; 5,11] p=0,0004	2,48 [1,48; 4,14] p=0,0005	12,00% [5,70%; 18,40%] p=0,0002
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	11/80 (13,8%)	11/90 (12,2%)	1,15 [0,47; 2,81] p=0,7672	1,13 [0,52; 2,45] p=0,7671	1,50% [-8,60%; 11,70%] p=0,7677

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre	79/456 (17,3%)	38/448 (8,5%)	2,26 [1,50; 3,41] p=0,0001	2,04 [1,42; 2,94] p=0,0001	8,80% [4,50%; 13,20%] p<0,0001
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	72/445 (16,2%)	43/453 (9,5%)	1,84 [1,23; 2,75] p=0,0030	1,71 [1,20; 2,43] p=0,0032	6,70% [2,30%; 11,00%] p=0,0026
HOVON	18/91 (19,8%)	6/85 (7,1%)	3,25 [1,22; 8,63] p=0,0182	2,80 [1,17; 6,72] p=0,0210	12,70% [2,90%; 22,60%] p=0,0112
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	6/38 (15,8%)	2/41 (4,9%)	3,66 [0,69; 19,36] p=0,1275	3,24 [0,69; 15,07] p=0,1345	10,90% [-2,40%; 24,20%] p=0,1088
60 bis <90 ml/min	28/169 (16,6%)	15/182 (8,2%)	2,21 [1,14; 4,30] p=0,0195	2,01 [1,11; 3,63] p=0,0206	8,30% [1,40%; 15,20%] p=0,0178
≥90 ml/min	56/329 (17,0%)	32/315 (10,2%)	1,81 [1,14; 2,89] p=0,0121	1,68 [1,12; 2,51] p=0,0127	6,90% [1,60%; 12,10%] p=0,0105
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	81/474 (17,1%)	44/497 (8,9%)	2,12 [1,44; 3,14] p=0,0002	1,93 [1,37; 2,73] p=0,0002	8,20% [4,00%; 12,40%] p=0,0001
beeinträchtigt	9/62 (14,5%)	5/41 (12,2%)	1,22 [0,38; 3,95] p=0,7368	1,19 [0,43; 3,30] p=0,7377	2,30% [-11,00%; 15,60%] p=0,7326
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe, Subgruppe: Alle					
Alle	45/536 (8,4%)	25/538 (4,6%)	1,91 [1,15; 3,19] p=0,0161	1,81 [1,13; 2,89] p=0,0118	3,80% [0,80%; 6,70%] p=0,0115
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe, Subgruppe: Geschlecht					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
männlich	16/313 (5,1%)	20/317 (6,3%)	0,80 [0,41; 1,57] p=0,5181	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5183	-1,20% [-4,80%; 2,40%] p=0,5170
weiblich	29/223 (13,0%)	5/221 (2,3%)	6,46 [2,45; 17,01] p=0,0002	5,75 [2,27; 14,58] p=0,0002	10,70% [5,90%; 15,60%] p<0,0001
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0%)	4/90 (4,4%)	1,13 [0,27; 4,68] p=0,8645	1,13 [0,29; 4,35] p=0,8645	0,60% [-5,80%; 7,00%] p=0,8649
≥50 Jahre	41/456 (9,0%)	21/448 (4,7%)	2,01 [1,17; 3,46] p=0,0118	1,92 [1,15; 3,19] p=0,0122	4,30% [1,00%; 7,60%] p=0,0100
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	43/445 (9,7%)	25/453 (5,5%)	1,83 [1,10; 3,05] p=0,0204	1,75 [1,09; 2,82] p=0,0209	4,10% [0,70%; 7,60%] p=0,0188
HOVON	2/91 (2,2%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [-17,60%; 26,50%] p=0,6914
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	5/38 (13,2%)	2/41 (4,9%)	2,95 [0,54; 16,24] p=0,2128	2,70 [0,56; 13,09] p=0,2182	8,30% [-4,30%; 20,90%] p=0,1981
60 bis <90 ml/min	18/169 (10,7%)	6/182 (3,3%)	3,50 [1,35; 9,03] p=0,0097	3,23 [1,31; 7,95] p=0,0106	7,40% [2,00%; 12,70%] p=0,0068
≥90 ml/min	22/329 (6,7%)	17/315 (5,4%)	1,26 [0,65; 2,41] p=0,4934	1,24 [0,67; 2,29] p=0,4937	1,30% [-2,40%; 5,00%] p=0,4915
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Rhinorrhoe, Subgruppe: Leberfunktion					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
normal	42/474 (8,9%)	22/497 (4,4%)	2,10 [1,23; 3,57] p=0,0063	2,00 [1,21; 3,30] p=0,0065	4,40% [1,30%; 7,60%] p=0,0055
beeinträchtigt	3/62 (4,8%)	3/41 (7,3%)	0,64 [0,12; 3,36] p=0,6016	0,66 [0,14; 3,12] p=0,6012	-2,50% [-12,10%; 7,10%] p=0,6127
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem, Subgruppe: Alle					
Alle	18/536 (3,4%)	7/538 (1,3%)	2,69 [1,11; 6,52] p=0,0361	2,60 [1,11; 6,13] p=0,0228	2,10% [0,30%; 3,90%] p=0,0229
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	11/313 (3,5%)	4/317 (1,3%)	2,85 [0,90; 9,05] p=0,0756	2,79 [0,90; 8,65] p=0,0766	2,30% [-0,10%; 4,60%] p=0,0638
weiblich	7/223 (3,1%)	3/221 (1,4%)	2,35 [0,60; 9,23] p=0,2189	2,31 [0,61; 8,83] p=0,2200	1,80% [-1,00%; 4,50%] p=0,2043
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0%)	3/90 (3,3%)	1,53 [0,33; 7,04] p=0,5876	1,50 [0,35; 6,50] p=0,5878	1,70% [-4,40%; 7,70%] p=0,5890
≥50 Jahre	14/456 (3,1%)	4/448 (0,9%)	3,52 [1,15; 10,76] p=0,0277	3,44 [1,14; 10,37] p=0,0283	2,20% [0,40%; 4,00%] p=0,0182
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	18/445 (4,0%)	5/453 (1,1%)	3,78 [1,39; 10,26] p=0,0092	3,67 [1,37; 9,79] p=0,0095	2,90% [0,90%; 5,00%] p=0,0053
HOVON	0/91 (0,0%)	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,60% [-26,10%; 16,80%] p=0,6726
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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	2/38 (5,3%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [-24,70%; 39,50%] p=0,6506
60 bis <90 ml/min	4/169 (2,4%)	2/182 (1,1%)	2,18 [0,39; 12,07] p=0,3713	2,15 [0,40; 11,61] p=0,3720	1,30% [-1,50%; 4,00%] p=0,3657
≥90 ml/min	12/329 (3,6%)	5/315 (1,6%)	2,35 [0,82; 6,74] p=0,1130	2,30 [0,82; 6,45] p=0,1140	2,10% [-0,40%; 4,50%] p=0,0995
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Ekzem, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	16/474 (3,4%)	7/497 (1,4%)	2,44 [1,00; 6,00] p=0,0508	2,40 [0,99; 5,77] p=0,0514	2,00% [0,00%; 3,90%] p=0,0455
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Gefäßerkrankungen – Hypertonie					
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Gefäßerkrankungen – Hypertonie, Subgruppe: Alle					
dAlle	51/536 (9,5%)	29/538 (5,4%)	1,85 [1,16; 2,96] p=0,0113	1,77 [1,15; 2,74] p=0,0084	4,20% [1,10%; 7,40%] p=0,0090
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Gefäßerkrankungen – Hypertonie, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	32/313 (10,2%)	14/317 (4,4%)	2,46 [1,29; 4,71] p=0,0064	2,31 [1,26; 4,25] p=0,0068	5,80% [1,80%; 9,90%] p=0,0049
weiblich	19/223 (8,5%)	15/221 (6,8%)	1,28 [0,63; 2,59] p=0,4932	1,25 [0,66; 2,41] p=0,4935	1,70% [-3,20%; 6,70%] p=0,4919
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Gefäßerkrankungen – Hypertonie, Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0%)	5/90 (5,6%)	0,90 [0,23; 3,45] p=0,8718	0,90 [0,25; 3,24] p=0,8718	-0,60% [-7,30%; 6,20%] p=0,8713
≥50 Jahre	47/456 (10,3%)	24/448 (5,4%)	2,03 [1,22; 3,38] p=0,0065	1,92 [1,20; 3,09] p=0,0068	4,90% [1,50%; 8,40%] p=0,0054

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Gefäßerkrankungen – Hypertonie, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	46/445 (10,3%)	21/453 (4,6%)	2,37 [1,39; 4,04] p=0,0015	2,23 [1,35; 3,67] p=0,0016	5,70% [2,30%; 9,10%] p=0,0011
HOVON	5/91 (5,5%)	8/85 (9,4%)	0,56 [0,18; 1,78] p=0,3262	0,58 [0,20; 1,72] p=0,3276	-3,90% [-11,70%; 3,90%] p=0,3234
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Gefäßerkrankungen – Hypertonie, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	2/41 (4,9%)	2,29 [0,40; 13,31] p=0,3547	2,16 [0,42; 11,11] p=0,3577	5,60% [-6,10%; 17,40%] p=0,3472
60 bis <90 ml/min	17/169 (10,1%)	11/182 (6,0%)	1,74 [0,79; 3,83] p=0,1696	1,66 [0,80; 3,45] p=0,1708	4,00% [-1,70%; 9,70%] p=0,1678
≥90 ml/min	30/329 (9,1%)	16/315 (5,1%)	1,88 [1,00; 3,51] p=0,0496	1,79 [1,00; 3,23] p=0,0506	4,00% [0,10%; 8,00%] p=0,0447
Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Gefäßerkrankungen – Hypertonie, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	44/474 (9,3%)	26/497 (5,2%)	1,85 [1,12; 3,06] p=0,0160	1,77 [1,11; 2,83] p=0,0164	4,10% [0,80%; 7,30%] p=0,0150
beeinträchtigt	7/62 (11,3%)	3/41 (7,3%)	1,61 [0,39; 6,63] p=0,5081	1,54 [0,42; 5,63] p=0,5111	4,00% [-7,20%; 15,20%] p=0,4871

Anhang 4-I Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Signifikante PT (MedDRA), Studie CASSIOPEIA*

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie – Subgruppe: Alle					
Alle	148/536 (27,6%)	79/538 (14,7%)	2,30 [1,69; 3,13] p<0,0001	1,91 [1,50; 2,44] p<0,0001	13,20% [8,40%; 18,00%] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie – Subgruppe: Geschlecht					
männlich	79/313 (25,2%)	36/317 (11,4%)	2,63 [1,71; 4,05] p<0,0001	2,22 [1,55; 3,19] p<0,0001	13,90% [7,90%; 19,80%] p<0,0001
weiblich	69/223 (30,9%)	43/221 (19,5%)	1,85 [1,20; 2,87] p=0,0057	1,59 [1,14; 2,22] p=0,0062	11,50% [3,50%; 19,50%] p=0,0049
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie – Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	18/80 (22,5%)	13/90 (14,4%)	1,72 [0,78; 3,78] p=0,1775	1,56 [0,82; 2,97] p=0,1792	8,10% [-3,60%; 19,70%] p=0,1765
≥50 Jahre	130/456 (28,5%)	66/448 (14,7%)	2,31 [1,66; 3,21] p<0,0001	1,94 [1,48; 2,52] p<0,0001	13,80% [8,50%; 19,10%] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie – Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	137/445 (30,8%)	77/453 (17,0%)	2,17 [1,58; 2,98] p<0,0001	1,81 [1,42; 2,32] p<0,0001	13,80% [8,30%; 19,30%] p<0,0001
HOVON	11/91 (12,1%)	2/85 (2,4%)	5,71 [1,23; 26,55] p=0,0264	5,14 [1,17; 22,51] p=0,0299	9,70% [2,30%; 17,20%] p=0,0103
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie – Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	11/38 (28,9%)	6/41 (14,6%)	2,38 [0,78; 7,24] p=0,1278	1,98 [0,81; 4,82] p=0,1337	14,30% [-3,70%; 32,30%] p=0,1197

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min	49/169 (29,0%)	30/182 (16,5%)	2,07 [1,24; 3,46] p=0,0055	1,76 [1,18; 2,63] p=0,0061	12,50% [3,80%; 21,20%] p=0,0049
≥90 ml/min	88/329 (26,7%)	43/315 (13,7%)	2,31 [1,54; 3,46] p<0,0001	1,96 [1,41; 2,73] p<0,0001	13,10% [7,00%; 19,20%] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Neutropenie – Subgruppe: Leberfunktion					
normal	128/474 (27,0%)	72/497 (14,5%)	2,18 [1,58; 3,01] p<0,0001	1,86 [1,44; 2,42] p<0,0001	12,50% [7,50%; 17,60%] p<0,0001
beeinträchtigt	20/62 (32,3%)	7/41 (17,1%)	2,31 [0,88; 6,12] p=0,0910	1,89 [0,88; 4,06] p=0,1031	15,20% [-1,20%; 31,60%] p=0,0691
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Thrombozytopenie					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie – Subgruppe: Alle					
Alle	59/536 (11,0%)	40/538 (7,4%)	1,58 [1,04; 2,42] p=0,0410	1,51 [1,03; 2,20] p=0,0320	3,80% [0,30%; 7,20%] p=0,0322
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie – Subgruppe: Geschlecht					
männlich	38/313 (12,1%)	21/317 (6,6%)	1,95 [1,11; 3,40] p=0,0191	1,83 [1,10; 3,05] p=0,0198	5,50% [1,00%; 10,10%] p=0,0172
weiblich	21/223 (9,4%)	19/221 (8,6%)	1,10 [0,58; 2,12] p=0,7630	1,09 [0,61; 1,98] p=0,7630	0,80% [-4,50%; 6,10%] p=0,7629
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie – Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0%)	9/90 (10,0%)	0,47 [0,14; 1,60] p=0,2295	0,50 [0,16; 1,56] p=0,2328	-5,00% [-12,80%; 2,80%] p=0,2104

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre	55/456 (12,1%)	31/448 (6,9%)	1,84 [1,16; 2,93] p=0,0092	1,74 [1,15; 2,65] p=0,0096	5,10% [1,30%; 8,90%] p=0,0080
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie – Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	54/445 (12,1%)	35/453 (7,7%)	1,65 [1,05; 2,58] p=0,0283	1,57 [1,05; 2,35] p=0,0288	4,40% [0,50%; 8,30%] p=0,0269
HOVON	5/91 (5,5%)	5/85 (5,9%)	0,93 [0,26; 3,33] p=0,9116	0,93 [0,28; 3,11] p=0,9116	-0,40% [-7,20%; 6,50%] p=0,9117
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie – Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	7/38 (18,4%)	6/41 (14,6%)	1,32 [0,40; 4,34] p=0,6507	1,26 [0,46; 3,41] p=0,6510	3,80% [-12,60%; 20,20%] p=0,6509
60 bis <90 ml/min	17/169 (10,1%)	12/182 (6,6%)	1,58 [0,73; 3,42] p=0,2418	1,53 [0,75; 3,10] p=0,2427	3,50% [-2,30%; 9,30%] p=0,2410
≥90 ml/min	35/329 (10,6%)	22/315 (7,0%)	1,58 [0,91; 2,77] p=0,1050	1,52 [0,91; 2,54] p=0,1061	3,70% [-0,70%; 8,00%] p=0,1006
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie – Subgruppe: Leberfunktion					
normal	49/474 (10,3%)	37/497 (7,4%)	1,43 [0,92; 2,24] p=0,1142	1,39 [0,92; 2,09] p=0,1147	2,90% [-0,70%; 6,50%] p=0,1135
beeinträchtigt	10/62 (16,1%)	3/41 (7,3%)	2,44 [0,63; 9,46] p=0,1983	2,20 [0,65; 7,53] p=0,2073	8,80% [-3,30%; 21,00%] p=0,1548
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie – Subgruppe: Alle					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Alle	91/536 (17,0%)	52/538 (9,7%)	1,95 [1,35; 2,81] p=0,0004	1,78 [1,29; 2,44] p=0,0003	7,50% [3,40%; 11,50%] p=0,0003
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie – Subgruppe: Geschlecht					
männlich	49/313 (15,7%)	32/317 (10,1%)	1,65 [1,03; 2,66] p=0,0384	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0393	5,60% [0,30%; 10,80%] p=0,0367
weiblich	42/223 (18,8%)	20/221 (9,0%)	2,33 [1,32; 4,12] p=0,0035	2,08 [1,26; 3,43] p=0,0040	9,80% [3,40%; 16,20%] p=0,0026
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie – Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	10/80 (12,5%)	7/90 (7,8%)	1,69 [0,61; 4,68] p=0,3097	1,61 [0,64; 4,02] p=0,3109	4,70% [-4,40%; 13,80%] p=0,3101
≥50 Jahre	81/456 (17,8%)	45/448 (10,0%)	1,93 [1,31; 2,86] p=0,0009	1,77 [1,26; 2,48] p=0,0010	7,70% [3,20%; 12,20%] p=0,0007
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie – Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	86/445 (19,3%)	49/453 (10,8%)	1,98 [1,35; 2,88] p=0,0004	1,79 [1,29; 2,47] p=0,0005	8,50% [3,90%; 13,20%] p=0,0003
HOVON	5/91 (5,5%)	3/85 (3,5%)	1,59 [0,37; 6,86] p=0,5349	1,56 [0,38; 6,32] p=0,5356	2,00% [-4,10%; 8,10%] p=0,5283
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie – Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	7/38 (18,4%)	3/41 (7,3%)	2,86 [0,68; 11,99] p=0,1507	2,52 [0,70; 9,04] p=0,1569	11,10% [-3,60%; 25,80%] p=0,1382
60 bis <90 ml/min	30/169 (17,8%)	17/182 (9,3%)	2,10 [1,11; 3,96] p=0,0228	1,90 [1,09; 3,32] p=0,0238	8,40% [1,30%; 15,60%] p=0,0211

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥90 ml/min	54/329 (16,4%)	32/315 (10,2%)	1,74 [1,09; 2,77] p=0,0207	1,62 [1,07; 2,43] p=0,0215	6,30% [1,00%; 11,50%] p=0,0186
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Lymphopenie – Subgruppe: Leberfunktion					
normal	79/474 (16,7%)	47/497 (9,5%)	1,92 [1,30; 2,82] p=0,0010	1,76 [1,26; 2,47] p=0,0010	7,20% [3,00%; 11,40%] p=0,0008
beeinträchtigt	12/62 (19,4%)	5/41 (12,2%)	1,73 [0,56; 5,34] p=0,3418	1,59 [0,60; 4,17] p=0,3486	7,20% [-6,90%; 21,20%] p=0,3175
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Alle					
Alle	10/536 (1,9%)	22/538 (4,1%)	0,44 [0,21; 0,94] p=0,0443	0,45 [0,22; 0,94] p=0,0296	-2,30% [-4,30%; -0,20%] p=0,0292
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Geschlecht					
männlich	6/313 (1,9%)	15/317 (4,7%)	0,39 [0,15; 1,03] p=0,0569	0,41 [0,16; 1,03] p=0,0579	-2,80% [-5,60%; 0,00%] p=0,0478
weiblich	4/223 (1,8%)	7/221 (3,2%)	0,56 [0,16; 1,94] p=0,3581	0,57 [0,17; 1,91] p=0,3587	-1,40% [-4,30%; 1,50%] p=0,3519
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	0/80 (0,0%)	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	10/456 (2,2%)	20/448 (4,5%)	0,48 [0,22; 1,04] p=0,0618	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0625	-2,30% [-4,60%; 0,10%] p=0,0569

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	7/445 (1,6%)	17/453 (3,8%)	0,41 [0,17; 1,00] p=0,0496	0,42 [0,18; 1,00] p=0,0502	-2,20% [-4,30%; 0,10%] p=0,0417
HOVON	3/91 (3,3%)	5/85 (5,9%)	0,55 [0,13; 2,36] p=0,4168	0,56 [0,14; 2,27] p=0,4177	-2,60% [-8,80%; 3,60%] p=0,4139
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	0/38 (0,0%)	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-40,20%; 26,10%] p=0,6763
60 bis <90 ml/min	4/169 (2,4%)	6/182 (3,3%)	0,71 [0,20; 2,56] p=0,6025	0,72 [0,21; 2,50] p=0,6027	-0,90% [-4,40%; 2,50%] p=0,5985
≥90 ml/min	6/329 (1,8%)	14/315 (4,4%)	0,40 [0,15; 1,05] p=0,0634	0,41 [0,16; 1,05] p=0,0643	-2,60% [-5,30%; 0,10%] p=0,0568
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Leberfunktion					
normal	9/474 (1,9%)	22/497 (4,4%)	0,42 [0,19; 0,92] p=0,0296	0,43 [0,20; 0,92] p=0,0302	-2,50% [-4,70%; -0,30%] p=0,0234
beeinträchtigt	1/62 (1,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

Anhang 4-I Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Signifikante PT (MedDRA), Studie CASSIOPEIA*

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie					
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie - Subgruppe: Alle					
Alle	21/536 (3,9%)	8/538 (1,5%)	2,75 [1,21; 6,27] p=0,0194	2,67 [1,20; 5,97] p=0,0125	2,50% [0,50%; 4,40%] p=0,0124
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie – Subgruppe: Geschlecht					
männlich	13/313 (4,2%)	5/317 (1,6%)	2,70 [0,95; 7,68] p=0,0617	2,63 [0,95; 7,30] p=0,0627	2,60% [0,00%; 5,20%] p=0,0523
weiblich	8/223 (3,6%)	3/221 (1,4%)	2,70 [0,71; 10,33] p=0,1458	2,64 [0,71; 9,83] p=0,1471	2,20% [-0,60%; 5,10%] p=0,1289
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie – Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0%)	1/90 (1,1%)	4,68 [0,51; 42,81] p=0,1713	4,50 [0,51; 39,43] p=0,1744	3,90% [-1,40%; 9,10%] p=0,1461
≥50 Jahre	17/456 (3,7%)	7/448 (1,6%)	2,44 [1,00; 5,94] p=0,0495	2,39 [1,00; 5,70] p=0,0502	2,20% [0,10%; 4,20%] p=0,0417
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie – Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	20/445 (4,5%)	8/453 (1,8%)	2,62 [1,14; 6,01] p=0,0232	2,54 [1,13; 5,72] p=0,0237	2,70% [0,50%; 5,00%] p=0,0188
HOVON	1/91 (1,1%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-18,80%; 25,50%] p=0,7661
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie – Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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	1/38 (2,6%)	1/41 (2,4%)	1,08 [0,07; 17,91] p=0,9566	1,08 [0,07; 16,65] p=0,9566	0,20% [-6,70%; 7,10%] p=0,9566
60 bis <90 ml/min	8/169 (4,7%)	6/182 (3,3%)	1,46 [0,49; 4,29] p=0,4941	1,44 [0,51; 4,05] p=0,4944	1,40% [-2,70%; 5,60%] p=0,4943
≥90 ml/min	12/329 (3,6%)	1/315 (0,3%)	11,89 [1,54; 91,96] p=0,0177	11,49 [1,50; 87,84] p=0,0187	3,30% [1,20%; 5,40%] p=0,0021
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie – Subgruppe: Leberfunktion					
normal	19/474 (4,0%)	7/497 (1,4%)	2,92 [1,22; 7,02] p=0,0164	2,85 [1,21; 6,71] p=0,0168	2,60% [0,60%; 4,60%] p=0,0128
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	1/41 (2,4%)	1,33 [0,12; 15,20] p=0,8168	1,32 [0,12; 14,12] p=0,8170	0,80% [-5,70%; 7,20%] p=0,8111
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie					
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie - Subgruppe: Alle					
Alle	12/536 (2,2%)	4/538 (0,7%)	3,06 [0,98; 9,50] p=0,0725	3,02 [0,98; 9,31] p=0,0426	1,50% [0,10%; 3,00%] p=0,0424
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie – Subgruppe: Geschlecht					
männlich	6/313 (1,9%)	2/317 (0,6%)	3,08 [0,62; 15,37] p=0,1706	3,04 [0,62; 14,94] p=0,1714	1,30% [-0,50%; 3,00%] p=0,1501
weiblich	6/223 (2,7%)	2/221 (0,9%)	3,03 [0,60; 15,16] p=0,1778	2,97 [0,61; 14,57] p=0,1791	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1554
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie – Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	2/90 (2,2%)	0,56 [0,05; 6,26] p=0,6354	0,56 [0,05; 6,09] p=0,6358	-1,00% [-4,90%; 2,90%] p=0,6250

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre	11/456 (2,4%)	2/448 (0,4%)	5,51 [1,22; 25,01] p=0,0270	5,40 [1,20; 24,24] p=0,0276	2,00% [0,40%; 3,50%] p=0,0122
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie – Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	10/445 (2,2%)	4/453 (0,9%)	2,58 [0,80; 8,29] p=0,1114	2,54 [0,80; 8,05] p=0,1120	1,40% [-0,30%; 3,00%] p=0,0998
HOVON	2/91 (2,2%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie – Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	1/38 (2,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	1/169 (0,6%)	1/182 (0,5%)	1,08 [0,07; 17,36] p=0,9581	1,08 [0,07; 17,08] p=0,9581	0,00% [-1,50%; 1,60%] p=0,9581
≥90 ml/min	10/329 (3,0%)	3/315 (1,0%)	3,26 [0,89; 11,95] p=0,0747	3,19 [0,89; 11,49] p=0,0758	2,10% [-0,10%; 4,20%] p=0,0563
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie – Subgruppe: Leberfunktion					
normal	8/474 (1,7%)	4/497 (0,8%)	2,12 [0,63; 7,07] p=0,2236	2,10 [0,64; 6,92] p=0,2240	0,90% [-0,50%; 2,30%] p=0,2166
beeinträchtigt	4/62 (6,5%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [-23,10%; 40,20%] p=0,5957
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie					
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Alle					
Alle	8/536 (1,5%)	20/538 (3,7%)	0,40 [0,17; 0,90] p=0,0332	0,40 [0,18; 0,90] p=0,0215	-2,20% [-4,20%; -0,30%] p=0,0218

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Geschlecht					
männlich	5/313 (1,6%)	13/317 (4,1%)	0,38 [0,13; 1,08] p=0,0689	0,39 [0,14; 1,08] p=0,0699	-2,50% [-5,10%; 0,10%] p=0,0579
weiblich	3/223 (1,3%)	7/221 (3,2%)	0,42 [0,11; 1,63] p=0,2092	0,42 [0,11; 1,62] p=0,2103	-1,80% [-4,60%; 0,90%] p=0,1957
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	0/80 (0,0%)	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	8/456 (1,8%)	18/448 (4,0%)	0,43 [0,18; 0,99] p=0,0477	0,44 [0,19; 0,99] p=0,0483	-2,30% [-4,40%; -0,10%] p=0,0420
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	7/445 (1,6%)	15/453 (3,3%)	0,47 [0,19; 1,16] p=0,0995	0,47 [0,20; 1,15] p=0,1002	-1,70% [-3,80%; 0,30%] p=0,0905
HOVON	1/91 (1,1%)	5/85 (5,9%)	0,18 [0,02; 1,55] p=0,1184	0,19 [0,02; 1,57] p=0,1221	-4,80% [-10,20%; 0,70%] p=0,0849
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	0/38 (0,0%)	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-40,20%; 26,10%] p=0,6763
60 bis <90 ml/min	2/169 (1,2%)	5/182 (2,7%)	0,42 [0,08; 2,21] p=0,3090	0,43 [0,09; 2,19] p=0,3101	-1,60% [-4,40%; 1,30%] p=0,2873
≥90 ml/min	6/329 (1,8%)	13/315 (4,1%)	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0928	0,44 [0,17; 1,15] p=0,0937	-2,30% [-4,90%; 0,30%] p=0,0860

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Lungenembolie – Subgruppe: Leberfunktion					
normal	7/474 (1,5%)	20/497 (4,0%)	0,36 [0,15; 0,85] p=0,0205	0,37 [0,16; 0,86] p=0,0210	-2,50% [-4,60%; -0,50%] p=0,0144
beeinträchtigt	1/62 (1,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Anhang 4-I Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) – Signifikante PT (MedDRA), Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie					
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie, Subgruppe: Alle					
Alle	10/536 (1,9%)	23/538 (4,3%)	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0291	0,43 [0,21; 0,89] p=0,0193	-2,50% [-4,50%; -0,40%] p=0,0194
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	4/313 (1,3%)	16/317 (5,0%)	0,24 [0,08; 0,74] p=0,0124	0,25 [0,09; 0,75] p=0,0130	-3,80% [-6,50%; -1,10%] p=0,0065
weiblich	6/223 (2,7%)	7/221 (3,2%)	0,84 [0,28; 2,56] p=0,7660	0,85 [0,29; 2,49] p=0,7660	-0,50% [-3,60%; 2,70%] p=0,7658
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie, Subgruppe: Alter					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	6/90 (6,7%)	0,18 [0,02; 1,50] p=0,1129	0,19 [0,02; 1,52] p=0,1174	-5,40% [-11,10%; 0,30%] p=0,0625
≥50 Jahre	9/456 (2,0%)	17/448 (3,8%)	0,51 [0,23; 1,16] p=0,1074	0,52 [0,23; 1,16] p=0,1081	-1,80% [-4,00%; 0,40%] p=0,1019
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie, Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	7/445 (1,6%)	13/453 (2,9%)	0,54 [0,21; 1,37] p=0,1945	0,55 [0,22; 1,36] p=0,1951	-1,30% [-3,20%; 0,60%] p=0,1864
HOVON	3/91 (3,3%)	10/85 (11,8%)	0,26 [0,07; 0,96] p=0,0439	0,28 [0,08; 0,98] p=0,0471	-8,50% [-16,20%; - 0,70%] p=0,0327
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	3/38 (7,9%)	1/41 (2,4%)	3,43 [0,34; 34,47] p=0,2955	3,24 [0,35; 29,79] p=0,2997	5,50% [-4,30%; 15,20%] p=0,2746
60 bis <90 ml/min	1/169 (0,6%)	2/182 (1,1%)	0,54 [0,05; 5,96] p=0,6117	0,54 [0,05; 5,88] p=0,6119	-0,50% [-2,40%; 1,40%] p=0,6019
≥90 ml/min	6/329 (1,8%)	20/315 (6,3%)	0,27 [0,11; 0,69] p=0,0061	0,29 [0,12; 0,71] p=0,0065	-4,50% [-7,60%; -1,50%] p=0,0037
UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung) - Erkrankungen des Nervensystems – Periphere sensorische Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktion					
normal	8/474 (1,7%)	23/497 (4,6%)	0,35 [0,16; 0,80] p=0,0124	0,36 [0,17; 0,81] p=0,0128	-2,90% [-5,10%; -0,80%] p=0,0082
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem InteresseAnhang 4-I Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	190/536 (35,4%)	0/538 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,40% [31,40%; 39,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	118/313 (37,7%)	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
weiblich	72/223 (32,3%)	0/221 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,10% [18,60%; 47,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	33/80 (41,3%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [18,40%; 65,00%] p=0,0005
≥50 Jahre	157/456 (34,4%)	0/448 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	158/445 (35,5%)	0/453 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,20% [26,00%; 46,50%] p<0,0001
HOVON	32/91 (35,2%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,90% [12,40%; 59,30%] p=0,0027
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	10/38 (26,3%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,50% [-6,40%; 61,30%] p=0,1114

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min	50/169 (29,6%)	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,60% [14,40%; 46,70%] p=0,0002
≥90 ml/min	130/329 (39,5%)	0/315 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	172/474 (36,3%)	0/497 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	18/62 (29,0%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	351/536 (65,5%)	306/538 (56,9%)	1,43 [1,12; 1,83] p=0,0056	1,15 [1,04; 1,26] p=0,0047	8,40% [2,60%; 14,20%] p=0,0044
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	199/313 (63,6%)	168/317 (53,0%)	1,55 [1,13; 2,13] p=0,0072	1,20 [1,05; 1,37] p=0,0075	10,60% [2,90%; 18,20%] p=0,0067
weiblich	152/223 (68,2%)	138/221 (62,4%)	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2060	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2068	5,70% [-3,10%; 14,60%] p=0,2049
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	58/80 (72,5%)	53/90 (58,9%)	1,84 [0,96; 3,51] p=0,0642	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0629	13,60% [-0,50%; 27,70%] p=0,0587
≥50 Jahre	293/456 (64,3%)	253/448 (56,5%)	1,39 [1,06; 1,81] p=0,0169	1,14 [1,02; 1,26] p=0,0173	7,80% [1,40%; 14,10%] p=0,0165
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	294/445 (66,1%)	258/453 (57,0%)	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0051	1,16 [1,04; 1,29] p=0,0052	9,10% [2,80%; 15,40%] p=0,0048

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON	57/91 (62,6%)	48/85 (56,5%)	1,29 [0,71; 2,36] p=0,4050	1,11 [0,87; 1,42] p=0,4070	6,20% [-8,30%; 20,70%] p=0,4041
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	26/38 (68,4%)	20/41 (48,8%)	2,27 [0,91; 5,70] p=0,0793	1,40 [0,96; 2,05] p=0,0816	19,60% [-1,60%; 40,90%] p=0,0704
60 bis <90 ml/min	105/169 (62,1%)	106/182 (58,2%)	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4574	1,07 [0,90; 1,26] p=0,4569	3,90% [-6,30%; 14,10%] p=0,4566
≥90 ml/min	220/329 (66,9%)	180/315 (57,1%)	1,51 [1,10; 2,08] p=0,0111	1,17 [1,04; 1,32] p=0,0117	9,70% [2,30%; 17,20%] p=0,0107
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	311/474 (65,6%)	285/497 (57,3%)	1,42 [1,09; 1,84] p=0,0083	1,14 [1,03; 1,26] p=0,0083	8,30% [2,20%; 14,40%] p=0,0079
beeinträchtigt	40/62 (64,5%)	21/41 (51,2%)	1,73 [0,78; 3,87] p=0,1805	1,26 [0,89; 1,79] p=0,1977	13,30% [-6,10%; 32,70%] p=0,1789
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	323/536 (60,3%)	346/538 (64,3%)	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1727	0,94 [0,85; 1,03] p=0,1538	-4,20% [-10,00%; 1,60%] p=0,1532
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	188/313 (60,1%)	209/317 (65,9%)	0,78 [0,56; 1,07] p=0,1275	0,91 [0,81; 1,03] p=0,1283	-5,90% [-13,40%; 1,70%] p=0,1266
weiblich	135/223 (60,5%)	137/221 (62,0%)	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7534	0,98 [0,84; 1,13] p=0,7534	-1,50% [-10,50%; 7,60%] p=0,7533
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<50 Jahre	49/80 (61,3%)	56/90 (62,2%)	0,96 [0,52; 1,78] p=0,8964	0,98 [0,78; 1,25] p=0,8965	-1,00% [-15,60%; 13,70%] p=0,8964
≥50 Jahre	274/456 (60,1%)	290/448 (64,7%)	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1497	0,93 [0,84; 1,03] p=0,1498	-4,60% [-11,00%; 1,70%] p=0,1489
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	261/445 (58,7%)	279/453 (61,6%)	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3688	0,95 [0,86; 1,06] p=0,3691	-2,90% [-9,30%; 3,50%] p=0,3685
HOVON	62/91 (68,1%)	67/85 (78,8%)	0,57 [0,29; 1,14] p=0,1111	0,86 [0,72; 1,03] p=0,1096	-10,70% [-23,60%; 2,20%] p=0,1050
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	20/38 (52,6%)	18/41 (43,9%)	1,42 [0,58; 3,44] p=0,4384	1,20 [0,76; 1,90] p=0,4387	8,70% [-13,20%; 30,70%] p=0,4362
60 bis <90 ml/min	97/169 (57,4%)	121/182 (66,5%)	0,68 [0,44; 1,05] p=0,0801	0,86 [0,73; 1,02] p=0,0824	-9,10% [-19,20%; 1,00%] p=0,0787
≥90 ml/min	206/329 (62,6%)	207/315 (65,7%)	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4123	0,95 [0,85; 1,07] p=0,4121	-3,10% [-10,50%; 4,30%] p=0,4118
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	283/474 (59,7%)	324/497 (65,2%)	0,79 [0,61; 1,03] p=0,0777	0,92 [0,83; 1,01] p=0,0786	-5,50% [-11,60%; 0,60%] p=0,0772
beeinträchtigt	40/62 (64,5%)	22/41 (53,7%)	1,57 [0,70; 3,51] p=0,2717	1,20 [0,86; 1,69] p=0,2868	10,90% [-8,50%; 30,20%] p=0,2717
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Alle	70/536 (13,1%)	44/538 (8,2%)	1,65 [1,11; 2,45] p=0,0154	1,57 [1,10; 2,23] p=0,0120	4,70% [1,00%; 8,40%] p=0,0123
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	39/313 (12,5%)	23/317 (7,3%)	1,82 [1,06; 3,13] p=0,0301	1,72 [1,05; 2,81] p=0,0309	5,20% [0,60%; 9,80%] p=0,0280
weiblich	31/223 (13,9%)	21/221 (9,5%)	1,54 [0,85; 2,77] p=0,1517	1,46 [0,87; 2,46] p=0,1530	4,40% [-1,60%; 10,40%] p=0,1482
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	11/80 (13,8%)	7/90 (7,8%)	1,89 [0,69; 5,14] p=0,2120	1,77 [0,72; 4,34] p=0,2139	6,00% [-3,40%; 15,30%] p=0,2110
≥50 Jahre	59/456 (12,9%)	37/448 (8,3%)	1,65 [1,07; 2,55] p=0,0234	1,57 [1,06; 2,31] p=0,0240	4,70% [0,70%; 8,70%] p=0,0218
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	56/445 (12,6%)	38/453 (8,4%)	1,57 [1,02; 2,43] p=0,0413	1,50 [1,01; 2,22] p=0,0418	4,20% [0,20%; 8,20%] p=0,0399
HOVON	14/91 (15,4%)	6/85 (7,1%)	2,39 [0,88; 6,55] p=0,0892	2,18 [0,88; 5,41] p=0,0932	8,30% [-0,90%; 17,50%] p=0,0760
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	5/41 (12,2%)	0,85 [0,21; 3,42] p=0,8157	0,86 [0,25; 2,98] p=0,8159	-1,70% [-15,70%; 12,30%] p=0,8151
60 bis <90 ml/min	22/169 (13,0%)	17/182 (9,3%)	1,45 [0,74; 2,84] p=0,2754	1,39 [0,77; 2,53] p=0,2760	3,70% [-2,90%; 10,30%] p=0,2751

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥90 ml/min	44/329 (13,4%)	22/315 (7,0%)	2,06 [1,20; 3,52] p=0,0085	1,92 [1,18; 3,12] p=0,0091	6,40% [1,80%; 11,00%] p=0,0068
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	62/474 (13,1%)	40/497 (8,0%)	1,72 [1,13; 2,62] p=0,0113	1,63 [1,11; 2,37] p=0,0116	5,00% [1,20%; 8,90%] p=0,0107
beeinträchtigt	8/62 (12,9%)	4/41 (9,8%)	1,37 [0,38; 4,88] p=0,6271	1,32 [0,43; 4,11] p=0,6288	3,10% [-9,20%; 15,50%] p=0,6170
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	187/536 (34,9%)	132/538 (24,5%)	1,68 [1,28; 2,19] p=0,0002	1,43 [1,19; 1,72] p=0,0001	10,50% [5,10%; 15,90%] p=0,0001
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	96/313 (30,7%)	73/317 (23,0%)	1,48 [1,04; 2,11] p=0,0308	1,33 [1,03; 1,73] p=0,0315	7,60% [0,70%; 14,50%] p=0,0299
weiblich	91/223 (40,8%)	59/221 (26,7%)	1,89 [1,27; 2,82] p=0,0018	1,53 [1,17; 2,00] p=0,0020	14,10% [5,40%; 22,80%] p=0,0015
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	27/80 (33,8%)	28/90 (31,1%)	1,13 [0,59; 2,15] p=0,7136	1,08 [0,70; 1,68] p=0,7134	2,60% [-11,50%; 16,70%] p=0,7138
≥50 Jahre	160/456 (35,1%)	104/448 (23,2%)	1,79 [1,33; 2,39] p<0,0001	1,51 [1,23; 1,86] p=0,0001	11,90% [6,00%; 17,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	170/445 (38,2%)	121/453 (26,7%)	1,70 [1,28; 2,25] p=0,0002	1,43 [1,18; 1,74] p=0,0003	11,50% [5,40%; 17,60%] p=0,0002

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON	17/91 (18,7%)	11/85 (12,9%)	1,54 [0,68; 3,52] p=0,3005	1,44 [0,72; 2,90] p=0,3029	5,70% [-5,00%; 16,50%] p=0,2942
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	16/38 (42,1%)	7/41 (17,1%)	3,53 [1,25; 9,97] p=0,0171	2,47 [1,14; 5,33] p=0,0217	25,00% [5,60%; 44,50%] p=0,0117
60 bis <90 ml/min	60/169 (35,5%)	49/182 (26,9%)	1,49 [0,95; 2,35] p=0,0833	1,32 [0,96; 1,80] p=0,0842	8,60% [-1,10%; 18,30%] p=0,0821
≥90 ml/min	111/329 (33,7%)	76/315 (24,1%)	1,60 [1,13; 2,26] p=0,0074	1,40 [1,09; 1,79] p=0,0079	9,60% [2,70%; 16,60%] p=0,0068
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	160/474 (33,8%)	122/497 (24,5%)	1,57 [1,19; 2,07] p=0,0016	1,38 [1,13; 1,68] p=0,0017	9,20% [3,50%; 14,90%] p=0,0015
beeinträchtigt	27/62 (43,5%)	10/41 (24,4%)	2,39 [1,00; 5,72] p=0,0500	1,78 [0,97; 3,28] p=0,0621	19,20% [1,10%; 37,20%] p=0,0373
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	109/536 (20,3%)	73/538 (13,6%)	1,66 [1,20; 2,30] p=0,0030	1,51 [1,16; 1,97] p=0,0024	6,90% [2,50%; 11,30%] p=0,0023
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	70/313 (22,4%)	42/317 (13,2%)	1,89 [1,24; 2,87] p=0,0030	1,69 [1,19; 2,39] p=0,0033	9,10% [3,20%; 15,10%] p=0,0026
weiblich	39/223 (17,5%)	31/221 (14,0%)	1,30 [0,78; 2,17] p=0,3178	1,25 [0,81; 1,92] p=0,3185	3,50% [-3,30%; 10,20%] p=0,3162
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<50 Jahre	10/80 (12,5%)	12/90 (13,3%)	0,93 [0,38; 2,28] p=0,8717	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8717	-0,80% [-10,90%; 9,30%] p=0,8714
≥50 Jahre	99/456 (21,7%)	61/448 (13,6%)	1,76 [1,24; 2,50] p=0,0016	1,59 [1,19; 2,13] p=0,0017	8,10% [3,20%; 13,00%] p=0,0013
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	98/445 (22,0%)	64/453 (14,1%)	1,72 [1,21; 2,43] p=0,0023	1,56 [1,17; 2,08] p=0,0024	7,90% [2,90%; 12,90%] p=0,0020
HOVON	11/91 (12,1%)	9/85 (10,6%)	1,16 [0,46; 2,96] p=0,7542	1,14 [0,50; 2,62] p=0,7544	1,50% [-7,90%; 10,90%] p=0,7535
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	10/38 (26,3%)	6/41 (14,6%)	2,08 [0,68; 6,43] p=0,2020	1,80 [0,72; 4,47] p=0,2067	11,70% [-6,00%; 29,40%] p=0,1957
60 bis <90 ml/min	36/169 (21,3%)	25/182 (13,7%)	1,70 [0,97; 2,98] p=0,0634	1,55 [0,97; 2,47] p=0,0646	7,60% [-0,40%; 15,50%] p=0,0620
≥90 ml/min	63/329 (19,1%)	42/315 (13,3%)	1,54 [1,01; 2,35] p=0,0469	1,44 [1,00; 2,06] p=0,0479	5,80% [0,10%; 11,50%] p=0,0445
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	93/474 (19,6%)	69/497 (13,9%)	1,51 [1,08; 2,13] p=0,0170	1,41 [1,06; 1,88] p=0,0173	5,70% [1,00%; 10,40%] p=0,0166
beeinträchtigt	16/62 (25,8%)	4/41 (9,8%)	3,22 [0,99; 10,45] p=0,0519	2,65 [0,95; 7,35] p=0,0622	16,10% [1,90%; 30,20%] p=0,0265
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Alle	40/536 (7,5%)	36/538 (6,7%)	1,12 [0,70; 1,78] p=0,7213	1,11 [0,72; 1,71] p=0,6342	0,70% [-2,30%; 3,80%] p=0,6356
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	23/313 (7,3%)	20/317 (6,3%)	1,18 [0,63; 2,19] p=0,6054	1,17 [0,65; 2,08] p=0,6055	1,00% [-2,90%; 5,00%] p=0,6052
weiblich	17/223 (7,6%)	16/221 (7,2%)	1,06 [0,52; 2,15] p=0,8776	1,05 [0,55; 2,03] p=0,8776	0,40% [-4,50%; 5,30%] p=0,8776
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	5/80 (6,3%)	2/90 (2,2%)	2,93 [0,55; 15,56] p=0,2062	2,81 [0,56; 14,10] p=0,2086	4,00% [-2,10%; 10,10%] p=0,1968
≥50 Jahre	35/456 (7,7%)	34/448 (7,6%)	1,01 [0,62; 1,65] p=0,9611	1,01 [0,64; 1,59] p=0,9611	0,10% [-3,40%; 3,50%] p=0,9611
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	33/445 (7,4%)	25/453 (5,5%)	1,37 [0,80; 2,35] p=0,2492	1,34 [0,81; 2,22] p=0,2496	1,90% [-1,30%; 5,10%] p=0,2478
HOVON	7/91 (7,7%)	11/85 (12,9%)	0,56 [0,21; 1,52] p=0,2556	0,59 [0,24; 1,46] p=0,2575	-5,20% [-14,20%; 3,70%] p=0,2527
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	5/41 (12,2%)	0,85 [0,21; 3,42] p=0,8157	0,86 [0,25; 2,98] p=0,8159	-1,70% [-15,70%; 12,30%] p=0,8151
60 bis <90 ml/min	19/169 (11,2%)	14/182 (7,7%)	1,52 [0,74; 3,14] p=0,2574	1,46 [0,76; 2,82] p=0,2582	3,60% [-2,60%; 9,70%] p=0,2569
≥90 ml/min	17/329 (5,2%)	17/315 (5,4%)	0,95 [0,48; 1,91] p=0,8964	0,96 [0,50; 1,84] p=0,8964	-0,20% [-3,70%; 3,20%] p=0,8964
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
normal	33/474 (7,0%)	33/497 (6,6%)	1,05 [0,64; 1,73] p=0,8420	1,05 [0,66; 1,67] p=0,8420	0,30% [-2,80%; 3,50%] p=0,8420
beeinträchtigt	7/62 (11,3%)	3/41 (7,3%)	1,61 [0,39; 6,63] p=0,5081	1,54 [0,42; 5,63] p=0,5111	4,00% [-7,20%; 15,20%] p=0,4871
UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	10/536 (1,9%)	12/538 (2,2%)	0,84 [0,36; 1,96] p=0,8456	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6811	-0,40% [-2,10%; 1,30%] p=0,6804
UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	7/313 (2,2%)	7/317 (2,2%)	1,01 [0,35; 2,92] p=0,9808	1,01 [0,36; 2,85] p=0,9808	0,00% [-2,30%; 2,30%] p=0,9808
weiblich	3/223 (1,3%)	5/221 (2,3%)	0,59 [0,14; 2,50] p=0,4725	0,59 [0,14; 2,46] p=0,4728	-0,90% [-3,40%; 1,60%] p=0,4678
UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	0/80 (0,0%)	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	10/456 (2,2%)	10/448 (2,2%)	0,98 [0,41; 2,38] p=0,9681	0,98 [0,41; 2,34] p=0,9681	0,00% [-2,00%; 1,90%] p=0,9681
UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	8/445 (1,8%)	12/453 (2,6%)	0,67 [0,27; 1,66] p=0,3904	0,68 [0,28; 1,64] p=0,3906	-0,90% [-2,80%; 1,10%] p=0,3864
HOVON	2/91 (2,2%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [-17,60%; 26,50%] p=0,6914
UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	0/38 (0,0%)	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min	5/169 (3,0%)	2/182 (1,1%)	2,74 [0,53; 14,34] p=0,2315	2,69 [0,53; 13,69] p=0,2327	1,90% [-1,10%; 4,80%] p=0,2197
≥90 ml/min	5/329 (1,5%)	9/315 (2,9%)	0,53 [0,17; 1,58] p=0,2524	0,53 [0,18; 1,57] p=0,2529	-1,30% [-3,60%; 0,90%] p=0,2473
UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	8/474 (1,7%)	12/497 (2,4%)	0,69 [0,28; 1,71] p=0,4280	0,70 [0,29; 1,70] p=0,4281	-0,70% [-2,50%; 1,10%] p=0,4234
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [-26,00%; 36,90%] p=0,7333
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	51/536 (9,5%)	29/538 (5,4%)	1,85 [1,16; 2,96] p=0,0113	1,77 [1,15; 2,74] p=0,0084	4,20% [1,10%; 7,40%] p=0,0090
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	32/313 (10,2%)	14/317 (4,4%)	2,46 [1,29; 4,71] p=0,0064	2,31 [1,26; 4,25] p=0,0068	5,80% [1,80%; 9,90%] p=0,0049
weiblich	19/223 (8,5%)	15/221 (6,8%)	1,28 [0,63; 2,59] p=0,4932	1,25 [0,66; 2,41] p=0,4935	1,70% [-3,20%; 6,70%] p=0,4919
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0%)	5/90 (5,6%)	0,90 [0,23; 3,45] p=0,8718	0,90 [0,25; 3,24] p=0,8718	-0,60% [-7,30%; 6,20%] p=0,8713
≥50 Jahre	47/456 (10,3%)	24/448 (5,4%)	2,03 [1,22; 3,38] p=0,0065	1,92 [1,20; 3,09] p=0,0068	4,90% [1,50%; 8,40%] p=0,0054
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
IFM	46/445 (10,3%)	21/453 (4,6%)	2,37 [1,39; 4,04] p=0,0015	2,23 [1,35; 3,67] p=0,0016	5,70% [2,30%; 9,10%] p=0,0011
HOVON	5/91 (5,5%)	8/85 (9,4%)	0,56 [0,18; 1,78] p=0,3262	0,58 [0,20; 1,72] p=0,3276	-3,90% [-11,70%; 3,90%] p=0,3234
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	4/38 (10,5%)	2/41 (4,9%)	2,29 [0,40; 13,31] p=0,3547	2,16 [0,42; 11,11] p=0,3577	5,60% [-6,10%; 17,40%] p=0,3472
60 bis <90 ml/min	17/169 (10,1%)	11/182 (6,0%)	1,74 [0,79; 3,83] p=0,1696	1,66 [0,80; 3,45] p=0,1708	4,00% [-1,70%; 9,70%] p=0,1678
≥90 ml/min	30/329 (9,1%)	16/315 (5,1%)	1,88 [1,00; 3,51] p=0,0496	1,79 [1,00; 3,23] p=0,0506	4,00% [0,10%; 8,00%] p=0,0447
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	44/474 (9,3%)	26/497 (5,2%)	1,85 [1,12; 3,06] p=0,0160	1,77 [1,11; 2,83] p=0,0164	4,10% [0,80%; 7,30%] p=0,0150
beeinträchtigt	7/62 (11,3%)	3/41 (7,3%)	1,61 [0,39; 6,63] p=0,5081	1,54 [0,42; 5,63] p=0,5111	4,00% [-7,20%; 15,20%] p=0,4871
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Jegliche UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					

Anhang 4-I Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	19/536 (3,5%)	0/538 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [1,90%; 5,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
männlich	8/313 (2,6%)	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
weiblich	11/223 (4,9%)	0/221 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	2/80 (2,5%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-16,80%; 26,40%] p=0,6655
≥50 Jahre	17/456 (3,7%)	0/448 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	13/445 (2,9%)	0/453 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
HOVON	6/91 (6,6%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	16/474 (3,4%)	0/497 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	3/62 (4,8%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	118/536 (22,0%)	105/538 (19,5%)	1,18 [0,87; 1,58] p=0,3198	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2847	2,70% [-2,20%; 7,50%] p=0,2844

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	75/313 (24,0%)	64/317 (20,2%)	1,25 [0,85; 1,82] p=0,2541	1,19 [0,88; 1,59] p=0,2546	3,80% [-2,70%; 10,20%] p=0,2533
weiblich	43/223 (19,3%)	41/221 (18,6%)	1,05 [0,65; 1,69] p=0,8442	1,04 [0,71; 1,53] p=0,8442	0,70% [-6,60%; 8,00%] p=0,8442
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	12/80 (15,0%)	21/90 (23,3%)	0,58 [0,27; 1,27] p=0,1732	0,64 [0,34; 1,22] p=0,1775	-8,30% [-20,10%; 3,40%] p=0,1638
≥ 50 Jahre	106/456 (23,2%)	84/448 (18,8%)	1,31 [0,95; 1,81] p=0,0977	1,24 [0,96; 1,60] p=0,0984	4,50% [-0,80%; 9,80%] p=0,0964
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	103/445 (23,1%)	91/453 (20,1%)	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2659	1,15 [0,90; 1,48] p=0,2663	3,10% [-2,30%; 8,40%] p=0,2655
HOVON	15/91 (16,5%)	14/85 (16,5%)	1,00 [0,45; 2,22] p=0,9982	1,00 [0,51; 1,95] p=0,9982	0,00% [-11,00%; 11,00%] p=0,9982
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	12/38 (31,6%)	6/41 (14,6%)	2,69 [0,89; 8,12] p=0,0786	2,16 [0,90; 5,18] p=0,0849	16,90% [-1,40%; 35,30%] p=0,0698
60 bis <90 ml/min	33/169 (19,5%)	35/182 (19,2%)	1,02 [0,60; 1,73] p=0,9441	1,01 [0,66; 1,56] p=0,9441	0,30% [-8,00%; 8,60%] p=0,9441
≥ 90 ml/min	73/329 (22,2%)	64/315 (20,3%)	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5620	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5623	1,90% [-4,40%; 8,20%] p=0,5616

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	103/474 (21,7%)	98/497 (19,7%)	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4395	1,10 [0,86; 1,41] p=0,4395	2,00% [-3,10%; 7,10%] p=0,4396
beeinträchtigt	15/62 (24,2%)	7/41 (17,1%)	1,55 [0,57; 4,21] p=0,3903	1,42 [0,63; 3,17] p=0,3965	7,10% [-8,60%; 22,80%] p=0,3739
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	49/536 (9,1%)	51/538 (9,5%)	0,94 [0,62; 1,43] p=0,8718	0,95 [0,66; 1,38] p=0,7892	-0,50% [-3,90%; 3,00%] p=0,7882
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	34/313 (10,9%)	36/317 (11,4%)	0,95 [0,58; 1,56] p=0,8437	0,96 [0,61; 1,49] p=0,8437	-0,50% [-5,40%; 4,40%] p=0,8436
weiblich	15/223 (6,7%)	15/221 (6,8%)	0,99 [0,47; 2,08] p=0,9796	0,99 [0,50; 1,98] p=0,9796	-0,10% [-4,70%; 4,60%] p=0,9796
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	3/80 (3,8%)	10/90 (11,1%)	0,31 [0,08; 1,18] p=0,0853	0,34 [0,10; 1,18] p=0,0897	-7,40% [-15,10%; 0,40%] p=0,0614
≥50 Jahre	46/456 (10,1%)	41/448 (9,2%)	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6334	1,10 [0,74; 1,65] p=0,6335	0,90% [-2,90%; 4,80%] p=0,6331
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	30/445 (6,7%)	37/453 (8,2%)	0,81 [0,49; 1,34] p=0,4168	0,82 [0,52; 1,31] p=0,4170	-1,40% [-4,90%; 2,00%] p=0,4156

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON	19/91 (20,9%)	14/85 (16,5%)	1,34 [0,62; 2,87] p=0,4549	1,27 [0,68; 2,37] p=0,4562	4,40% [-7,10%; 15,90%] p=0,4519
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	5/38 (13,2%)	3/41 (7,3%)	1,92 [0,43; 8,65] p=0,3960	1,80 [0,46; 7,02] p=0,3983	5,80% [-7,50%; 19,20%] p=0,3923
60 bis <90 ml/min	10/169 (5,9%)	13/182 (7,1%)	0,82 [0,35; 1,92] p=0,6433	0,83 [0,37; 1,84] p=0,6436	-1,20% [-6,40%; 3,90%] p=0,6417
≥90 ml/min	34/329 (10,3%)	35/315 (11,1%)	0,92 [0,56; 1,52] p=0,7501	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7501	-0,80% [-5,60%; 4,00%] p=0,7502
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	45/474 (9,5%)	49/497 (9,9%)	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8474	0,96 [0,66; 1,42] p=0,8474	-0,40% [-4,10%; 3,40%] p=0,8473
beeinträchtigt	4/62 (6,5%)	2/41 (4,9%)	1,34 [0,23; 7,70] p=0,7394	1,32 [0,25; 6,89] p=0,7399	1,60% [-7,40%; 10,60%] p=0,7316
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	16/536 (3,0%)	9/538 (1,7%)	1,83 [0,80; 4,18] p=0,2143	1,80 [0,80; 4,02] p=0,1494	1,30% [-0,50%; 3,10%] p=0,1483
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	10/313 (3,2%)	7/317 (2,2%)	1,46 [0,55; 3,89] p=0,4473	1,45 [0,56; 3,75] p=0,4475	1,00% [-1,50%; 3,50%] p=0,4451

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
weiblich	6/223 (2,7%)	2/221 (0,9%)	3,03 [0,60; 15,16] p=0,1778	2,97 [0,61; 14,57] p=0,1791	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1554
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	2/80 (2,5%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-16,80%; 26,40%] p=0,6655
≥50 Jahre	14/456 (3,1%)	9/448 (2,0%)	1,54 [0,66; 3,61] p=0,3145	1,53 [0,67; 3,50] p=0,3149	1,10% [-1,00%; 3,10%] p=0,3098
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	16/445 (3,6%)	8/453 (1,8%)	2,08 [0,88; 4,90] p=0,0959	2,04 [0,88; 4,71] p=0,0966	1,80% [-0,30%; 3,90%] p=0,0896
HOVON	0/91 (0,0%)	1/85 (1,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-25,00%; 18,10%] p=0,7537
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	2/38 (5,3%)	2/41 (4,9%)	1,08 [0,14; 8,10] p=0,9378	1,08 [0,16; 7,28] p=0,9378	0,40% [-9,30%; 10,10%] p=0,9379
60 bis <90 ml/min	4/169 (2,4%)	3/182 (1,6%)	1,45 [0,32; 6,56] p=0,6323	1,44 [0,33; 6,32] p=0,6324	0,70% [-2,20%; 3,70%] p=0,6325
≥90 ml/min	10/329 (3,0%)	4/315 (1,3%)	2,44 [0,76; 7,85] p=0,1356	2,39 [0,76; 7,55] p=0,1366	1,80% [-0,50%; 4,00%] p=0,1197
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	14/474 (3,0%)	8/497 (1,6%)	1,86 [0,77; 4,48] p=0,1658	1,83 [0,78; 4,33] p=0,1663	1,30% [-0,50%; 3,20%] p=0,1619

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	1/41 (2,4%)	1,33 [0,12; 15,20] p=0,8168	1,32 [0,12; 14,12] p=0,8170	0,80% [-5,70%; 7,20%] p=0,8111
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	177/536 (33,0%)	118/538 (21,9%)	1,78 [1,36; 2,35] p<0,0001	1,52 [1,24; 1,85] p<0,0001	11,30% [6,00%; 16,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	91/313 (29,1%)	62/317 (19,6%)	1,69 [1,17; 2,44] p=0,0056	1,49 [1,12; 1,97] p=0,0059	9,50% [2,90%; 16,20%] p=0,0051
weiblich	86/223 (38,6%)	56/221 (25,3%)	1,85 [1,23; 2,77] p=0,0030	1,52 [1,15; 2,02] p=0,0033	13,20% [4,60%; 21,80%] p=0,0025
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	25/80 (31,3%)	23/90 (25,6%)	1,32 [0,68; 2,59] p=0,4110	1,22 [0,76; 1,98] p=0,4110	5,70% [-7,90%; 19,30%] p=0,4111
≥ 50 Jahre	152/456 (33,3%)	95/448 (21,2%)	1,86 [1,38; 2,50] p<0,0001	1,57 [1,26; 1,96] p<0,0001	12,10% [6,40%; 17,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	161/445 (36,2%)	108/453 (23,8%)	1,81 [1,35; 2,42] p<0,0001	1,52 [1,24; 1,86] p<0,0001	12,30% [6,40%; 18,30%] p<0,0001
HOVON	16/91 (17,6%)	10/85 (11,8%)	1,60 [0,68; 3,75] p=0,2800	1,50 [0,72; 3,11] p=0,2825	5,80% [-4,60%; 16,20%] p=0,2727
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	14/38 (36,8%)	7/41 (17,1%)	2,83 [0,99; 8,07] p=0,0512	2,16 [0,98; 4,77] p=0,0572	19,80% [0,60%; 38,90%] p=0,0434

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min	55/169 (32,5%)	44/182 (24,2%)	1,51 [0,95; 2,42] p=0,0826	1,35 [0,96; 1,89] p=0,0835	8,40% [-1,00%; 17,80%] p=0,0814
≥90 ml/min	108/329 (32,8%)	67/315 (21,3%)	1,81 [1,27; 2,58] p=0,0011	1,54 [1,19; 2,01] p=0,0012	11,60% [4,80%; 18,40%] p=0,0009
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	154/474 (32,5%)	108/497 (21,7%)	1,73 [1,30; 2,31] p=0,0002	1,50 [1,21; 1,85] p=0,0002	10,80% [5,20%; 16,30%] p=0,0001
beeinträchtigt	23/62 (37,1%)	10/41 (24,4%)	1,83 [0,76; 4,41] p=0,1789	1,52 [0,81; 2,85] p=0,1912	12,70% [-5,10%; 30,50%] p=0,1621
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	59/536 (11,0%)	40/538 (7,4%)	1,58 [1,04; 2,42] p=0,0410	1,51 [1,03; 2,20] p=0,0320	3,80% [0,30%; 7,20%] p=0,0322
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	38/313 (12,1%)	21/317 (6,6%)	1,95 [1,11; 3,40] p=0,0191	1,83 [1,10; 3,05] p=0,0198	5,50% [1,00%; 10,10%] p=0,0172
weiblich	21/223 (9,4%)	19/221 (8,6%)	1,10 [0,58; 2,12] p=0,7630	1,09 [0,61; 1,98] p=0,7630	0,80% [-4,50%; 6,10%] p=0,7629
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	4/80 (5,0%)	9/90 (10,0%)	0,47 [0,14; 1,60] p=0,2295	0,50 [0,16; 1,56] p=0,2328	-5,00% [-12,80%; 2,80%] p=0,2104
≥50 Jahre	55/456 (12,1%)	31/448 (6,9%)	1,84 [1,16; 2,93] p=0,0092	1,74 [1,15; 2,65] p=0,0096	5,10% [1,30%; 8,90%] p=0,0080

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	54/445 (12,1%)	35/453 (7,7%)	1,65 [1,05; 2,58] p=0,0283	1,57 [1,05; 2,35] p=0,0288	4,40% [0,50%; 8,30%] p=0,0269
HOVON	5/91 (5,5%)	5/85 (5,9%)	0,93 [0,26; 3,33] p=0,9116	0,93 [0,28; 3,11] p=0,9116	-0,40% [-7,20%; 6,50%] p=0,9117
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	7/38 (18,4%)	6/41 (14,6%)	1,32 [0,40; 4,34] p=0,6507	1,26 [0,46; 3,41] p=0,6510	3,80% [-12,60%; 20,20%] p=0,6509
60 bis <90 ml/min	17/169 (10,1%)	12/182 (6,6%)	1,58 [0,73; 3,42] p=0,2418	1,53 [0,75; 3,10] p=0,2427	3,50% [-2,30%; 9,30%] p=0,2410
≥90 ml/min	35/329 (10,6%)	22/315 (7,0%)	1,58 [0,91; 2,77] p=0,1050	1,52 [0,91; 2,54] p=0,1061	3,70% [-0,70%; 8,00%] p=0,1006
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	49/474 (10,3%)	37/497 (7,4%)	1,43 [0,92; 2,24] p=0,1142	1,39 [0,92; 2,09] p=0,1147	2,90% [-0,70%; 6,50%] p=0,1135
beeinträchtigt	10/62 (16,1%)	3/41 (7,3%)	2,44 [0,63; 9,46] p=0,1983	2,20 [0,65; 7,53] p=0,2073	8,80% [-3,30%; 21,00%] p=0,1548
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	6/536 (1,1%)	4/538 (0,7%)	1,48 [0,42; 5,23] p=0,7737	1,47 [0,42; 5,11] p=0,5428	0,40% [-0,80%; 1,50%] p=0,5444
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	0/80 (0,0%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 50 Jahre	6/456 (1,3%)	4/448 (0,9%)	1,48 [0,41; 5,28] p=0,5458	1,47 [0,42; 5,19] p=0,5459	0,40% [-0,90%; 1,80%] p=0,5425
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥ 90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	22/536 (4,1%)	12/538 (2,2%)	1,89 [0,93; 3,86] p=0,1078	1,86 [0,93; 3,74] p=0,0756	1,90% [-0,20%; 4,00%] p=0,0754
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
männlich	11/313 (3,5%)	7/317 (2,2%)	1,61 [0,62; 4,22] p=0,3294	1,59 [0,63; 4,05] p=0,3298	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3255
weiblich	11/223 (4,9%)	5/221 (2,3%)	2,24 [0,77; 6,56] p=0,1407	2,18 [0,77; 6,17] p=0,1421	2,70% [-0,80%; 6,10%] p=0,1296
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	2/90 (2,2%)	0,56 [0,05; 6,26] p=0,6354	0,56 [0,05; 6,09] p=0,6358	-1,00% [-4,90%; 2,90%] p=0,6250
≥ 50 Jahre	21/456 (4,6%)	10/448 (2,2%)	2,11 [0,98; 4,54] p=0,0549	2,06 [0,98; 4,33] p=0,0556	2,40% [0,00%; 4,70%] p=0,0488
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	20/445 (4,5%)	9/453 (2,0%)	2,32 [1,04; 5,16] p=0,0386	2,26 [1,04; 4,91] p=0,0392	2,50% [0,20%; 4,80%] p=0,0337
HOVON	2/91 (2,2%)	3/85 (3,5%)	0,61 [0,10; 3,77] p=0,5985	0,62 [0,11; 3,64] p=0,5988	-1,30% [-6,30%; 3,60%] p=0,5977
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	3/38 (7,9%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,90% [-22,40%; 42,30%] p=0,5474
60 bis <90 ml/min	9/169 (5,3%)	6/182 (3,3%)	1,65 [0,57; 4,74] p=0,3522	1,61 [0,59; 4,44] p=0,3528	2,00% [-2,20%; 6,30%] p=0,3512
≥ 90 ml/min	10/329 (3,0%)	6/315 (1,9%)	1,61 [0,58; 4,50] p=0,3593	1,60 [0,59; 4,34] p=0,3598	1,10% [-1,30%; 3,50%] p=0,3524
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	17/474 (3,6%)	11/497 (2,2%)	1,64 [0,76; 3,55] p=0,2055	1,62 [0,77; 3,42] p=0,2059	1,40% [-0,70%; 3,50%] p=0,2033

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
beeinträchtigt	5/62 (8,1%)	1/41 (2,4%)	3,51 [0,40; 31,19] p=0,2601	3,31 [0,40; 27,29] p=0,2667	5,60% [-2,60%; 13,90%] p=0,1819
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
beeinträchtigt					

Anhang 4-I Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	11/536 (2,1%)	0/538 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [0,80%; 3,10%] p=0,0010
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	10/456 (2,2%)	0/448 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	5/536 (0,9%)	6/538 (1,1%)	0,84 [0,25; 2,78] p=1,0000	0,84 [0,26; 2,76] p=0,7761	-0,20% [-1,40%; 1,00%] p=0,7755
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	4/456 (0,9%)	6/448 (1,3%)	0,65 [0,18; 2,33] p=0,5097	0,66 [0,19; 2,31] p=0,5098	-0,50% [-1,80%; 0,90%] p=0,5073
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	5/474 (1,1%)	6/497 (1,2%)	0,87 [0,26; 2,88] p=0,8227	0,87 [0,27; 2,84] p=0,8227	-0,20% [-1,50%; 1,20%] p=0,8223
beeinträchtigt	0/62 (0,0%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	42/536 (7,8%)	36/538 (6,7%)	1,19 [0,75; 1,90] p=0,5277	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4535	1,20% [-1,90%; 4,30%] p=0,4532
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	24/313 (7,7%)	20/317 (6,3%)	1,23 [0,67; 2,28] p=0,5042	1,22 [0,69; 2,15] p=0,5043	1,40% [-2,60%; 5,30%] p=0,5036
weiblich	18/223 (8,1%)	16/221 (7,2%)	1,13 [0,56; 2,27] p=0,7418	1,11 [0,58; 2,13] p=0,7419	0,80% [-4,10%; 5,80%] p=0,7416
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	7/80 (8,8%)	9/90 (10,0%)	0,86 [0,31; 2,44] p=0,7807	0,88 [0,34; 2,24] p=0,7808	-1,30% [-10,00%; 7,50%] p=0,7797

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre	35/456 (7,7%)	27/448 (6,0%)	1,30 [0,77; 2,18] p=0,3279	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3283	1,60% [-1,60%; 4,90%] p=0,3261
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	41/445 (9,2%)	34/453 (7,5%)	1,25 [0,78; 2,01] p=0,3558	1,23 [0,79; 1,90] p=0,3560	1,70% [-1,90%; 5,30%] p=0,3552
HOVON	1/91 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,46 [0,04; 5,18] p=0,5305	0,47 [0,04; 5,06] p=0,5310	-1,30% [-5,10%; 2,60%] p=0,5253
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	2/38 (5,3%)	2/41 (4,9%)	1,08 [0,14; 8,10] p=0,9378	1,08 [0,16; 7,28] p=0,9378	0,40% [-9,30%; 10,10%] p=0,9379
60 bis <90 ml/min	14/169 (8,3%)	18/182 (9,9%)	0,82 [0,40; 1,71] p=0,6019	0,84 [0,43; 1,63] p=0,6022	-1,60% [-7,60%; 4,40%] p=0,6002
≥90 ml/min	26/329 (7,9%)	16/315 (5,1%)	1,60 [0,84; 3,05] p=0,1500	1,56 [0,85; 2,84] p=0,1510	2,80% [-1,00%; 6,60%] p=0,1445
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	39/474 (8,2%)	35/497 (7,0%)	1,18 [0,74; 1,90] p=0,4868	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4869	1,20% [-2,20%; 4,50%] p=0,4871
beeinträchtigt	3/62 (4,8%)	1/41 (2,4%)	2,03 [0,20; 20,26] p=0,5449	1,98 [0,21; 18,42] p=0,5468	2,40% [-4,70%; 9,50%] p=0,5094
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	80/536 (14,9%)	67/538 (12,5%)	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2527	1,21 [0,89; 1,63] p=0,2180	2,60% [-1,50%; 6,70%] p=0,2166

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	52/313 (16,6%)	39/317 (12,3%)	1,42 [0,91; 2,22] p=0,1251	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1259	4,30% [-1,20%; 9,80%] p=0,1234
weiblich	28/223 (12,6%)	28/221 (12,7%)	0,99 [0,56; 1,73] p=0,9712	0,99 [0,61; 1,62] p=0,9712	-0,10% [-6,30%; 6,10%] p=0,9712
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	8/80 (10,0%)	10/90 (11,1%)	0,89 [0,33; 2,38] p=0,8143	0,90 [0,37; 2,17] p=0,8144	-1,10% [-10,40%; 8,10%] p=0,8137
≥50 Jahre	72/456 (15,8%)	57/448 (12,7%)	1,29 [0,88; 1,87] p=0,1883	1,24 [0,90; 1,71] p=0,1889	3,10% [-1,50%; 7,60%] p=0,1868
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	65/445 (14,6%)	60/453 (13,2%)	1,12 [0,77; 1,64] p=0,5557	1,10 [0,80; 1,53] p=0,5558	1,40% [-3,20%; 5,90%] p=0,5557
HOVON	15/91 (16,5%)	7/85 (8,2%)	2,20 [0,85; 5,69] p=0,1044	2,00 [0,86; 4,67] p=0,1083	8,20% [-1,40%; 17,90%] p=0,0924
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	6/38 (15,8%)	5/41 (12,2%)	1,35 [0,38; 4,85] p=0,6455	1,29 [0,43; 3,90] p=0,6458	3,60% [-11,70%; 18,90%] p=0,6457
60 bis <90 ml/min	26/169 (15,4%)	26/182 (14,3%)	1,09 [0,60; 1,97] p=0,7722	1,08 [0,65; 1,78] p=0,7722	1,10% [-6,30%; 8,50%] p=0,7724
≥90 ml/min	48/329 (14,6%)	36/315 (11,4%)	1,32 [0,83; 2,10] p=0,2348	1,28 [0,85; 1,91] p=0,2356	3,20% [-2,00%; 8,30%] p=0,2322

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	72/474 (15,2%)	65/497 (13,1%)	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3452	1,16 [0,85; 1,58] p=0,3453	2,10% [-2,30%; 6,50%] p=0,3453
beeinträchtigt	8/62 (12,9%)	2/41 (4,9%)	2,89 [0,58; 14,35] p=0,1947	2,65 [0,59; 11,84] p=0,2032	8,00% [-2,60%; 18,70%] p=0,1391
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	12/536 (2,2%)	4/538 (0,7%)	3,06 [0,98; 9,50] p=0,0725	3,02 [0,98; 9,31] p=0,0426	1,50% [0,10%; 3,00%] p=0,0424
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	2/90 (2,2%)	0,56 [0,05; 6,26] p=0,6354	0,56 [0,05; 6,09] p=0,6358	-1,00% [-4,90%; 2,90%] p=0,6250
≥50 Jahre	11/456 (2,4%)	2/448 (0,4%)	5,51 [1,22; 25,01] p=0,0270	5,40 [1,20; 24,24] p=0,0276	2,00% [0,40%; 3,50%] p=0,0122
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	10/445 (2,2%)	4/453 (0,9%)	2,58 [0,80; 8,29] p=0,1114	2,54 [0,80; 8,05] p=0,1120	1,40% [-0,30%; 3,00%] p=0,0998
HOVON	2/91 (2,2%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	1/38 (2,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	1/169 (0,6%)	1/182 (0,5%)	1,08 [0,07; 17,36] p=0,9581	1,08 [0,07; 17,08] p=0,9581	0,00% [-1,50%; 1,60%] p=0,9581
≥90 ml/min	10/329 (3,0%)	3/315 (1,0%)	3,26 [0,89; 11,95] p=0,0747	3,19 [0,89; 11,49] p=0,0758	2,10% [-0,10%; 4,20%] p=0,0563
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	8/474 (1,7%)	4/497 (0,8%)	2,12 [0,63; 7,07] p=0,2236	2,10 [0,64; 6,92] p=0,2240	0,90% [-0,50%; 2,30%] p=0,2166
beeinträchtigt	4/62 (6,5%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [-23,10%; 40,20%] p=0,5957
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	9/536 (1,7%)	5/538 (0,9%)	1,83 [0,61; 5,49] p=0,4080	1,82 [0,61; 5,38] p=0,2724	0,80% [-0,60%; 2,10%] p=0,2731
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	5/313 (1,6%)	5/317 (1,6%)	1,01 [0,29; 3,53] p=0,9839	1,01 [0,30; 3,46] p=0,9839	0,00% [-1,90%; 2,00%] p=0,9839
weiblich	4/223 (1,8%)	0/221 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥50 Jahre	8/456 (1,8%)	5/448 (1,1%)	1,58 [0,51; 4,87] p=0,4241	1,57 [0,52; 4,77] p=0,4244	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4192
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	9/445 (2,0%)	5/453 (1,1%)	1,85 [0,61; 5,56] p=0,2737	1,83 [0,62; 5,42] p=0,2741	0,90% [-0,70%; 2,50%] p=0,2674
HOVON	0/91 (0,0%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	8/474 (1,7%)	5/497 (1,0%)	1,69 [0,55; 5,20] p=0,3608	1,68 [0,55; 5,09] p=0,3611	0,70% [-0,80%; 2,10%] p=0,3582
beeinträchtigt	1/62 (1,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [-27,60%; 35,40%] p=0,8085
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	18/536 (3,4%)	23/538 (4,3%)	0,76 [0,41; 1,44] p=0,4999	0,78 [0,43; 1,41] p=0,4035	-1,00% [-3,20%; 1,30%] p=0,4034

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	11/313 (3,5%)	15/317 (4,7%)	0,73 [0,33; 1,62] p=0,4441	0,74 [0,35; 1,59] p=0,4443	-1,20% [-4,30%; 1,90%] p=0,4418
weiblich	7/223 (3,1%)	8/221 (3,6%)	0,86 [0,31; 2,42] p=0,7793	0,87 [0,32; 2,35] p=0,7794	-0,50% [-3,80%; 2,90%] p=0,7792
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	6/90 (6,7%)	0,18 [0,02; 1,50] p=0,1129	0,19 [0,02; 1,52] p=0,1174	-5,40% [-11,10%; 0,30%] p=0,0625
≥50 Jahre	17/456 (3,7%)	17/448 (3,8%)	0,98 [0,49; 1,95] p=0,9580	0,98 [0,51; 1,90] p=0,9580	-0,10% [-2,50%; 2,40%] p=0,9581
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	12/445 (2,7%)	13/453 (2,9%)	0,94 [0,42; 2,08] p=0,8747	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8747	-0,20% [-2,30%; 2,00%] p=0,8747
HOVON	6/91 (6,6%)	10/85 (11,8%)	0,53 [0,18; 1,53] p=0,2390	0,56 [0,21; 1,48] p=0,2410	-5,20% [-13,70%; 3,40%] p=0,2352
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	3/38 (7,9%)	1/41 (2,4%)	3,43 [0,34; 34,47] p=0,2955	3,24 [0,35; 29,79] p=0,2997	5,50% [-4,30%; 15,20%] p=0,2746
60 bis <90 ml/min	3/169 (1,8%)	5/182 (2,7%)	0,64 [0,15; 2,72] p=0,5452	0,65 [0,16; 2,66] p=0,5455	-1,00% [-4,10%; 2,10%] p=0,5387
≥90 ml/min	12/329 (3,6%)	17/315 (5,4%)	0,66 [0,31; 1,41] p=0,2875	0,68 [0,33; 1,39] p=0,2880	-1,70% [-5,00%; 1,50%] p=0,2860
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
normal	16/474 (3,4%)	21/497 (4,2%)	0,79 [0,41; 1,54] p=0,4902	0,80 [0,42; 1,51] p=0,4904	-0,80% [-3,30%; 1,60%] p=0,4881
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	2/41 (4,9%)	0,65 [0,09; 4,81] p=0,6731	0,66 [0,10; 4,51] p=0,6729	-1,70% [-9,60%; 6,30%] p=0,6828
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - Schwerwiegende UE (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					

Anhang 4-I Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen*, Studie CASSIOPEIA

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	11/536 (2,1%)	29/538 (5,4%)	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0044	0,38 [0,19; 0,74] p=0,0030	-3,40% [-5,70%; -1,20%] p=0,0030
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	5/313 (1,6%)	21/317 (6,6%)	0,23 [0,09; 0,61] p=0,0034	0,24 [0,09; 0,63] p=0,0038	-5,00% [-8,10%; -2,00%] p=0,0013
weiblich	6/223 (2,7%)	8/221 (3,6%)	0,74 [0,25; 2,16] p=0,5767	0,74 [0,26; 2,11] p=0,5768	-0,90% [-4,20%; 2,30%] p=0,5754
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	1/80 (1,3%)	6/90 (6,7%)	0,18 [0,02; 1,50] p=0,1129	0,19 [0,02; 1,52] p=0,1174	-5,40% [-11,10%; 0,30%] p=0,0625

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
≥50 Jahre	10/456 (2,2%)	23/448 (5,1%)	0,41 [0,20; 0,88] p=0,0220	0,43 [0,21; 0,89] p=0,0225	-2,90% [-5,40%; -0,50%] p=0,0184
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	7/445 (1,6%)	16/453 (3,5%)	0,44 [0,18; 1,07] p=0,0704	0,45 [0,18; 1,07] p=0,0711	-2,00% [-4,00%; 0,10%] p=0,0618
HOVON	4/91 (4,4%)	13/85 (15,3%)	0,26 [0,08; 0,81] p=0,0212	0,29 [0,10; 0,85] p=0,0238	-10,90% [-19,60%; -2,20%] p=0,0145
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	3/38 (7,9%)	1/41 (2,4%)	3,43 [0,34; 34,47] p=0,2955	3,24 [0,35; 29,79] p=0,2997	5,50% [-4,30%; 15,20%] p=0,2746
60 bis <90 ml/min	1/169 (0,6%)	6/182 (3,3%)	0,17 [0,02; 1,47] p=0,1079	0,18 [0,02; 1,48] p=0,1100	-2,70% [-5,50%; 0,10%] p=0,0619
≥90 ml/min	7/329 (2,1%)	22/315 (7,0%)	0,29 [0,12; 0,69] p=0,0050	0,30 [0,13; 0,70] p=0,0053	-4,90% [-8,10%; -1,60%] p=0,0031
UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	9/474 (1,9%)	27/497 (5,4%)	0,34 [0,16; 0,72] p=0,0053	0,35 [0,17; 0,73] p=0,0056	-3,50% [-5,90%; -1,20%] p=0,0031
beeinträchtigt	2/62 (3,2%)	2/41 (4,9%)	0,65 [0,09; 4,81] p=0,6731	0,66 [0,10; 4,51] p=0,6729	-1,70% [-9,60%; 6,30%] p=0,6828
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - SMQ Tumorlysesyndrom - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung)					

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

	D-VTd	VTd	D-VTd vs. VTd		
	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
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alle					
Alle	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.				
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Geschlecht					
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
weiblich					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Alter					
<50 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
≥50 Jahre					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Studiengruppenzugehörigkeit					
IFM	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
HOVON					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Nierenfunktion (3 Kategorien)					
<60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
60 bis <90 ml/min					
≥90 ml/min					
UE von besonderem Interesse - PT Hypertonie - UE, die zum Therapieabbruch führen (Induktion / ASCT/ Konsolidierung), Subgruppe: Leberfunktion					
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.				
beeinträchtigt					