Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 6
Abbildungsverzeichnis ... 19
Abkürzungsverzeichnis ... 39
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 44
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 45
4.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 46
4.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 48
4.1.2.1 Mortalität ... 52
4.1.2.2 Morbidität ... 53
4.1.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 56
4.1.2.4 Verträglichkeit ... 57
4.1.2.5 Subgruppenanalysen ... 60
4.1.2.6 Gesamtschau ... 61
4.2 Methodik ... 65
4.2.1 Fragestellung ... 65
4.2.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 66
4.2.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 67
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 69
4.2.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 70
4.2.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 72
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 78
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 79
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 79
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 80
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 82
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 83
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 84
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 87
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 87
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 88
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 89
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte ... 90
4.2.5.2.2.1 Mortalität ... 91
4.2.5.2.2.2 Morbidität ... 92
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 106
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit ... 107
4.2.5.2.3 Analyse Populationen ... 109
4.2.5.2.3.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 109
4.2.5.2.3.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 111
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik ... 112
4.2.5.2.4.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 112

4.2.5.2.4.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 113
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 115
4.2.5.3.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 117
4.2.5.3.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 117
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 117
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 117
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen ... 118
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen ... 120
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen ... 121
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 123
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 126
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 126
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 128
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 130
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 132
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 134
4.3.1.2.1.1 Studiendesign ... 143
4.3.1.2.1.2 Studienpopulation ... 143
4.3.1.2.1.3 Intervention ... 144
4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie ... 145
4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie ... 145
4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum ... 146
4.3.1.2.1.7 Endpunkte ... 147
4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika ... 147
4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext ... 148
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 148
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 150
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 151
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT ... 154
4.3.1.3.1.2 Morbidität - Progressionsfreies Überleben – RCT ... 158
4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur symptombegleiteten Progression – RCT ... 162
4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen – RCT ... 166
4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – Ansprechrate – RCT ... 166
4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT ... 171
4.3.1.3.1.4.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT ... 176

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – RCT ... 180
4.3.1.3.1.6 Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT ... 183
4.3.1.3.1.7 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT ... 187
4.3.1.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT ... 199
4.3.1.3.1.9 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen - RCT ... 255
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT ... 277
4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – RCT ... 316
4.3.1.3.1.12 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 334
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 532
4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen ... 533
4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen ... 538
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität ... 563
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität ... 567
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 633
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit ... 705
4.3.1.3.2.7 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen ... 733
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 734
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 734
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 734
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 734
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 735
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 735
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 735
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 738
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 738
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 738
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 738
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 739
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 740
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 740
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 741
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 741
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 742
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 742
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 743
4.3.2.3.2.1 Studiendesign ... 755
4.3.2.3.2.2 Studienpopulation ... 755
4.3.2.3.2.3 Intervention ... 757
4.3.2.3.2.4 Vergleichstherapie ... 758
4.3.2.3.2.5 Dauer der Studie ... 758

4.3.2.3.2.6 Analysezeitraum ... 759
4.3.2.3.2.7 Endpunkte ... 759
4.3.2.3.2.8 Patientencharakteristika ... 761
4.3.2.3.2.9 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ... 761
4.3.2.3.2.10 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 762
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 764
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen ... 766
4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 766
4.3.2.3.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 768
4.3.2.3.3.1.3 Morbidität – Ansprechen – weitere Untersuchungen ... 770
4.3.2.3.3.1.3.1 Morbidität – Ansprechrate – weitere Untersuchungen ... 771
4.3.2.3.3.1.3.2 Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – weitere Untersuchungen ... 775
4.3.2.3.3.1.3.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen ... 776
4.3.2.3.3.1.4 Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – weitere Untersuchungen ... 778
4.3.2.3.3.1.5 Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – weitere Untersuchungen ... 780
4.3.2.3.3.1.6 Morbidität – EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen ... 782
4.3.2.3.3.1.7 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen ... 784
4.3.2.3.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – weitere Untersuchungen ... 793
4.3.2.3.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – weitere Untersuchungen ... 798
4.3.2.3.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen ... 805
4.3.2.3.3.1.11 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen ... 809
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 845
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 845
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 846
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 846
4.4.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 847
4.4.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 847
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 848
4.4.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1 ... 848
4.4.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2 ... 849
4.4.2.2.1 Mortalität ... 849
4.4.2.2.2 Morbidität ... 850
4.4.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 853
4.4.2.2.4 Verträglichkeit ... 854
4.4.2.2.5 Subgruppenanalysen ... 857
4.4.2.2.6 Gesamtschau ... 857

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 860
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 861
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 861
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 861
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 861
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 861
4.6 Referenzliste ... 863
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 871
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 875
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 878
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 880
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 1059
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 1098
Anhang 4-G : Teilanwendungsgebiet B.2 - Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten PRO ... 1131
Anhang 4-H : Teilanwendungsgebiet B.2 – Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT ... 1172
Anhang 4-I : Teilanwendungsgebiet B.2 – Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ, HLT oder PT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ... 1223
Anhang 4-J : Teilanwendungsgebiet B.2 – Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionsterm) ... 1231

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie APOLLO 62
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung 75
Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie APOLLO und in der Studie MM-014 – Teilanwendungsgebiet B.1 110
Tabelle 4-4: Analyse-Populationen in der Studie APOLLO – Teilanwendungsgebiet B.2 112
Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie APOLLO 119
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität - *Gesamtüberleben* 154
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - *Gesamtüberleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 156
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Morbidität - *PFS* 158
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - *PFS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität – *PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 160

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität - *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* 162
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 165
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität - *Ansprechrate* 167
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - *Ansprechrate* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 169
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität - *Zeit bis zum ersten Ansprechen* 171
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 173
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität - *Dauer des Ansprechens* 176
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - *Dauer des Ansprechens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens (3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 178
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität - *MRD-Negativitätsrate* 180
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 181
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* 183
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 185
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität – *EQ-5D VAS* 187
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt – 1. Datenschnitt 189
Tabelle 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 193

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 196
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 199
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt – 1. Datenschnitt 203
Tabelle 4-48: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 207
Tabelle 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 210
Tabelle 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 213
Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 216
Tabelle 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 219
Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 222
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 225
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 228
Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 231
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 234
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 239
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 245
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 250
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* .. 255
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt – 1. Datenschnitt 258

Tabelle 4-64: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 262

Tabelle 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Nebenwirkungen der Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 265

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen - Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 268

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen - Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 271

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen - Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 273

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen - Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 275

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 277

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 281

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 284

Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 287

Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 290

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 293

Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 296

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 299

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 304

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 308

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 312

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* 316

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 317

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 319

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Körperliche Selbstwahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 322

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 325

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 328

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 330

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 332

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 334

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 336

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 339

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3),* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE,* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 391

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 396

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 405

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 411

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 425

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 439

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 454

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 458

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 472

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 487

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 502

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 517

Tabelle 4-107: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 534

Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie APOLLO 540

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben* (1. Datenschnitt) - Studie APOLLO 563

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS* - Studie APOLLO 567

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechrate* - Studie APOLLO 569

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen)* - Studie APOLLO 572

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7 Punkte,* Studie APOLLO 575

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO.. 578

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO 592

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte,* Studie APOLLO 604

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte,* Studie APOLLO 618

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte,* Studie APOLLO 630

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO 633

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO 650

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte,* Studie APOLLO 657

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte,* Studie APOLLO 673

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO 680

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO 685

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO 695

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte,* Studie APOLLO 698

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten (2. Datenschnitt),* Studie APOLLO 705

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE-Grad >= 3)* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT (2. Datenschnitt), Studie APOLLO 709

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation) (2. Datenschnitt),* Studie APOLLO 717

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt),* Studie APOLLO 720

Tabelle 4-131: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen 734

Tabelle 4-132: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 735

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 736

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 736

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 737

Tabelle 4-136: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 737

Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 739

Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 740

Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 740

Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 741

Tabelle 4-141: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 744
Tabelle 4-142: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 747
Tabelle 4-143: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 749
Tabelle 4-144: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014 753
Tabelle 4-145: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Unterlagen 762
Tabelle 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 765
Tabelle 4-147: Operationalisierung von Mortalität - *Gesamtüberleben* – weitere Untersuchungen 766
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 767
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014 767
Tabelle 4-150: Operationalisierung von Morbidität – *PFS* – weitere Untersuchungen 768
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 770
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014 770
Tabelle 4-153: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrate – weitere Untersuchungen 771
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 773
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014 774
Tabelle 4-156: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* – weitere Untersuchungen 775
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 776
Tabelle 4-158: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen 777
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 778
Tabelle 4-160: Operationalisierung von Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* – weitere Untersuchungen 778
Tabelle 4-161: Ergebnisse für Morbidität – Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 779
Tabelle 4-162: Operationalisierung von Morbidität - *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – weitere Untersuchungen 780

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 781
Tabelle 4-164: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen 782
Tabelle 4-165: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 783
Tabelle 4-166: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen 784
Tabelle 4-167: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 786
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 788
Tabelle 4-169: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 790
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 792
Tabelle 4-171: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* – weitere Untersuchungen 794
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 795
Tabelle 4-173: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 796
Tabelle 4-174: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 796
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 797
Tabelle 4-176: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – weitere Untersuchungen 798
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 800
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 801

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 802

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 804

Tabelle 4-181: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* – weitere Untersuchungen 805

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 806

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 807

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 808

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 809

Tabelle 4-186: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* – weitere Untersuchungen 809

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Verträglichkeit- *Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 812

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Verträglichkeit- *Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014 814

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO 814

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3),* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO 819

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4),* die bei mindestens 3 % der Patienten aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014 823

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE,* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm

aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO 825

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO 827

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO 828

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 829

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 831

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO..... 833

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO..... 835

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO..... 837

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO..... 839

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO..... 841

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO..... 843

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 845

Tabelle 4-204: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen..... 846

Tabelle 4-205: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie APOLLO..... 857

Tabelle 4-206: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 860

Tabelle 4-207 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.1..... 878

Tabelle 4-208 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.2..... 879

Tabelle 4-209 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.1..... 880

Tabelle 4-210 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.2 956
Tabelle 4-211 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA für Teilanwendungsgebiet B.1 1032
Tabelle 4-212 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA für Teilanwendungsgebiet B.2 1045
Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APOLLO 1060
Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-014..... 1086
Tabelle 4-215 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APOLLO 1099
Tabelle 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-014..... 1128

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 157

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO..... 161

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO..... 166

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 174

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen, 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 175

Abbildung 4-7:: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens, 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO..... 179

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO..... 186

Abbildung 4-9: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 195

Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 209

Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 212

Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 215

Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 218

Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 221

Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 224

Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 227

Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 230

Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO..... 233

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 244

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 254

Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 264

Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Nebenwirkungen der Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 267

Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 283

Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 286

Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 289

Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 292

Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 295

Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 298

Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 321

Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Körperliche Selbstwahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO 324

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 343

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 344

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 345

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 346

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 347

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 349

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 350

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 351

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 352

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 353

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 370

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Febrile Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 371

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 372

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 373

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 374

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 375

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 384

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Lymphopenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 385

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Febrile Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 386

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 387

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 388

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Lymphopenie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 389

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Pneumonie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO. 390

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – PT Pneumonie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 394

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – PT Pneumonie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 395

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 415

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 416

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 417

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 418

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 419

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 420

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 421

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 422

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 423

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 424

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 429

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 430

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 431

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 432

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 433

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 434

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 435

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 436

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 437

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 438

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Jegliche UE, Safety Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 444

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 445

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 446

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 447

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 448

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 449

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 450

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 451

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 452

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 453

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 456

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 457

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 463

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 464

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 464

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 465

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 466

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 467

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 468

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 469

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 470

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 471

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 477

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 478

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 479

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 480

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 481

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 482

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 483

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 484

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 485

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 486

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 492

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 493

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 494

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 495

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 496

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 497

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 498

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 499

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 500

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 501

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 507

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 508

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 509

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 510

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 511

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 512

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 513

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 514

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 515

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 516

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 522

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 523

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 524

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 525

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 526

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 527

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 528

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 529

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 530

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 531

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 565

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 566

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie normal, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 568

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer), ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 569

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 573

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO..... 574

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 576

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS >= 1, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 577

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 582

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 583

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 584

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 585

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 586

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO..... 587

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 588

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 589

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 590

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 591

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO ... 596

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 597

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 598

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO ... 599

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 600

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie >=65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 601

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 602

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie nicht-weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 603

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 608

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO ... 609

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 610

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 611

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 612

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 613

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 614

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 615

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 616

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 617

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO ... 622

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 623

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 624

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 625

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO..... 626

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie >=65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 627

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 628

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie nicht-weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 629

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Lenalidomid-refraktär, Kategorie ja, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 631

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie nein, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 632

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 638

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 639

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 640

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 641

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 642

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 643

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 644

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 645

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 646

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 647

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 648

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 649

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie normal, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 653

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer), ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 654

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 655

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 656

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 661

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 662

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 663

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 664

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 665

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert, 15 Punkte Subgruppe, Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 666

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 667

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 668

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 669

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 670

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 671

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 672

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie normal, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 676

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer), ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 677

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 678

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 679

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 682

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 683

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >=85 kg, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 684

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 689

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 690

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 691

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie >=65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 692

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 693

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie nicht-IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 694

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 696

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie nicht-IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 697

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 701

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 702

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 703

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie nicht-IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO 704

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – Schwerwiegende UE, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 707

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – Schwerwiegende UE, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 708

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 712

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 713

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >= 85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 714

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Pneumonie, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 715

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Pneumonie, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 716

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO .. 718

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe Abstammung, Kategorie nicht-weiß, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 719

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 724

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 725

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 726

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 727

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >=85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 728

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 729

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 730

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 731

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 732

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >=85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO 733

Abbildung 4-250: Flow-Chart gemäß CONSORT, Studie APOLLO 1085

Abbildung 4-251: Flow-Chart gemäß CONSORT, Studie MM-014 (Kohorte B); 1097

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce/ AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
antiHBc	Antikörper gegen das Hepatits B-Core-Antigen
antiHBs	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
ASH	Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
C1D1	Zyklus 1, Tag 1
ca.	circa
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CR	komplettes Ansprechen (complete response)
CrCl	Kreatinin- Clearance (Creatinine Clearance)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
D-Pd	Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason
DSIFE	Daratumumab-specific Immunofixation Electrophoresis
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimesnsions 3 Levels
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
exkl.	exklusive
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde
FLC	freie Leichtketten (free light chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
HTA	Health Technology Assessment
i.v.	intravenös
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
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMiD	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRs	infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reaction)
ISS	Internationales Staging-System
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minuten
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeated Measurement
MR	minimales Ansprechen (minimal response)
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
NA	nicht verfügbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrate (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
p.o.	per os
PCR	Polymerase Chain Reaction
Pd	Pomalidomid und Dexamethason
PD	Krankheitsprogression (progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie
PI	Proteasom-Inhibitor
PK/PD	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik
PR	partielles Ansprechen (partial response)
PRO	patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QT	Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit)
QTc	Korrigierte QT-Zeit
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
REMS	Risk Evaluation Mitigation Strategy
rHuPH20	rekombinante humane Hyaluronidase
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
sCR	stringent komplettes Ansprechen (stringent complete response)
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36	Short Form-36
sFLC	Serum freie Leichtketten (serum free light chains)
SGB	Sozialgesetzbuch

SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	treatment-emergent adverse event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTBR	Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to best response)
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (Time to next treatment)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to response)
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Das vorliegende Modul 4B umfasst die gemäß Zulassung gesondert zu betrachtenden und getrennt zu bewertenden Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2. Die Zulassung der Wirkstoffkombination Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason wurde am 23. Juli 2021 (Notification date) von der European Medicines Agency (EMA) unter folgendem Zulassungstext erteilt:

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Auf Basis der gegenständlichen Zulassung ergeben sich aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH die folgenden Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2:

Teilanwendungsgebiet B.1

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Teilanwendungsgebiet B.2

Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Das vorliegende Modul 4B nimmt eine getrennte Darstellung und Bewertung der beiden Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 innerhalb der jeweiligen Modulabschnitte vor. Abschnitte, in denen Informationen Gültigkeit für beide Teilanwendungsgebiete besitzen, werden lediglich einfach dargestellt, um identische Dopplungen zu vermeiden. Zu Beginn eines jeden Abschnittes wird aus diesem Grund entsprechend vermerkt, ob die Darstellung der Informationen nach Teilanwendungsgebieten getrennt erfolgt oder ob es sich um eine gemeinsame Darstellung handelt.

Die Darstellung von Abschnitt 4.1 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

4.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Datenquellen

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

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten und Limitationen hinsichtlich methodisch aussagekräftiger indirekter Vergleiche, werden für das Teilanwendungsgebiet B.1 ausschließlich Daten aus dem Behandlungsarm mit Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) der Zulassungsstudie APOLLO (54767414MMY3013) für einen Zuschnitt gemäß eines Stratifikationsfaktors (ITT 2L Population) sowie Daten auf Basis des D-Pd-Armes der Phase II-Studie MM-014 (NCT01946477) dargestellt. Die Studie APOLLO ist eine offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie, die Studie MM-014 ist eine offene, nicht randomisierte Multi-Kohorten Phase II-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens von Daratumumab im Teilanwendungsgebiet B.1 werden prospektive randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen die Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Daratumumab. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten und ergänzend dargestellten Studien APOLLO und MM-014 wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht, und die Angaben in Studienregistern zur Studie APOLLO sowie die Vollpublikation und der Studienregistereintrag zur Studie MM-014.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Informationssynthese und -analyse

Die Studie APOLLO sowie die Studie MM-014 werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)- Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Demgemäß werden die Ziele der Studien und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Für die Studie MM-014 erfolgt die Erstellung des CONSORT-Statements basierend auf den entsprechend publizierten Volltexten und Studienregistereinträgen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B.1 liegen keine vergleichenden Daten vor. Ergebnisse der Studie APOLLO werden entlang aller erhobenen Endpunkte in der ITT 2L Population ausgewertet und vorliegenden Dossier dargestellt. Zusätzlich werden alle verfügbaren Ergebnisse der Studie MM-014 dargestellt. Die Daten sind nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine vergleichenden Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

4.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Fragestellung

Gemäß § 35a SGB V soll der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Datenquellen

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

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis eines Zuschnittes gemäß eines Stratifikationsfaktors (ITT 3L+ Population) der Zulassungsstudie 54767414MMY3013 (Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid und Dexamethason, im Folgenden „APOLLO“) bewertet. Die Studie APOLLO ist eine offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens von Daratumumab im Teilanwendungsgebiet B.2 werden prospektive randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen die Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Daratumumab. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

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

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Informationssynthese und -analyse

Die Studie APOLLO wird anhand eines CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B.2 wird im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie APOLLO erhoben, ausgewertet und für die ITT 3L+ Population bzw. Safety 3L+ Population im gegenständlichen Teilanwendungsgebiet B.2 im Dossier dargestellt:

Im Dossier werden die folgenden Endpunkte der Studie APOLLO dargestellt:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
    - Progressionsfreies Überleben (PFS)
    - Zeit bis zur symptombegleiteten Progression
    - Ansprechrate
    - Zeit bis zum ersten Ansprechen
    - Dauer des Ansprechens
    - Minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD)-Negativitätsrate
    - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
    - EuroQol 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) Gesundheitszustand

    - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen
    - (EORTC QLQ- Module 20 (MY20) Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
    - EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
- Verträglichkeit
    - Verträglichkeit

Für die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse der ITT 3L+ Population des 1. Datenschnitts der Studie APOLLO, der im Statistischen Analyseplan präspezifizierten 1. Interimsanalyse, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Nutzenkategorie Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Safety 3L+ Population des 2. Datenschnitts, einem von der Food and Drug Administration (FDA) angeforderten 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt, als reifste und belastbarste verfügbare Daten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Sofern auf Endpunkebene keine wesentlichen limitierenden Faktoren bestehen, ergibt sich unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der Studie APOLLO und des als niedrig bewerteten Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit für den Vergleich von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich, dass maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

4.1.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen D-Pd und Pd. Die mediane Überlebenszeit ist in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die vorliegende Datenlage erlaubt zum Zeitpunkt der Zulassung und Dossiererstellung keine belastbare Aussage zur Veränderung des Gesamtüberlebens unter D-Pd. Belastbare Evidenz zum Gesamtüberleben kann im Rahmen späterer Datenschnitte der Studie APOLLO erwartet werden.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität

Für die bewertungsrelevante 3L+ Population des Teilanwendungsgebietes B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ können anhand der aktuell vorliegenden Evidenz keine belastbaren Aussagen zum Gesamtüberleben abgeleitet werden. Daher ist für die Nutzenkategorie Mortalität **ein Zusatznutzen nicht belegt.**

4.1.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* der *Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie* sowie dem *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30* und *QLQ-MY20 Symptomskalen* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS* und das Erreichen der *MRD-Negativität* dargestellt.

Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

In klinischen Studien zum Multiplen Myelom wird die Krankheitsprogression durch Laborparameter festgestellt. Dies allein markiert jedoch nicht immer auch ein unmittelbar spürbares Voranschreiten der Erkrankung. Die interessierende Variable im Hinblick auf Patientenrelevanz stellt die krankspezifische Symptomatik dar. Mit einer vom Patienten nicht direkt spür- oder erlebbaren Krankheitsprogression können jedoch auch bestimmte myelomassoziierte für den Patienten direkt spürbare oder weitere schwere bzw. schwerwiegende Symptome einhergehen. Ein solches symptombegleitetes Progressions-Ereignis ist somit unmittelbar patientenrelevant.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko eines Progressions-Events, welches mit einer myelomassoziierten patientenrelevanten Symptomatik einhergeht, ist unter Behandlung mit D-Pd um 37 % geringer als unter Behandlung mit Pd (HR= 0,63 [0,46; 0,87]; p=0,0046) Die mediane Zeit bis zur symptombegleiteten Progression kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd beinahe verdoppelt werden (16,70 Monate vs. 9,26 Monate).

Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, oftmals aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Antimyelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Antimyelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit der spürbaren Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte, und stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko aufgrund drohender Symptome eine nachfolgende Antimyelomtherapie beginnen zu müssen ist unter Behandlung mit D-Pd 38 % niedriger als unter Behandlung mit Pd (HR=0,62 [0,44; 0,88]; p=0,0077). Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer nachfolgenden Therapie kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd verdoppelt werden (23,23 Monate vs. 11,83 Monate).

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten minimalen klinisch bedeutsamen Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 7 Punkten und 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptome zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt sowohl unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten als auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit D-Pd gegenüber der Behandlung mit Pd im Hinblick auf die Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten. Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die unmittelbare Patientenrelevanz von finanziellen Schwierigkeiten als myelomassoziiertes Symptom ist im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts nicht gegeben, daher wird die zugehörige Symptomskala nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelomassoziierte Symptome zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt sowohl unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten als auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten für keine der Symptomskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des PFS als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. Das PFS ist geeignet auch bei geringer Fallzahl und bereits nach kurzer Studiendauer belastbare Aussagen über die Wirksamkeit von Therapien abzuleiten. Des Weiteren stellt die Progressionsfreiheit ein relevantes Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten, sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. Dem Endpunkt PFS wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, aufgrund der Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier unterstützend dargestellt.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko einer Progression ist unter Behandlung mit D-Pd um 39 % geringer als unter Behandlung mit Pd (HR=0,61 [0,45; 0,83]; p=0,0019). Die mediane Zeit bis zur Progression kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd verdoppelt werden (12,42 Monate vs. 6,54 Monate). Die Ergebnisse zum Endpunkt *PFS* werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie handelt.

MRD-Negativitätsrate

Durch Bestimmung der MRD-Negativität lässt sich die vollständige Eliminierung der Myelomzellen feststellen. Dies fungiert als wichtiger prognostischer Faktor im Hinblick auf eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben. Dem Endpunkt MRD-Negativität wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, aufgrund der Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier unterstützend dargestellt.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt für alle drei zugrunde gelegten Schwellenwerte der MRD-Negativität statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Die Wahrscheinlichkeit den MRD-Negativitätsstatus (Schwellenwert 10^{-4} und Schwellenwert 10^{-5}) zu erreichen ist unter Behandlung mit D-Pd mehr als viermal so hoch wie unter Behandlung mit Pd. MRD-Negativität unter Zugrundelegung des Schwellenwertes 10^{-6} wird unter Behandlung mit D-Pd von 6 Patienten erreicht, unter Behandlung mit Pd von keinem Patienten. Die Ergebnisse zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen, sondern ergänzend dargestellt, da es sich um einen bedeutenden klinischen Endpunkt handelt.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität, dass die Behandlung mit D-Pd die Bedrohung durch schwerwiegende Symptome, welche die Einleitung einer nachfolgenden Antimyelomtherapie notwendig macht, signifikant hinauszögert. Dabei manifestiert sich der Vorteil der Verzögerung der Krankheitssymptomatik bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, welche unter Therapie mit D-Pd nachweislich seltener von myelomassoziierten, patientenrelevanten Symptomen begleitet wird. Unterstützend zeigt sich im Hinblick auf sämtliche Ansprechparameter die signifikante Überlegenheit von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegenden Ergebnisse stellen einen therapeutischen Nutzen im beträchtlichen Ausmaß dar, weil das Auftreten schwerwiegender und bedrohlicher Symptome verhindert oder hinausgezögert wird. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Für das bewertungsrelevante Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ ergibt sich für die Nutzenkategorie Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.1.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten des *EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustandes* und *der EORTC QLQ-C30* und *QLQ-MY20 Funktionsskalen* abgeleitet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten weder für die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand noch für eine der Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

Die Funktionsskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten für keine der Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die in der Studie APOLLO berichteten Endpunkte der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert. Für die patientenberichteten Endpunkte kann eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Für die eingeschlossenen Endpunkte lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen, daher ist für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität **ein Zusatznutzen nicht belegt.**

4.1.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von D-Pd gegenüber Pd in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten unerwünschten Ereignissen (UE) auf System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) Ebene dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der UE von besonderem Interesse vorgenommen. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Die Diskussion des Verträglichkeitsprofils und die Ableitung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit erfolgt auf Basis der Daten des 2. Datenschnittes zur Safety 3L+ Population. Bei dem 2. Datenschnitt handelt es sich um einen von der FDA geforderten 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt, welcher zum Zeitpunkt der Zulassung und Dossiereinreichung für die Nutzenkategorie Verträglichkeit die reifsten und damit belastbarsten Daten umfasst.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten in den Gesamtraten von jeglichen UE, schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad >=3), schwerwiegenden UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) und UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

PT Leukopenie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Leukopenien der Kategorien jegliche UE und schwere UE (CTCAE >=3) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und gut behandelbar.

PT Lymphopenie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Lymphopenien der Kategorie schwere UE (CTCAE >=3) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und gut behandelbar.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

PT Pneumonie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Pneumonien der Kategorien schwere UE (CTCAE >=3) und schwerwiegende UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und behandelbar.

UE von besonderem Interesse

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die im Statistischen Analyseplan der Studie APOLLO präspezifizierten, folgenden UE von besonderem Interesse dargestellt und diskutiert:

- Infusionsreaktionen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Sekundärmalignome

Ergänzend dazu erfolgt eine Diskussion folgender weiterer UE von besonderem Interesse:

- Zytopenie (PT-Aggregation)
- Pneumonie (PT-Aggregation)
- Blutungen (Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ) exkl. Laborbegriffen)
- Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)
- Virale Infektionen (PT-Aggregation)

Infusionsreaktionen

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Infusionsreaktionen der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. In den übrigen Kategorien zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Infusionsreaktionen.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. In den übrigen Kategorien zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC).

Sekundärmalignome

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Sekundärmalignomen unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Ergänzende Darstellung

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von *Zytopenien (PT-Aggregation), Pneumonien (PT-Aggregation), Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* oder *Viralen Infektionen (PT-Aggregation)* unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Weder auf Basis der Gesamtraten der Verträglichkeit noch auf Basis der UE von besonderem Interesse lassen sich statistisch signifikante Unterschiede feststellen. Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind im Allgemeinen gut behandelbar. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen. Auch bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT, zeigen sich mit der Leukopenie, Lymphopenie und Pneumonie im D-Pd-Arm drei signifikant gehäuft auftretende PT, die allesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab zuzuordnen sind und in der Studie APOLLO nicht zu Therapieabbrüchen geführt haben. Daher resultiert für die Nutzenkategorie Verträglichkeit **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

4.1.2.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie APOLLO zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. 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.

4.1.2.6 Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie APOLLO zusammen. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie APOLLO

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie APOLLO (D-Pd vs. Pd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt (21.07.2020)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Kein Beleg für einen Zusatznutzen**
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,84; 95 %-KI [0,55; 1,29]; p=0,4319
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression
16,70 vs. 9,26 Monate HR=0,63; 95 %-KI: [0,46; 0,87]; p=0,00493
Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie
23,23 vs. 11,83 Monate HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,0077
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)
12,42 vs. 6,54 Monate HR=0,61; 95 %-KI: [0,45; 0,83]; p=0,0019
MRD-Negativität (ergänzend dargestellt)
8,9 % vs. 2,2 % RR=4,08; 95 %-KI: [1,18; 14,13], p=0,0267
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Kein Beleg für einen Zusatznutzen**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt (15.11.2020)
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
0,26 vs. 0,25 Monate HR=1,10; 95 %-KI [0,86; 1,42]; p=0,4518
Schwere UE (CTCAE-Grad >= 3)
0,69 vs. 0,72 Monate HR=1,21; 95 %-KI [0,93; 1,57]; p=0,1590
Schwerwiegende UE
0,26 vs. 0,25 Monate HR=1,20; 95 %-KI [0,84; 1,72]; p=0,3202
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)
13,60 vs. 14,88 Monate HR=1,81; 95 %-KI [0,62; 5,27]; p=0,2738
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,34; 95 %-KI [0,06; 2,02]; p=0,2378
UE von besonderem Interesse
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)* 3,02 vs. 5,19 Monate HR=1,38; 95 %-KI [1,02; 1,87]; p=0,0355)
PT Leukopenie *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)* NA vs. NA Monate HR=1,84; 95 %-KI [1,03; 3,29]; p=0,0389)
PT Leukopenie *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* NA vs. NA Monate HR=2,97; 95 %-KI [1,26; 7,03]; p=0,0132)
PT Lymphopenie *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* NA vs. NA Monate HR=5,76; 95 %-KI [1,69; 19,66]; p=0,0052)

PT Pneumonie *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* NA vs. NA Monate HR=2,24; 95 %-KI [1,02; 4,92]; p=0,0438)
PT Pneumonie *Schwerwiegende UE* NA vs. NA Monate HR=2,21; 95 %-KI [1,04; 4,66]; p=0,0379)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analoge Scale, EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse

Für das bewertungsrelevante Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“, kann anhand der vorliegenden Evidenz der Studie APOLLO für D-Pd im Hinblick auf die Verhinderung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome eine bislang nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nachgewiesen werden. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab, sind im Allgemeinen gut behandelbar und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Modul 4B beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf Basis der gegenständlichen Zulassung ergeben sich aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH die folgenden Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2:

- *Teilanwendungsgebiet B.1:* Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.
- *Teilanwendungsgebiet B.2:* Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Die Darstellung von Abschnitt 4.2.1 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

Am 06.07.2021 erfolgte durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA eine Anpassung der zVT. Diese kurzfristige Änderung wurde der Janssen-Cilag GmbH erst mit Schreiben vom 13.07.2021, eingegangen am 15.07.2021, postalisch mitgeteilt (1). Vor diesem Hintergrund war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

4.2.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Fragestellung

Modul 4B beantwortet für das Teilanwendungsgebiet B.1 die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Intervention

Die in diesem Dossier dargestellte Intervention ist der monoklonale Antikörper Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (2).

Vergleichstherapie

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für dieses Teilanwendungsgebiet festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Festlegung der aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA gemäß der Niederschrift zur Beratungsanforderung B-223 erfolgte auf Grundlage eines breiteren Anwendungsgebietes, welches Patienten mit mindestens einer vorherigen Therapie einschließt (3). Da das gegenständliche Teilanwendungsgebiet B.1 vollumfänglich durch das der Beratungsanforderung zugrunde liegende Anwendungsgebiet abgedeckt wird, ist keine Abweichung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erwarten.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (4) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie 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 bevorzugt randomisierte kontrollierte Studien (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Sofern keine Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Ergebnisdarstellung Studien geringerer Evidenzstufe herangezogen. Die methodische Qualität der Studien wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Fragestellung

Modul 4B beantwortet für das Teilanwendungsgebiet B.2 die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die

bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Intervention

Die in diesem Dossier dargestellte Intervention ist der monoklonale Antikörper Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (2).

Vergleichstherapie

Die vom G-BA für dieses Teilanwendungsgebiet festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt (3):

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Festlegung der aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA gemäß der Niederschrift zur Beratungsanforderung B-227 erfolgte auf Grundlage eines vorläufigen Anwendungsgebietes, welches explizit rezidivierte und refraktäre Patienten einschließt (3). Für die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das gegenständliche Teilanwendungsgebiet B.2 ist keine Abweichung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erwarten.

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

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (4) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie 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 bevorzugt randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die methodische Qualität der Studien 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. Die Darstellung von Abschnitt 4.2.2 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

4.2.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren (2).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (2).

Dosierung

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (2) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wie folgt verabreicht:

Daratumumab

Die Gabe von Daratumumab erfolgt ab dem 1. Amendment der Studie APOLLO in einer Dosierung von 1800 mg s.c., zuvor wurde Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Die Gabe von Daratumumab erfolgt dabei unabhängig von der Applikationsform in den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) an den Tagen 1, 8, 15 und 22. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab jeweils an Tag 1 bis zur Krankheitsprogression verabreicht.

Pomalidomid

Die Gabe von Pomalidomid erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus bis zur Krankheitsprogression.

Dexamethason

Die Gabe von Dexamethason erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern <=75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre. Während der Wochen, in denen Daratumumab i.v. verabreicht wird, erfolgt die Gabe von Dexamethason mit einer halben Dosis (20 mg) vor der Infusion. Die Einnahme der verbleibenden Hälfte der Dosis (20 mg) wird am darauffolgenden Tag durch den Patienten selbst durchgeführt.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 14.10.2020 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-223) (3). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, lautet:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
  oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
  oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
  oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
  oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
  oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
  oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
  oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die durch den G-BA im gegenständlichen Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nach Ansicht der Janssen-Cilag GmbH übertragbar auf das zu bewertende Teilanwendungsgebiet B.1. Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (4) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit. 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.

Studiendesign

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

Studiendauer

Bei klinischen Studien in dem betrachteten Anwendungsgebiet 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. Ausgeschossen 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.

4.2.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben (2).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (2).

Dosierung

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (2) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wie folgt verabreicht:

Daratumumab

Die Gabe von Daratumumab erfolgt ab dem 1. Amendment der Studie APOLLO in einer Dosierung von 1800 mg s.c., zuvor wurde Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Die Gabe von Daratumumab erfolgt dabei unabhängig von der Applikationsform in den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) an den Tagen 1, 8, 15 und 22. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab jeweils an Tag 1 bis zur Krankheitsprogression verabreicht.

Pomalidomid

Die Gabe von Pomalidomid erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus bis zur Krankheitsprogression.

Dexamethason

Die Gabe von Dexamethason erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern <=75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre. Während der Wochen in denen Daratumumab i.v. verabreicht wird, erfolgt die Gabe von Dexamethason mit einer halben Dosis (20 mg) vor der Infusion. Die Einnahme der verbleibenden Hälfte der Dosis (20 mg) wird am darauffolgenden Tag durch den Patienten selbst durchgeführt.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 14.10.2020 nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-227) (3). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Festlegung der aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA gemäß der Niederschrift zur Beratungsanforderung B-227 erfolgte auf Grundlage eines vorläufigen Anwendungsgebietes (3). Die durch den G-BA in der Beratungsanforderung definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf das gegenständliche Teilanwendungsgebiet B.2 anwendbar.

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

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (4) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit. 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.

Studiendesign

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

Studiendauer

Bei klinischen Studien in dem betrachteten Anwendungsgebiet 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. Ausgeschossen 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 **für beide Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2** und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patienten-population	**E1**	Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	**A1**	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation von Daratumumab (2)
Intervention	**E2**	Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	**A2**	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (2)
Dosierung	**E3**	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gemäß der Beschreibung zu diesem Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Daratumumab (2)	**A3**	Dosierung abweichend	Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab (2)

Kriterium	**Einschlusskriterium**		**Ausschlusskriterium**		**Begründung**
Vergleichstherapie	**E4**	**Teilanwendungsgebiet B.1** folgende Therapien stellen geeignete Komparatoren dar: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin *oder* Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder* Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder* Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder* Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder* Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder* Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder* Daratumumab in Kombination mit	**A4**	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die aus dem Beratungsgespräch am 14.10.2020 abgeleitete zweckmäßige Vergleichstherapie (3)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
		Bortezomib und Dexamethason **Teilanwendungsgebiet B.2** folgende Therapien stellen geeignete Komparatoren dar: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder* Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder* Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder* Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder* Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder* Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder* Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder* Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason *oder* Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason			

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Endpunkte	**E5**	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit	**A5**		Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (4)
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 (4)
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(4)
Studienstatus	**E9**	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	**A9**	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Für Abschnitt 4.2.3.2 erfolgt eine gemeinsame Darstellung für beide Teilanwendungsgebiete.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.06.2021). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung für beide Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2. 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 im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier 6.0 (5) empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane-Filter* verwendet (6, 7). Die im *Cochrane Central Register of Controlled Trials* gefundenen Treffer wurden nicht bezüglich des Studientyps eingegrenzt. Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Primärpublikation der Studie APOLLO (8) wurde im Rahmen der durchgeführten systematischen bibliografischen Literaturrecherche nicht gefunden, da diese erst kurz nach dem Suchzeitpunkt in die recherchierten Datenbanken aufgenommen wurde. Zum Zwecke der Vollständigkeit wird die Primärpublikation daher ergänzt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Für Abschnitt 4.2.3.4 erfolgt eine gemeinsame Darstellung für beide Teilanwendungsgebiete.

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), sowie *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 02.06.2021).

Ebenso wird das *Arzneimittelinformationssystem* (AMIce; https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html), das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medicines Agency* (EMA, (https://clinicaldata.ema.europa.eu) (Suchzeitpunkt: 29.06.2021) sowie das Suchportal für klinische Prüfungen von *PharmNetBund* (https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off) (Suchzeitpunkt: 06.07.2021) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid 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, Cyclophosphamid und Dexamethason erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und 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 –ergebnissen[1]. 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.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für Abschnitt 4.2.3.5 erfolgt eine gemeinsame Darstellung für beide Teilanwendungsgebiete.

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: 16.06.2021). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Daratumumab) und der Handelsname (Darzalex®) sowie die Produktbezeichnung (HuMax-CD38; HuMaxCD38, HuMax CD38) 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 in den bewertungsrelevanten Anwendungsgebieten für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason. Weitere Einschränkungen hinsichtlich des Therapiegebiets, Orphan Drug-Status oder den Verfahrensstand werden nicht vorgenommen.

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 4-9 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, 4.2.3.4 und 4.2.3.5 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Für Abschnitt 4.2.3.5 erfolgt eine gemeinsame Darstellung für beide Teilanwendungsgebiete.

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) gemäß Teilanwendungsgebiet 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 4-10) 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) gemäß Teilanwendungsgebiet 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 4-10) 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) gemäß Teilanwendungsgebiet 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 4-10) 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.

Für Abschnitt 4.2.4 erfolgt eine gemeinsame Darstellung für beide Teilanwendungsgebiete.

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

C: Ergebnissicherheit

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

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

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 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-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für Abschnitt 4.2.5.1 erfolgt eine gemeinsame Darstellung für beide Teilanwendungsgebiete.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie APOLLO erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 für beide **Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2** zusammen.

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).

[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.

Das Design der Studie APOLLO, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 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.

Für **Teilanwendungsgebiet B.1** erfolgt zusätzlich eine Darstellung des Designs und der Methodik der Studie MM-014 nach den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010.

Die Ausführung des CONSORT-Statements zur Studie MM-014 findet sich in Anhang 4-E (Items 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Die Darstellung erfolgt analog zur Studie APOLLO.

Das Design der Studie MM-014, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 in Tabelle 4-141, Tabelle 4-142 und Tabelle 4-144 dargestellt.

Als Informationsquelle für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT Statements wird die Publikation von Siegel et al. (9) 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 Abschnitt 4.2.5.2.1 erfolgt eine gemeinsame Darstellung der Studie APOLLO für beide Teilanwendungsgebiete. Zusätzlich werden die Patientencharakteristika der Studie MM-014 für das Teilanwendungsgebiet B.1 dargestellt.

In der eingeschlossenen Studie APOLLO werden neben den Vortherapien folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Patienten dargestellt:

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Ethnizität
- Gewicht
- Größe
- Body Mass Index (BMI)
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ (Immunofixation)
- Messbare Erkrankung
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium zum Studieneintritt
- Überarbeitetes ISS-Stadium
- Zeit von Diagnose bis Randomisierung
- Zahl der lytischen Knochenläsionen
- Vorliegen extramedullärer Plasmazytome zu Baseline
- Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)
- Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie)
- Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Aspirat)
- Jegliche zytogenetischen Anomalitäten
- Nierenfunktion zu Baseline (Kreatinin Clearance)

In der eingeschlossenen Studie MM-014 werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Patienten dargestellt:

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Überarbeitetes ISS-Stadium
- Zeit von Diagnose bis Studienbeginn

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

Für Abschnitt 4.2.5.2.2 erfolgt eine gemeinsame Darstellung der Studie APOLLO für beide Teilanwendungsgebiete. Zusätzlich werden die Endpunkte der Studie MM-014 für das Teilanwendungsgebiet B.1 dargestellt.

Im Dossier werden die folgenden Endpunkte der Studie APOLLO dargestellt:

- Mortalität
    - OS
- Morbidität
    - PFS
    - Zeit bis zur symptombegleiteten Progression
    - Ansprechrate
    - Zeit bis zum ersten Ansprechen
    - Dauer des Ansprechens
    - MRD-Negativitätsrate
    - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
    - EQ-5D VAS Gesundheitszustand
    - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
    - EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
    - EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

- Verträglichkeit
    - Verträglichkeit

Im Dossier werden folgende Endpunkte der Studie MM-014 dargestellt:

- Mortalität
    - OS
- Morbidität
    - PFS
    - Ansprechrate
- Verträglichkeit
    - Verträglichkeit

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

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Das OS wird in der Studie APOLLO als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein herausragendes Therapieziel dar (5, 10).

Validität / Operationalisierung

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

In der dargestellten Studie APOLLO wird das *Gesamtüberleben* als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers operationalisiert. Tod unabhängig von der Ursache zählt als Ereignis. Wenn nicht bekannt ist, dass ein Patient gestorben ist, wird die Überlebenszeit zum Datum des letzten Kontakts zensiert.

In der dargestellten Studie MM-014 wird das *Gesamtüberleben* operationalisiert wie in der Studie APOLLO.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Das Multiple Myelom wird von zahlreichen körperlichen Schädigungen begleitet. Dazu zählen infolge der Verdrängung der gesunden Blutbildung Anämie, Infektionsneigung, Blutungsneigung, sowie Osteolysen als Ursache für Knochenbrüche und -schmerzen (11-13). Aufgrund von M-Proteinablagerungen in den Organen kommt es auch zu einer Niereninsuffizienz, die in einem vollständigen Nierenversagen münden kann (11). Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität dargestellt.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Das PFS ist der primäre Endpunkt der Studie APOLLO. Dieser stellt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ein weiteres essenzielles Therapieziel dar (14). 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 (15, 16). 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 (17). Des Weiteren stellt die Progressionsfreiheit ein relevantes Therapieziel dar, da unbehandelte oder unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden (18). Der Endpunkt PFS wird zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt PFS wird in der dargestellten Studie APOLLO operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien (19, 20) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. Eine klinische Verschlechterung wird nicht als Progression gewertet. Bei Patienten, bei denen weder eine Krankheitsprogression eintritt noch der Tod, wird die PFS-Zeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert. Bei Patienten, die eine neue Antimyelomtherapie beginnen, wird die PFS-Zeit am Datum der letzten adäquaten Beurteilung vor Beginn der neuen Behandlung zensiert. Für Patienten, bei denen keine Krankheitsbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde und welche nicht verstorben sind, wird die PFS-Zeit zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für Patienten, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Tod (sofern die Information über den Tod nach Rücknahme der Einverständniserklärung zur Verfügung steht) zurückziehen und für Patienten, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up“), wird die PFS-Zeit zum Zeitpunkt zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Der so operationalisierte Endpunkt PFS ist ein Maß für das Erreichen des Therapieziels der Progressionsfreiheit. Der Endpunkt basiert auf Parametern zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression, deren Validität infolge der Nutzung der IMWG-Kriterien (19, 20) gegeben ist. Daher ist auch die Validität des Endpunktes PFS gegeben.

In der Studie MM-014 ist PFS definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des Studieneinschlusses und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

Patientenrelevanz

Die Feststellung einer Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien kann als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden, wenn das Progressionsereignis nachweislich mit einer therapeutisch relevanten Symptomatik einhergeht. Als patientenrelevante Symptome gelten einerseits schwerwiegende, myelomassoziierte Symptome, die unabhängig vom Schweregrad unmittelbar spürbar sind und eine Belastung für die betroffenen Patienten darstellen, welche maßgeblich den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität beeinträchtigt. Weitere, myelomassoziierte Symptome sind aufgrund ihres Schweregrades (>= Grad 3 gemäß CTCAE) als patientenrelevant einzustufen. Ebenfalls unmittelbar patientenrelevant sind patientenberichtete Verschlechterungen in relevantem Ausmaß, welche mittels valider Instrumente erhoben wurden.

Validität/Operationalisierung

Die Zeit bis zur symptombegleiteten Progression wird in der dargestellten Studie APOLLO operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens einer Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien, welche mit einem patientenrelevanten Symptom einhergeht oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Feststellung, ob eine Krankheitsprogression mit einem patientenrelevanten Symptom einhergeht, erfolgt unter Betrachtung eines Zeitfensters, welches je 30 Tage vor und nach dem Progressionsereignis umfasst. Durch diese zeitliche Verknüpfung ist sichergestellt, dass die beobachtete Symptomatik im direkten Zusammenhang mit der labordiagnostisch bestätigten Progression der Erkrankung steht. Damit ein Progressionsereignis als symptombegleitet, und somit als patientenrelevant, eingestuft wird, muss innerhalb dieses Zeitraums entweder ein patientenrelevantes, myelomassoziiertes unerwünschtes Ereignis oder eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte eines patientenberichteten Instrumentes, aufgetreten sein. Bei Patienten, bei denen weder eine symptombegleitete Krankheitsprogression eintritt noch der Tod, wird die PFS-Zeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert. Bei Patienten, die eine neue Antimyelomtherapie beginnen, wird die Zeit, die frei von symptombegleiteter Progression ist, am Datum der letzten adäquaten Beurteilung vor Beginn der neuen Behandlung zensiert. Für Patienten, bei denen keine Krankheitsbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde und welche nicht verstorben sind, wird die Zeit, die frei von symptombegleiteter Progression ist, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für Patienten, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer symptombegleiteten Krankheitsprogression oder dem Tod (sofern die Information über den Tod nach Rücknahme der Einverständniserklärung zur Verfügung steht) zurückziehen und für Patienten, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up“), wird die PFS-Zeit zum Zeitpunkt zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert.

Zu myelomassoziierten Symptomen, die unabhängig vom Schweregrad patientenrelevant sind, zählen

- Knochenschmerz
- Knochendestruktion
- Dyspnoe
- Fatigue
- Nierenversagen
- Thromboembolie
- Blutungen
- Verwirrung.

Weitere myelomassoziierte Symptome, die patientenrelevant sind, sofern sie einen Schweregrad >= 3 gemäß CTCAE aufweisen, umfassen

- Anämie
- Thrombozytopenie
- Niereninsuffizienz
- Infektionen
- Gewichtsverlust
- Hyperviskositätssyndrom
- Hyperkalzämie.

Den gelisteten myelomassoziierten Symptomen werden die in der Studie APOLLO gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, Version 22.1) kodierten Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Terms) zugeordnet. Die genaue Zuordnung ist dem Post-hoc Health Technology Assessment (HTA) Bericht zu entnehmen (21). Die Dokumentation und die Kodierung der unerwünschten Ereignisse entsprechen somit den internationalen und validierten Standards.

Zudem werden den gelisteten myelomassoziierten Symptomen eigenständig patientenrelevante Items bzw. patientenrelevante Symptomskalen der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 bzw. EORTC-QLQ-MY20 zugeordnet. Hierzu zählen:

- Schmerz (Item 9 des EORTC-QLQ-C30)
- Müdigkeit (Item 18 des EORTC-QLQ-C30)
- Schmerz (Item 31 des EORTC-QLQ-MY20)

- Fatigue (Symptomskala des EORTC-QLQ-C10) bestehend aus Item 10 „Erholungsbedürfnis“, Item 12 „Schwächegefühl“ und Item 18 „Müdigkeit“)
- Schmerz (Symptomskala des EORTC-QLQ-C30 bestehend aus Item 9 „Schmerz“ und Item 19 „Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten durch Schmerz“)
- Dyspnoe (Symptomskala des EORTC-QLQ-C30 bestehend aus Item 8 „Fatigue“)

Zur Feststellung einer klinisch relevanten, spürbaren Verschlechterung im Hinblick auf die myelomassoziierte Symptomatik, wird eine MCID von >=10 Punkten für die minimale Veränderung zwischen zwei Erhebungszeitpunkten angesetzt. Diese validierte MCID ist geeignet eine klinisch relevante Veränderung, typischerweise im Vergleich zur Baseline zu detektieren. Da die Verschlechterung hier einen wesentlich kürzeren Zeitraum umfasst (Differenz zwischen zwei Erhebungszeitpunkten anstatt der Differenz zu Baseline), stellt die Feststellung einer klinisch relevanten, spürbaren Verschlechterung eine eher konservative Herangehensweise dar. Somit wird eine Erfassung von patientenberichteten Ereignissen sichergestellt, die in jedem Fall eine klinisch relevante Verschlechterung für den Patienten darstellt (21).

Der Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression wird ausschließlich für das Teilanwendungsgebiet B.2 dargestellt.

Ansprechrate

Patientenrelevanz

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom bedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung (14). Die Ansprechrate auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Sie 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 Serum oder Urin ab. Die Ansprechrate ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie (19). Die Art bzw. Tiefe des Ansprechens ist ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten und essenziell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten (22). Regulatorische Behörden benennen Ansprechraten als eine zentrale Zielgröße in klinischen Studien in der Onkologie (15, 16). Die unmittelbare Patientenrelevanz der Ansprechrate ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Ergebnisse zu Ansprechraten werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung
Die Ansprechrate ist in der dargestellten Studie APOLLO unterteilt in:

- Gesamtansprechrate (ORR)
- Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response, VGPR)
- Vollständiges Ansprechen (complete response, CR).

Die Gesamtansprechrate ist in der dargestellten Studie APOLLO operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den Kriterien der IMWG (19, 20) ein partielles Ansprechen oder besser erreichen.

Sehr gutes partielles Ansprechen ist in der dargestellten Studie APOLLO operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den Kriterien der IMWG (19, 20) ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser erreichen.

Vollständiges Ansprechen ist operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den Kriterien der IMWG (19, 20) ein vollständiges Ansprechen haben.

Endpunkte zum Ansprechen werden in der Studie APOLLO basierend auf den IMWG-Kriterien bewertet. Die IMWG-Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (14). Die Validität dieser in der Studie APOLLO verwendeten Endpunkte ist somit gegeben.

ORR stellt in der Studie MM-014 den primären Endpunkt dar. Die Operationalisierung des Endpunktes in der Studie MM-014 entspricht derer in der Studie APOLLO.

Zeit bis zum ersten Ansprechen

Patientenrelevanz
Das Ansprechen auf die Therapie soll möglichst rasch und umfassend erfolgen. Somit ist die Zeit bis zum ersten Ansprechen ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. Der Endpunkt ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Zeit bis zum ersten Ansprechen ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Ergebnisse zur Zeit bis zum ersten Ansprechen werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung
Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist in der dargestellten Studie APOLLO operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Wirksamkeitsevaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat.

Alle der das Ansprechen betreffenden Endpunkte in der Studie APOLLO wurden basierend auf den IMWG-Kriterien bewertet. Die IMWG-Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der DGHO aufgeführt (14). Die Validität dieser in der Studie APOLLO verwendeten Endpunkte ist somit gegeben.

Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die Dauer des Ansprechens auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Die Dauer des Ansprechens ist ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (22) und essenziell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Dauer des Ansprechens ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Die Dauer des Ansprechens ist in der dargestellten Studie APOLLO operationalisiert für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression (gemäß der Definition von PFS). Ein Patient mit Ansprechen, der kein Progressionsereignis hat, wird zum gleichen Zeitpunkt zensiert, zu dem er gemäß der Definition des PFS zensiert wurde.

Alle der das Ansprechen betreffenden Endpunkte in der Studie APOLLO wurden basierend auf den IMWG-Kriterien bewertet. Die IMWG-Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der DGHO aufgeführt (14). Die Validität dieser in der Studie APOLLO verwendeten Endpunkte ist somit gegeben.

MRD-Negativitätsrate

Patientenrelevanz

Klinisches Ansprechen gilt als primäres und unter innovativen Therapien zunehmend erreichtes Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms (14). Allerdings ist eine komplette Remission noch kein Nachweis für eine vollständige Eliminierung von Myelomzellen. Diese Tiefe des Ansprechens kann durch die MRD-Negativitätsrate festgestellt werden und fungiert im Vergleich zur Ansprechrate verlässlicher als prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben (23). 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 (24, 25). Das verminderte Sterberisiko steht als

patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (22, 26). Infolge der Korrelation einer MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben stellt die MRD-Negativität ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patienten mit Multiplem Myelom dar (26). Auch die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) (27) und des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (28) empfehlen die Messung der MRD-Negativität in klinischen 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 im Multiplen Myelom handeln kann, befürwortet der G-BA die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Dossier (29). Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird daher zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

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

Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie

Patientenrelevanz

Nach dem Erreichen der bestmöglichen Remission ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Patienten, bei denen Symptomkontrolle und die Normalisierung myelombedingter Komplikationen erreicht wurden, den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüchen, Infektionen und die Gefahren eines anämischen Zustandes zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern. Die Klinik des Multiplen Myeloms kann sich patientenindividuell hinsichtlich der Geschwindigkeit des Fortschreitens, der jeweiligen Ausprägung und Lokalisation der Myelomherde im Körper und der Ausprägung der Symptomatik (z. B. Osteolysen, Nierenschädigung, Anämie oder Weichteilmanifestation) der Lokalisation von Läsionen (z. B. im Halswirbel, dem Schädel, in den Extremitäten), der Patientenbelastung (Fatigue, psychische Belastung) und der z. T. lebensgefährdenden Komplikationen (z. B. Sepsis als Folge der erhöhten Infektanfälligkeit und Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand aufgrund von Hyperkalzämien) je Patient sehr unterscheiden.

Die Entscheidung zur Einleitung einer Folgetherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem eine spürbare Symptomatik – sofern sie noch nicht vorliegt – als in der patientenindividuellen Betrachtung als unmittelbar bedrohend anzunehmen ist. Die Vermeidung von belastenden Symptomen oder bedrohlichen Komplikationen ist für Patienten mit Multiplem Myelom höchst relevant.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie ist in der Studie APOLLO operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Antimyelomtherapie oder Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem was zuerst eintritt.

Patienten, die weder eine nachfolgende Antimyelomtherapie beginnen noch aufgrund von Krankheitsprogression versterben oder die aufgrund von Studienabbruch oder Entzug der Einwilligungserklärung nicht länger nachverfolgbar sind, werden zum Zeitpunkt des Todes bzw. zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt ist, dass sie noch leben und keine nachfolgende Therapie initiiert haben, zensiert.

Die Schwierigkeit in der Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie besteht darin, dass die medizinische Rationale für Einleitung einer neuen Therapie in der betrachteten Indikation von verschiedensten, patientenindividuellen Faktoren abhängig ist und keinen eindeutig definierten Kriterien folgt. Da derartige Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis im Konsens mehrerer Experten unter Berücksichtigung jeglicher therapierelevanter Perspektiven getroffen werden, ist eine belastbare Objektivierbarkeit jedoch bestätigt, sodass der zugehörige Endpunkt als valide anzusehen ist.

EQ-5D VAS

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 (30), unter anderem für Deutschland (31).

Patientenrelevanz

Mit der EQ-5D VAS gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Die Patientenrelevanz ist damit für die EQ-5D VAS zweifelsfrei gegeben. Der mittels der EQ-5D VAS ermittelte Gesundheitszustand wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Avelumab (32)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität / Operationalisierung

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (33). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (34). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (35). Die nachfolgende Darstellung der Validität und der Operationalisierung beschränkt sich auf die EQ-5D VAS, da in dem vorliegenden Nutzendossier ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird.

Die EQ-5D VAS wurde von König et al. in einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen validiert. Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und Short Form-36 (SF-36) sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (36). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (36) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (37), Ösophaguskarzinom (38)). Eine Validierungsstudie mit Patienten mit Multiplem Myelom ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung weder für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L noch für die EQ-5D VAS bekannt. Als generisches Instrument ist die EQ-5D VAS vom G-BA in den Tragenden Gründen von zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen (z. B. Ibrutinib (39)) und auch bei anderen Formen der Amyloidose (z. B. Tafamidis (40), Patisiran (41)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden.

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

- an Tag 1 jedes Behandlungszyklus vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit
- zum Ende der Studienbehandlung
- alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (42). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (5), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht.

Es werden zum einen Responderanalysen mit der von Pickard et al. (43) validierten MCID von 7 und 10 Punkten präsentiert. Zum anderen werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 6.0 (5) beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet. Dieses ist entsprechend den Antworten zu den *Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* (44) zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier. Demnach sind bis zum Inkrafttreten angepasster Modulvorlagen die Ergebnisse der Responderanalysen mit der sowohl in der Vergangenheit bereits vom G-BA akzeptierten MCID und falls davon abweichend mit der 15 %-Schwelle im Dossier darzustellen.

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.

Symptomskalen:

- Multi-Item-Symptomskalen
- Fatigue (3 Fragen)
- Schmerz (2 Fragen)
- Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen)
- Single-Item Symptomskalen
- Dyspnoe
- Appetitlosigkeit
- Insomnie
- Obstipation
- Diarrhoe
- finanzielle Schwierigkeiten

Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Funktionsskalen:

- Physische Funktion (5 Fragen)
- Kognitive Funktion (2 Fragen)
- Emotionale Funktion (4 Fragen)
- Soziale Funktion (2 Fragen)
- Rollenfunktion (2 Fragen)

Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

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).

Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (4) 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 (46)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (42)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (47), Carfilzomib (48), Daratumumab (49, 50)) 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 (51). 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 (52) 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 (53). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (51) 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. Dieser Frage geht die Studie von Groenvold et al. nach (54). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen ebenfalls 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 (55). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test / Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

Auch für Patienten mit Multiplem Myelom ist das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 validiert (56). Die Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplen Myelom erhalten vor der Behandlung und in den Monaten 1, 6, 12, 24, 36 und 48 das Erhebungsinstrument zum Ausfüllen. Das zur Bestimmung der Reliabilität herangezogene Cronbach's alpha liegt für alle Skalen mit Ausnahme der Rollenfunktion oberhalb von 0,7, sodass die Reliabilität gegeben ist. Die klinische Validität ist ebenfalls gegeben, da die Skalen des Erhebungsinstrumentes in der Lage sind zwischen dem Krankheitsstadium des Patienten (WHO-Status, Stadium nach Durie&Salmon) zu unterscheiden. Die Responsivität des Instruments ist ebenfalls gegeben, da sich die Veränderung des klinischen Status durch die Therapie (Ansprechen, Stabile Erkrankung, Krankheitsprogression) durch das Erhebungsinstrument widerspiegelt. Somit gilt der EORTC QLQ-C30 auch für Patienten mit Multiplem Myelom reliabel und valide.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. In der vorliegenden Studie APOLLO ist die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):

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

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (42). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (5),

das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht.

Es werden zum einen Responderanalysen mit der für den EORTC QLQ-C30 vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als validiert geltenden und für die Nutzenbewertung akzeptierten MCID von 10 Punkten präsentiert. Zum anderen werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 6.0 (42) beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet.

EORTC QLQ-MY20

Das Instrument EORTC QLQ-MY20 ist ein erkrankungsspezifisches, speziell für Patienten mit MM entwickeltes PRO Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Bewertung der HRQoL verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung), 1 Funktionsskala (Zukunftsperspektive) und eine Single-Item Funktionsskala zum Körperbild abgeleitet werden. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Die Einzelfragen werden anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet, die von "überhaupt nicht" bis "sehr viel" reicht. Die Ergebnisse der Skalen und Items werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl steht für ein höheres (schlechteres) Symptomniveau, höhere (bessere) Funktionsfähigkeit und ein besseres Körperbild.

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (4) als patientenrelevant. Die mittels des myelomassoziierten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 erhobene erkrankungsspezifische Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (47), Pomalidomid (57, 58), Carfilzomib (48, 59) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität / Operationalisierung

Der EORTC QLQ-MY20-Fragebogen wurde speziell zur Erhebung von Aspekten der Morbidität und Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom entwickelt und ist in dieser Indikation etabliert. Die EORTC Quality of Life Group konnte in einer internationalen Feldstudie eine hohe Reliabilität und Validität des Fragebogens nachweisen (60). Die Studie wurde auf Basis von Daten aus unterschiedlichsten klinischen Studien in sieben verschiedenen Ländern durchgeführt. Alle Studien verwendeten den QLQ-C30 und den QLQ-MY20 zur Baseline und zu einem Nachuntersuchungszeitpunkt. Insgesamt nahmen 240 Patienten mit Multiplem Myelom teil. Die hypothetisierte Skalenstruktur (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen, Körperbild und Zukunftsperspektive) wurde durch Multi-Trait-Skalierung, interne Konsistenz und Korrelationsanalyse validiert. Im Rahmen der durchgeführten Studie liefert die Multi-trait-Skalierungsanalyse einen Nachweis für die Konvergenzvalidität. Alle Skalen, mit Ausnahme der Nebenwirkungen, zeigen eine gute Konvergenz, da die

Korrelationen zwischen den Items und der zugehörigen Hypothese größer als 0,4 sind. Die diskriminante Validität ist ebenfalls gegeben, da für alle Items mit Ausnahme der Nebenwirkungen, Skalierungserfolge beobachtet wurden. Das zur Bestimmung der Reliabilität herangezogene Cronbach's alpha liegt für alle Skalen zu beiden Zeitpunkten oberhalb von 0,7, sodass die Reliabilität für alle Skalen gegeben ist. Die meisten Subskalen zeigen eine gute Unterscheidung zwischen Patienten unterschiedlicher Krankheitszustände, womit veränderungssensitive Skalen vorliegen. Die Compliance für alle QLQ-MY20-Items war hoch. Es fehlten weniger als 5 % der Antworten.

Insgesamt zeigt sich, dass durch die Studie der EORTC Quality of Life Group (60) das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 als validiert angesehen werden kann.

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. In der vorliegenden Studie APOLLO ist die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des EORTC QLQ-MY20durch den Studienteilnehmer sind:

- an Tag 1 jedes Behandlungszyklus vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit
- zum Ende der Studienbehandlung
- alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (42). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (5), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht.

Es werden zum einen Responderanalysen mit der für den EORTC QLQ vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als validiert geltenden und für die Nutzenbewertung akzeptierten MCID von 10 Punkten präsentiert. Zum anderen werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 6.0 (42) beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet.

4.2.5.2.2.3 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 (61) 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 (46)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (42)) und somit auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (62), Carfilzomib (48), Daratumumab (49, 50, 63) 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.

EORTC-QLQ-MY20

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V (61) patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des myelomassoziierten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom z. B. Elotuzumab (62), Pomalidomid (57, 58), Carfilzomib (48, 59) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Validität / Operationalisierung

Die Validität für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt und gilt ebenso für den Allgemeinen Gesundheitszustand.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

Eine höhere Punktezahl in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des EORTC QLQ-MY20 durch den Studienteilnehmer sind:

- an Tag 1 jedes Zyklus
- zum Ende der Studienbehandlung
- alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression

Die Rücklaufquote wird zu jedem Erhebungszeitpunkt aus der Anzahl der erhaltenen, beantworteten Fragebögen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl, die sich aus der ITT Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ergibt, berechnet.

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (42). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (5), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht.

Es werden zum einen Responderanalysen mit der für den EORTC QLQ vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als validiert geltenden und für die Nutzenbewertung akzeptierten MCID von 10 Punkten präsentiert. Zum anderen werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 6.0 (42) beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

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

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (61).

Validität / Operationalisierung

Studie APOLLO

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

Alle *Unerwünschten Ereignisse* werden in der dargestellten Studie APOLLO hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der aktuellen Version (hier: 4.03) dokumentiert. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case report Form, CRF) gemäß MedDRA in der jüngsten Version (hier: 22.1) nach SOC und PT. Die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Kodierung der *Unerwünschten Ereignisse* entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

Die *Unerwünschten Ereignisse* werden differenziert nach den Schweregraden *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten, Abbruch >=1 Therapiekomponente)* berichtet. In der Detaildarstellung nach SOC und PT werden die *Unerwünschten Ereignisse* wie folgt berichtet:

- *Jegliche UE,* die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3),* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwerwiegende UE,* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *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. Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse werden für das gegenständliche Nutzenbewertungsdossier ergänzend die Analysen zu den nicht präspezifizierten Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt, die als PT-Aggregation oder SMQ definiert sind und dem „Programming Specification"-Dokument zu entnehmen sind (64). Aus den in Abschnitt 4.3 erhaltenen Ergebnissen werden in Abschnitt 4.4.2 alle signifikanten Ereignisse betrachtet.

Studie MM-014

Unerwünschte Ereignisse werden in der Studie MM-014 als TEAE dargestellt. Alle *Unerwünschten Ereignisse* werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der aktuellen Version (hier: 4.03) dokumentiert. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA in der jüngsten Version (hier: 20.0) nach SOC und PT.

Die *Unerwünschten Ereignisse* werden differenziert nach den Schweregraden *Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)*. In der Detaildarstellung nach SOC und PT werden die *Unerwünschten Ereignisse* wie folgt berichtet:

- *Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)* mit einer Häufigkeit von ≥3 %

4.2.5.2.3 Analyse Populationen

Die Darstellung von Abschnitt 4.2.5.2.3 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

4.2.5.2.3.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Für die Studie APOLLO werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Intention to treat (ITT) 2L Population: definiert als die Population aller randomisierter Studienteilnehmer, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben (Zuschnitt gemäß Stratifikationsfaktor).
- Safety 2L Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben und die mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben (teilweise oder vollständig, Zuschnitt gemäß Stratifikationsfaktor)

- 2L Population mit bewertbarem Ansprechen (Response-evaluable Population): definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben (Zuschnitt gemäß Stratifikationsfaktor) mit einer bestätigten Diagnose eines Multiplen Myeloms und messbarer Krankheit zu Baseline oder beim Screening-Besuch. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal die Studienmedikation erhalten sowie mindestens eine adäquate Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zu Baseline durchführen.
- 2L Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR: definiert als die Population mit bewertbarem Ansprechen, die mindestens eine PR erreicht haben.

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist in der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes angegeben. Die Größe der jeweiligen Analyse-Population für das Teilanwendungsgebiet B.1 für die Studie APOLLO ist in Tabelle 4-3 angegeben.

Für die Kohorte B der Studie MM-014 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- ITT Population: definiert als die Population aller eingeschlossenen Studienteilnehmer
- Safety-Population: definiert als die Population aller eingeschlossenen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben

Die Größe der Analyse-Population für das Teilanwendungsgebiet B.1 für die Studien APOLLO und MM-014 ist in Tabelle 4-3 angegeben.

Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie APOLLO und in der Studie MM-014 – Teilanwendungsgebiet B.1

Studienpopulation	D-Pd	Angewendet auf folgende Endpunkte
APOLLO		
ITT 2L Population	16	OS, PFS, Ansprechrate, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen, EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
Safety 2L Population	16	Sicherheit und Verträglichkeit
2L Population mit bewertbarem Ansprechen	16	-
2L Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR	15	Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

MM-014		
ITT Population	112	PFS, Ansprechrate
Safety-Population	112	Sicherheit und Verträglichkeit
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); OS: Overall Survival; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale). Quelle: (9).		

4.2.5.2.3.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Für die Studie APOLLO werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Intention to treat (ITT) 3L+ Population: definiert als die Population aller randomisierter Studienteilnehmer, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben.
- Safety 3L+ Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben und die mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben (teilweise oder vollständig)
- 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen (Response-evaluable Population): definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben mit einer bestätigten Diagnose eines Multiplen Myeloms und messbarer Krankheit zu Baseline oder beim Screening-Besuch. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal die Studienmedikation erhalten sowie mindestens eine adäquate Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zu Baseline durchführen.
- 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR: definiert als die Population mit bewertbarem Ansprechen, die mindestens eine PR erreicht haben.

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist in der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes angegeben. Die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie APOLLO ist in Tabelle 4-4 angegeben.

Tabelle 4-4: Analyse-Populationen in der Studie APOLLO – Teilanwendungsgebiet B.2

Studienpopulation	D-Pd	Pd	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT 3L+ Population	135	135	270	OS, PFS, Ansprechrate, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen, EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
Safety 3L+ Population	133	132	265	Sicherheit und Verträglichkeit
3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen	129	125	254	-
3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR	89	60	159	Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); OS: Overall Survival; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Pd: Pomalidomid-Dexamethason; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3013 Tabelle 2 (65).

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die Darstellung von Abschnitt 4.2.5.2.4 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

4.2.5.2.4.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden für alle in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Analysen zu allen dargestellten Datenschnitten der Studien APOLLO und MM-014. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 4.3.2.3. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für Teilanwendungsgebiet B.1 deskriptiv auf Grundlage von einarmigen, nicht vergleichenden Daten der Studien APOLLO und MM-014.

Studie APOLLO

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird der Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt und die Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten dargestellt.

Für die Endpunkte *PFS*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *Ansprechrate*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* und *MRD-Negativitätsrate* wird der Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt unter Verwendung von klinischen Relevanzschwellen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, dargestellt.

Für die Auswertungen zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.

Studie MM-014

Für die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben wird die Anzahl des Todesereignisse sowie der Anteil noch lebender Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes zum 08.02.2019 dargestellt.

Für die Endpunkte *PFS* und *Ansprechrate* wird jeweils der Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Punktschätzer für ORR inklusive 95 %-KI werden mittels Normal-Approximation berechnet.

Für die Auswertungen zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.

4.2.5.2.4.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden für alle in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Analysen zu allen dargestellten Datenschnitten der Studie APOLLO. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 0. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Die Stratifizierungsfaktoren sind die in der Studie APOLLO zur Randomisierung verwendeten, präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 vs. 3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Stratifizierte Auswertungen erfolgen jeweils für die gesamte ITT 3L+ Population. Die Auswertungen der Subgruppenanalysen erfolgen stets unstratifiziert. Statistische Test erfolgen zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird die mediane Überlebenszeit in Monaten inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels der Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme wird ein zweiseitiger, stratifizierter Log-rank-Test durchgeführt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes von Daratumumab in der Kombinationstherapie auf das Gesamtüberleben wird das Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell 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* und *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung des Gesamtüberlebens.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* wird die mediane Zeit bis zum symptombegleiteten Progressions-Ereignis in Monaten inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels der Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme wird ein zweiseitiger, unstratifizierter Log-rank-Test durchgeführt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes von Daratumumab in der Kombinationstherapie auf die *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* wird das HR mit 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Endpunkte *Zeit bis zum ersten Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens* wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR mit 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärender Variable berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Auswertung der Endpunkte zu *Ansprechrate* wird jeweils der Anteil der Patienten mit Ansprechen je Studienarm dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden die Effektmaße Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test berechnet. Das OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert wird mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet.

Für die Auswertung des Endpunkts *MRD-Negativitätsrate* wird der Anteil der Patienten ohne Nachweis minimaler Resterkrankung je Studienarm dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden die Effektmaße RR und RD jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem

approximierten Wald-Test berechnet. Das OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert wird mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt unter Verwendung von klinischen Relevanzschwellen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, je Studienarm dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden die Effektmaße RR und RD jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test berechnet. Das OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert wird mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes im Rahmen der zeitadjustierten Auswertung wird das HR inklusive 95 %-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell 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 Auswertungen zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Studienarm dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden die Effektmaße RR und RD jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test berechnet. Das OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert wird mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes im Rahmen der zeitadjustierten Auswertung wird das HR inklusive 95 %-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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.

Die Darstellung von Abschnitt 4.2.5.3 erfolgt getrennt pro Teilanwendungsgebiet.

[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.

4.2.5.3.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Für das gegenständliche Teilanwendungsgebiet werden die Studien APOLLO und MM-014 herangezogen. Da Ergebnisse lediglich deskriptiv berichtet werden und keine vergleichenden Analysen durchgeführt werden, wird von einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse abgesehen.

4.2.5.3.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie APOLLO zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Für Teilanwendungsgebiet B.1 werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Darstellung von Abschnitt 4.2.5.5.1 erfolgt nur für **Teilanwendungsgebiet B.2**.

Für die Studie APOLLO wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. Faktoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, zu untersuchen. Tabelle 4-5 zeigt alle durchgeführten Subgruppen der patientenrelevanten Endpunkte der Studie APOLLO inklusive ihrer kategorialen Operationalisierung.

Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie APOLLO

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**	**Endpunkte** ***Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität*** [b]	**Endpunkte** ***Verträglichkeit***
Alter	<65 Jahre >=65 Jahre	x	x
Geschlecht	männlich weiblich	x	x
Abstammung	weiß nicht-weiß	x	x
ISS-Stadium	I II III	x	- [a]
Überarbeitetes ISS-Stadium	I II III	x	- [a]
Anzahl an Vortherapien	1 2-3 >=4	x	- [a]
Myelom-Typ	IgG nicht-IgG	x	- [a]
Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt	Hochrisiko Standardrisiko	x	- [a]
Leberfunktionsstatus zu Baseline	normal beeinträchtigt (mild, moderat, schwer)	x	x
ECOG-PS zu Baseline	0 >=1	x	- [a]
Nierenfunktionsstatus zu Baseline	<=60 mL/min >60 mL/min	x	x
Gewicht zu Baseline	<65 kg 65 bis <85 kg >=85 kg	x	x
Lenalidomid-refraktär	ja nein	x	- [a]

a: Gemäß Statistischen Analyseplan für diesen Endpunkt nicht präspezifizierte Subgruppen (66). Eine Aufführung dieser Subgruppenanalysen der Studie APOLLO kann den Janssen Zusatzanalysen entnommen werden (67)

b: Für den post-hoc analysierten Endpunkt *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* werden Analysen zu den Subgruppen Alter, Geschlecht, Abstammung, ISS-Stadium und Anzahl Vortherapien durchgeführt und dargestellt.

Abkürzungen: CrCl: Creatinine Clearance; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ISS: Internationales Staging-System

Quelle: (66, 67).

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

Bei der Subgruppe **Alter** ist der Trennpunkt *< 65 Jahre vs. >= 65 Jahre* festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Abgrenzung und ist sinnvoll, da so altersspezifische Unterschiede erkannt werden können.

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

Bei der Subgruppe **Abstammung** ist der Trennpunkt *weiß vs. andere* festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Abgrenzung und ist sinnvoll, da so ethnische Unterschiede erkannt werden könnten.

Bei der Subgruppe **ISS-Stadium** sind die Trennpunkte *I vs. II vs. III* festgelegt und sind zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (14).

Bei der Subgruppe **Überarbeitetes ISS-Stadium** sind die Trennpunkte *I vs. II vs. III* festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (14).

Bei der Subgruppe **Myelom-Typ** ist der Trennpunkt *IgG vs. Nicht-IgG* 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 (68).

Bei der Subgruppe **Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** ist der Trennpunkt *Hochrisiko vs. Standardrisiko* festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (14).

Bei der Subgruppe **Leberfunktionsstatus zu Baseline** ist der Trennpunkt no*rmal vs. beeinträchtigt* festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet.

Bei der Subgruppe **ECOG-PS zu Baseline** ist der Trennpunkt *0 vs. >= 1* 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, die bei einem ECOG-PS = *2* bzw. *>= 2* ausgeprägter sind.

Bei der Subgruppe **Nierenfunktionsstatus zu Baseline** ist der Trennpunkt eine Kreatinin-Clearance von *> 60 ml/min vs. <= 60 ml/min* festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet und ergibt sich aus der Definition der Einschränkungen für die Nierenfunktion (69).

Bei der Subgruppe **Gewicht zu Baseline** ist der Trennpunkt *< 65 kg vs. 65 bis < 85 kg vs. >= 85 kg* festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Abgrenzung und sind sinnvoll, da so gewichtsspezifische Unterschiede erkannt werden können.

Bei der Subgruppe **Lenalidomid-refraktär** ist der Trennpunkt *Ja vs. Nein* festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet und ist sinnvoll, da so explizite Aussagen über Patienten getroffen werden können, die nach Erhalt einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Eine Übersicht, über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist für die Studie APOLLO Tabelle 4-5 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-5 aufgeführten Subgruppen dargestellt. Die Darstellung erfolgt dabei für die Mortalität, die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität für den 1. Datenschnitt der Studie APOLLO. Für die Verträglichkeit werden die aktuellen Ergebnisse des 2. Datenschnittes, einem von der FDA geforderten 4-Monats-Verträglichkeits-Update, dargestellt (70).

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

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

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

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

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

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert eines Cochran Q Heterogenitäts-Tests über den Effektschätzern (HR) in den Subgruppenkategorien herangezogen.

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 (5) liegt bei einem p-Wert <0,05 im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, werden keine nach Subgruppenkategorie getrennten Analysen präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (67) und in Anhang 4-J dargestellt.

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

Um dem Umstand der Multiplizität und der geringen Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt, auch bei denjenigen 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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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.

[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.

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 ist[12].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[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.*

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

- *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.*

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für Teilanwendungsgebiet B.1 liegen keine vergleichenden Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

Die Darstellung von Abschnitt 4.3.1 erfolgt nur für **Teilanwendungsgebiet B.2**.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
APOLLO (EMN14/54767414 MMY3013, NCT03180736)	ja	ja	Laufend (Rekrutierung beendet)	**Studiendauer:** Ereignisgesteuert **Datenschnitte:** Ereignisgesteuert 1. Datenschnitt: 21.07.2020 120-Tage-Sicherheits-datenschnitt: 2. Datenschnitt: 15.11.2020	Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason (D-Pd) vs. Pomalidomid-Dexamethason (Pd)
Abkürzungen: vs.: versus					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 aus Tabelle 4-6 wurden zum 02.06.2021 erfasst.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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.

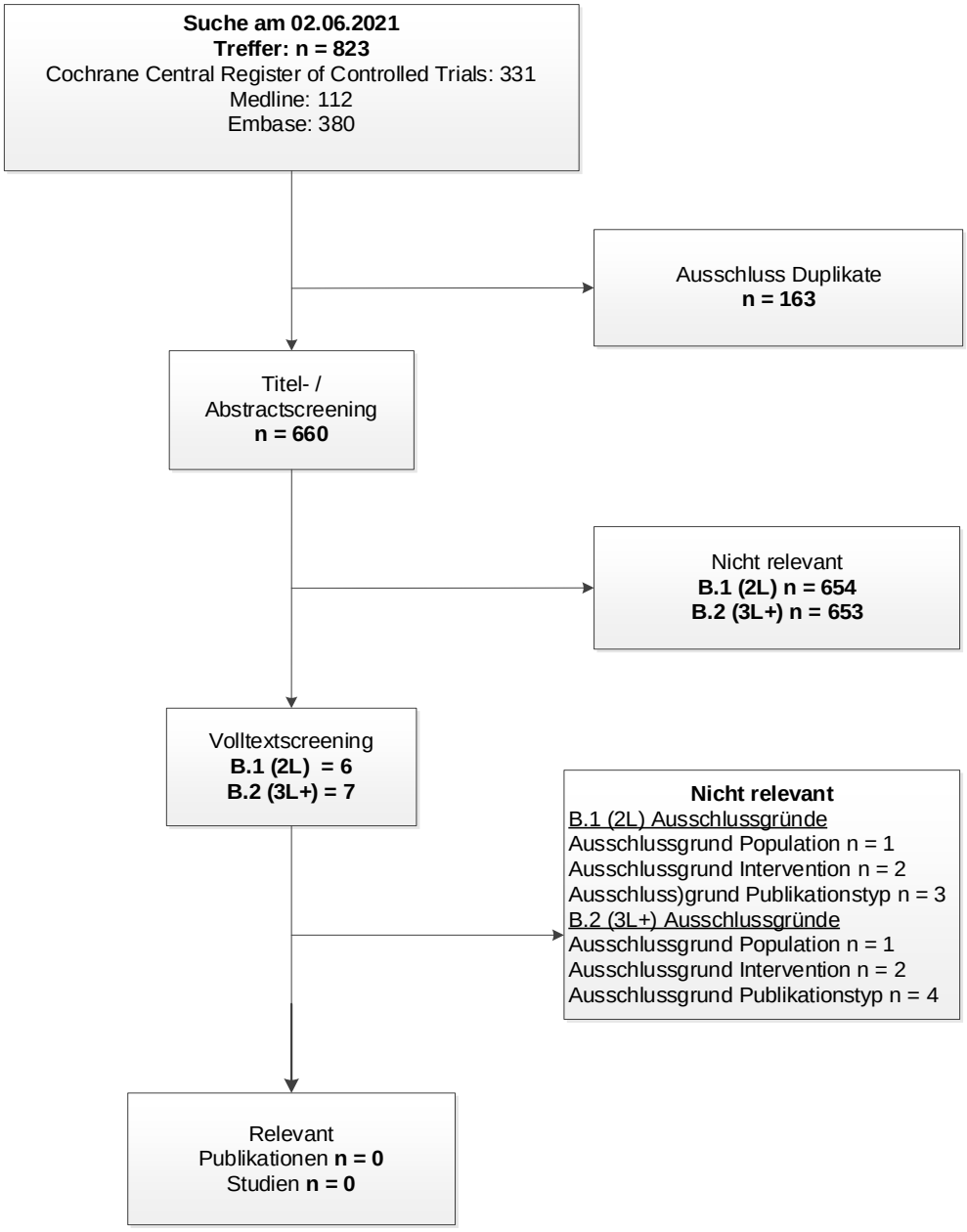


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben in dem Flussdiagramm haben den Stand 02.06.2021.

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: 02.06.2021). Im ersten Schritt erfolgt eine allgemeine Suche nach RCT mit Daratumumab in der Indikation Multiples Myelom, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 823 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=163) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 660 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2. (Tabelle 4-2) selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 654 für B.1 (2L; eine vorherige Therapielinie) bzw. 653 Publikationen für B.2 (3L+; mindestens zwei vorherige Therapielinien) für die Bewertung in den bewertungsrelevanten Anwendungsgebieten als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 6 bzw. 7 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht keine der im Volltext gesichteten Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die im Volltext gesichteten 7 Publikationen werden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergibt somit keine relevante Publikation, die sich auf die RCT APOLLO bezieht (Abbildung 4-1).

Die Primärpublikation der Studie APOLLO (8) wurde im Rahmen der durchgeführten systematischen bibliografischen Literaturrecherche nicht gefunden, weil diese erst kurz nach dem Suchzeitpunkt in die recherchierten Datenbanken aufgenommen wurde. Zum Zwecke der Vollständigkeit wird die Primärpublikation in den Quellen des Studienpools in Abschnitt 4.3.1.1.5 (Tabelle 4-10) ergänzt.

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate [a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
APOLLO (54767414MMY3013 NCT03180736)	ClinicalTrials.gov: NCT03180736 (71) ICTRP: NCT03180736 (72), EudraCT2017-001618-27 (73) EU-CTR: EudraCT2017-001618-27 (74) PharmNet.Bund [b]: EudraCT2017-001618-27 (75)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)

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.

b: Aufgrund einer technischen Umstellung war der Zugriff auf Zusatztexte (Dokumente) in der AMIce-Datenbank zum Suchzeitpunkt nicht möglich. Daher wurde eine zusätzliche Suche auf der Seite von PharmNetBund mit Suchzeitpunkt 06.07.2021 durchgeführt.

Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; EU-CTR: European Clinical Trials Register.

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 aus Tabelle 4-8 wurden zum 03.06.2021 erfasst.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben in den Studienregistern *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) (Suchzeitpunkt: 03.06.2021), dem *Arzneimittelinformationssystem* AMIce (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) und dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *EMA* (https://clinicaldata.ema.europa.eu) (Suchzeitpunkt: 29.06.2021). Aufgrund einer technischen Umstellung ist der Zugriff auf Zusatztexte (Dokumente) in der AMIce-Datenbank derzeit leider nicht möglich. Daher wurde eine zusätzliche Suche im Suchportal für klinische Prüfungen von *PharmNetBund* (https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off)

durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.07.2021). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Daratumumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie mit dem Regime D-Pd. Die Studie APOLLO wird in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNetBund gefunden. Die Studienregistersuche nach RCT mit Daratumumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet auf dem *Arzneimittelinformationssystem* AMIce und dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *EMA* ergibt keine relevanten Studien.

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 4-6) 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 4-9: 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 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben aus Tabelle 4-9 wurden zum 16.06.2021 erfasst.

Zur Bewertung der Kombination D-Pd 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 4-10: 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)**	**Studien-berichte (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)						
APOLLO (EMN14/54767414 MMY3013, NCT03180736)	ja	ja	nein	ja (65, 70)	ja (71-75)	ja (8)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Abkürzungen: ggf: gegebenenfalls.

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.

Tabelle 4-11: 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**
APOLLO (EMN14/54767414 MMY3013, NCT03180736)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteil-nehmer mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapielinie erhalten haben, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen PI.	Studien-population D-Pd: N=151 Pd: N=153 ITT 3L+ Population [a]: D-Pd: N=135 Pd: N=135	**Screeningphase:** Bis zu 28 Tage vor Randomisierung **Behandlungsphase:** Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) **1. Datenschnitt:** 21.07.2020 (Primäre Analyse)*:* *Mediane Behandlungsdauer:* D-Pd: 11,5 Monate Pd: 6,6 Monate Gesamt: *Mediane Nachbeobachtungs-dauer:* D-Pd: 17,5 Monate Pd: 16,4 Monate Gesamt: 16,9 Monate **2. Datenschnitt:** **(120-Tage-Sicherheits-datenschnitt [b])** 15.11.2020	**Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern):** Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (5), Frankreich (6), Griechenland (5), Italien (6), Niederlande (3), Polen (1), Serbien (1), Spanien (7), Tschechien (2), Türkei (7) **Studienzeit-raum:** Studienaufnahme: 22.06.2017 (erster Patient randomisiert) Studie laufend (Rekrutierung beendet)	**Primärer Endpunkt:** • PFS **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben • Gesamtansprechrate ORR (>=PR) • Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR oder besser • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser • Zeit bis zum ersten Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • PFS2 • Patientenberichtete Endpunkte

	Mediane Behandlungs-dauer: D-Pd: 11,5 Monate Pd: 6,6 Monate *Mediane Nachbeobachtungs-dauer:* Gesamt: 20,9 Monate	(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D 5L) • Sicherheit und Verträglichkeit • Immun-modulatorische Effekte von Daratumumab auf T-Zellen • Pharmakokinetik von Daratumumab (i.v. und s.c.) • Immunogenität von Daratumumab sowie rHuPH20

a: Zuschnitt der Studienpopulation der Studie APOLLO auf die für das Teilanwendungsgebiet B.2 bewertungsrelevante Teilpopulation unter Verwendung eines Stratifikationsfaktors (Anzahl Vortherapien) und der damit einhergehenden Beibehaltung des ITT-Prinzips.

b: Der 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt entspricht einem von der FDA geforderten Update der Verträglichkeits-Auswertungen nach 4 Monaten (70).

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen; D-Pd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30/MY20; EQ-5D 5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to- treat; i.v.: intravenös; MRD: Minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechen; Pd: Pomalidomid und Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie; PI: Proteasom-Inhibitor; PK: Pharmakokinetik; rHuPH20: rekombinante humane Hyaluronidase; s.c.: subkutan; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen

Quelle: (65, 76).

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

Studie	**Interventionsarm** **D-Pd**	**Kontrollarm** **Pd**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
APOLLO (EMN14/54767414 MMY3013, NCT03180736)	**D-Pd-Arm:** ***Daratumumab*** *Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage)* 16 mg/kg KG i.v. [a] Tag 1, 8, 15, 22 oder 1800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 *Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage)* 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 oder 1800 mg s.c. Tag 1, 15 *ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage)* 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 oder 1800 mg s.c. Tag 1 + ***Pomalidomid*** *Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage)* 4 mg p.o. Tag 1-21 + ***Dexamethason*** *Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage)* 40 mg p.o. wöchentlich für Patienten <75 Jahre oder 20 mg p.o. wöchentlich für Patienten ≥75 Jahre	**Pd-Arm:** ***Pomalidomid*** *Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage)* 4 mg p.o. Tag 1-21 + ***Dexamethason*** *Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage)* 40 mg p.o. wöchentlich für Patienten <75 Jahre oder 20 mg p.o. wöchentlich für Patienten ≥75 Jahre	**Prämedikation** • ***Dexamethason*** 20 mg i.v. (bevorzugt) oder p.o. (oder äquivalente Dosis eines lang wirkenden Kortikoids) • ***Paracetamol*** (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. • ***Antihistaminikum*** (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p.o., oder ein Äquivalent, aber die i.v. Gabe von Promethazin sollte vermieden werden) • ***Leukotrieninhibitor*** (optional) an C1D1: Montelukast 10 mg p.o. Falls notwendig, kann die orale Prämedikation zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt die Einnahme erfolgt ***1-3 Stunden vor der Daratumumab-Applikation***. **Postmedikation** ***Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen*** (z. B. Studienteilnehmer mit COPD mit FEV1 <80 % oder mit mildem Asthma) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: • ***Antihistaminikum*** (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) am 1. und 2. Tag nach allen Applikationen • ***Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist*** wie Salbutamol • ***Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen*** (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger

	Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang wirkende Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide bei COPD)
a: In der Studie APOLLO wurden vor Amendment 1 lediglich 7 Patienten mit Daratumumab i.v. behandelt, 4 der 7 Patienten wechselten nach Amendment 1 auf Daratumumab s.c.. Die verbleibenden 3 Patienten brachen die Studienmedikation bereits vor Amendment 1 ab. Abkürzungen: C1D1: Zyklus 1, Tag 1; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; D-Pd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; FEV1: forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Pd: Pomalidomid und Dexamethason; p.o.: per os; s.c.: subkutan Quelle: (65).	

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

APOLLO (ITT 3L+ Population)			
Charakteristika	**D-Pd**	**Pd**	**Gesamt**
Demographische Charakteristika			
Alter			
N	135	135	270
Jahre MW (SD)	65,4 (9,6)	67,3 (9,2)	66,3 (9,5)
Median	67	69	68
Spannweite	(42; 86)	(42; 90)	(42; 90)
<65 Jahre n (%)	56 (41,5)	47 (34,8)	103 (38,1)
65-<75 Jahre n (%)	57 (42,2)	58 (43,0)	115 (42,6)
>=75 Jahre n (%)	22 (16,3)	30 (22,2)	52 (19,3)
Geschlecht			
N	135	135	270
Männlich n (%)	65 (48,1)	63 (46,7)	128 (47,4)
Weiblich n (%)	70 (51,9)	72 (53,3)	142 (52,6)
Abstammung			
N	135	135	270
Weiß n (%)	119 (88,1)	120 (88,9)	239 (88,5)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	1 (0,7)	0	1 (0,4)
Asiatisch n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Andere n (%) [a]	0	1 (0,7)	1 (0,4)
Unbekannt n (%)	14 (10,4)	13 (9,6)	27 (10,0)

Ethnizität			
N	135	135	270
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	4 (3,0)	4 (3,0)	8 (3,0)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	118 (87,4)	121 (89,6)	239 (88,5)
Unbekannt n (%)	4 (3,0)	2 (1,5)	6 (2,2)
Nicht berichtet n (%)	9 (6,7)	8 (5,9)	17 (6,3)
Gewicht			
N	135	135	270
Gewicht MW kg (SD)	74,85 (14,8)	74,52 (14,0)	74,7 (14,4)
Median kg	73,8	73,7	73,8
Spannweite kg	(48; 111)	(44; 120)	(44; 120)
<65 kg n (%)	42 (31,1)	28 (20,7)	70 (25,9)
65-85 kg n (%)	60 (44,4)	78 (57,8)	138 (51,1)
>=85 kg n (%)	33 (24,4)	29 (21,5)	62 (23,0)
Größe			
N	135	135	270
Größe MW cm (SD)	166,58 (10,1)	166,21 (9,7)	166,39 (9,87)
Median cm	165	168	167
Spannweite cm	(144; 192)	(142; 189)	(142; 192)
Body Mass Index (BMI)			
N	135	135	270
BMI MW kg/m^2 (SD)	26,9 (4,2)	26,9 (4,4)	26,9 (4,3)
Median kg/m^2	26,1	26,1	26,1
Spannweite kg/m^2	(20; 37)	(18; 39)	(18; 39)
ECOG-PS zu Baseline			
N	135	135	270
0 n (%)	80 (59,3)	66 (48,9)	146 (54,1)
>=1 n (%)	55 (40,7)	69 (51,1)	124 (45,9)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immunfixation)			
N	135	135	270
IgG n (%)	75 (55,6)	76 (56,3)	151 (55,9)
IgA n (%	29 (21,5)	25 (18,5)	54 (20,0)
IgM n (%)	0	0	0
IgD n (%)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,1)
Leichtketten n (%)	24 (17,8)	29 (21,5)	53 (19,6)
Kappa n (%)	12 (8,9)	20 (14,8)	32 (11,9)
Lambda n (%)	12 (8,9)	9 (6,7)	21 (7,8)

Biklonal n (%)	2 (1,5)	0	2 (0,7)
Negative Immunfixation n (%)	4 (3,0)	3 (2,2)	7 (2,6)
Messbare Erkrankung			
N	135	135	270
IgG n (%) [b]	55 (40,7)	55 (40,7)	110 (40,7)
IgA n (%) [b]	22 (16,3)	17 (12,6)	39 (14,4)
Andere n (%) [c,d]	1 (0,7)	0	1 (0,4)
Serum und Urin n (%)	20 (14,8)	24 (17,8)	44 (16,3)
Nur Serum FLC n (%)	21 (15,6)	23 (17,0)	44 (16,3)
Nur Urin n (%)	16 (11,9)	16 (11,9)	32 (11,9)
Nur Serum			
N	135	135	270
Nur Serum n (%)	78 (57,8)	72 (53,3)	150 (55,6)
Urin oder Serum und Urin oder Serum FLC n (%)	57 (42,2)	63 (46,7)	120 (44,4)
ISS Stadium zum Studieneintritt			
N	135	135	270
I n (%)	59 (43,7)	58 (43,0)	**117 (43,3)**
II n (%)	45 (33,3)	47 (34,8)	**92 (34,1)**
III n (%)	31 (23,0)	30 (22,2)	**61 (22,6)**
Überarbeitetes ISS-Stadium			
N	135	135	270
I n (%)	24 (17,8)	20 (14,8)	44 (16,3)
II n (%)	65 (48,1)	80 (59,3)	145 (53,7)
III n (%)	18 (13,3)	12 (8,9)	30 (11,1)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung			
N	135	135	270
Monate MW (SD)	5,5 (3,7)	5,5 (3,6)	5,5 (3,6)
Median Monate	4,7	4,6	4,6
Spannweite Monate	(0,6; 20)	(0,9; 19)	(0,6; 20)
Zahl der lytischen Knochenläsionen			
N	135	135	270
Keine	28 (20,7)	34 (25,2)	**62 (23,0)**
1-3 n (%)	23 (17,0)	25 (18,5)	**48 (17,8)**
4-10 n (%)	41 (30,4)	24 (17,8)	**65 (24,1)**
>10 n (%)	43 (31,9)	52 (38,5)	**95 (35,2)**
Vorliegen extramedullärer Plasmozytome zu Baseline			
N	135	135	270
Ja n (%)	15 (11,1)	7 (5,2)	22 (8,1)

Nein n (%)	120 (88,9)	128 (94,8)	248 (91,9)
Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	135	135	270
<10 n (%)	30 (22,2)	31 (23,0)	61 (22,6)
10-30 n (%)	48 (35,6)	52 (38,5)	100 (37,0)
>30 n (%)	57 (42,2)	51 (37,8)	108 (40,0)
Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	135	135	270
<10 n (%)	2 (1,5)	4 (3,0)	6 (2,2)
10-30 n (%)	4 (3,0)	2 (1,5)	6 (2,2)
>30 n (%)	8 (5,9)	2 (1,5)	10 (3,7)
Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	135	135	270
<10 n (%)	29 (21,5)	30 (22,2)	59 (21,9)
10-30 n (%)	52 (38,5)	53 (39,3)	105 (38,9)
>30 n (%)	51 (37,8)	50 (37,0)	101 (37,4)
Jegliche zytogenetische Anomalitäten			
N	135	135	270
Standardrisiko n (%)	58 (43,0)	63 (46,7)	121 (44,8)
Hochrisiko n (%) [e]	36 (26,7)	30 (22,2)	66 (24,4)
del17p anomal n (%)	15 (11,1)	17 (12,6)	32 (11,9)
t(4;14) anomal n (%)	17 (12,6)	12 (8,9)	29 (10,7)
t(14;16) anomal n (%)	6 (4,4)	6 (4,4)	12 (4,4)
Nierenfunktion zu Baseline (Kreatinin Clearance)			
N	135	135	270
<=60 ml/min	38 (28,1)	44 (32,6)	82 (30,4)
>60 ml/min	97 (71,9)	91 (67,4)	188 (69,6)
Vortherapien			
N	135	135	270
Vorherige systemische Therapie n (%)	135 (100)	135 (100)	270 (100,0)
Vorherige ASZT n (%)	84 (62,2)	72 (53,3)	156 (57,8)
Vorherige Radiotherapie n (%)	32 (23,7)	33 (24,4)	65 (24,1)
Vorherige krankheitsbezogene Operation n (%)	20 (14,8)	28 (20,7)	48 (17,8)
Anzahl vorheriger Therapien			
N	135	135	270
1 n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2-3 n (%)	114 (84,4)	113 (83,7)	227 (84,1)
>=4 n (%)	21 (15,6)	22 (16,3)	43 (15,9)

Therapien Anzahl MW (SD)	2,6 (0,8)	2,6 (0,8)	2,6 (0,8)
Therapien Anzahl Median	2	2	2
Therapien Anzahl Spannweite	(2; 5)	(2; 5)	(2; 5)
Vorherige PI n (%)	135 (100,0)	135 (100,0)	270 (100,0)
Bortezomib n (%)	130 (96,3)	131 (97,0)	261 (96,7)
Carfilzomib n (%)	35 (25,9)	43 (31,9)	78 (28,9)
Ixazomib n (%)	18 (13,3)	15 (11,1)	33 (12,2)
Vorherige IMiD n (%)	135 (100,0)	135 (100,0)	270 (100,0)
Lenalidomid n (%)	135 (100,0)	135 (100,0)	270 (100,0)
Thalidomid n (%)	41 (30,4)	43 (31,9)	84 (31,1)
Vorherige Kortikosteroide n (%)	135 (100,0)	135 (100,0)	270 (100,0)
Dexamethason n (%)	134 (99,3)	135 (100,0)	269 (99,6)
Prednison n (%)	24 (17,8)	43 (31,9)	67 (24,8)
Vorherige Therapien mit			
N	135	135	270
alkylierenden Wirkstoffe n (%)	123 (91,1)	123 (91,1)	246 (91,1)
Anthrazyklinen n (%)	37 (27,4)	36 (26,7)	73 (27,0)
PI + IMiD n (%)	135 (100,0)	135 (100,0)	270 (100,0)
PI + IMiD + alkylierenden Wirkstoffe n (%)	123 (91,1)	123 (91,1)	246 (91,1)
Bortezomib + Lenalidomid n (%)	130 (96,3)	131 (97,0)	261 (96,7)
Elotuzumab n (%)	8 (5,9)	6 (4,4)	14 (5,2)
Panobinostat n (%)	4 (3,0)	5 (3,7)	9 (3,3)
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib n (%)	31 (23,0)	39 (28,9)	70 (25,9)
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib + Thalidomid n (%)	15 (11,1)	16 (11,9)	31 (11,5)

a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter “Andere” aufgeführt.

b: Umfasst Patienten mit messbarer Erkrankung in Serum und Urin.

c: Umfasst Patienten mit IgD, IgM, IgE und biklonalen Antikörpern.

d: Hochrisiko ist definiert als del17p, t(14;16) oder t(4;14) positiv

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; cm: Zentimeter; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: Immunmodulator; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; m2 : Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; PI: Proteasom-Inhibitor; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: (67).

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 APOLLO ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid und Dexamethason verglichen wird. Der Vergleich erfolgt in der Studie APOLLO in einer Population von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor.

Die Randomisierungssequenz wird unter Verwendung eines Interactive Web Response System (Interactive Web Response System, IWRS) mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dieses Vorgehen stellt eine adäquate Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung sicher. Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1 Verhältnis stratifiziert nach der Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2-3 vs. >=4) und dem ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie APOLLO wurden ursprünglich insgesamt 304 Patienten randomisiert und mit 151 Patienten im D-Pd-Arm und 153 Patienten im Pd-Arm gleichmäßig auf die beiden Studienarme verteilt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor.

Hieraus resultiert folgende von der EMA am 21.06.2021 vergebene Zulassung:

„Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder ***die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben****“*

Die Zielpopulation des Anwendungsgebietes B (Multiples Myelom) ist gemäß Zulassungstext in zwei Teilanwendungsgebiete zu unterteilen:

- ***Teilanwendungsgebiet B.1:*** Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.
- ***Teilanwendungsgebiet B.2:*** Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Der Studienkomparator Pd ist durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B.2 des Anwendungsgebietes B definiert. Entsprechend wird der Vergleich gegenüber Pd zur Ableitung des Zusatznutzens von D-Pd im Teilanwendungsgebiet B.2 herangezogen.

Um der Zielpopulation der relevanten Teilpopulation für das Teilanwendungsgebiet B.2 zu entsprechen muss die Gesamtstudienpopulation der Studie APOLLO zugeschnitten werden. Ausgeschlossen werden Patienten, die lediglich eine vorherige Therapie erhalten haben. Die Anzahl vorheriger Therapien ist in der Studie APOLLO ein Stratifikationsfaktor, so dass die Randomisierung im Zuschnitt aufrechterhalten wird. Die resultierende Analysepopulation der Studie APOLLO für die relevante ITT 3L+ Population für das Teilanwendungsgebiet B.2 umfasst insgesamt 270 Patienten, von denen jeweils 135 Patienten in den D-Pd-Arm bzw. den Pd-Arm randomisiert wurden. Sowohl die demographischen als auch die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sowie die Vortherapien sind zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

4.3.1.2.1.3 Intervention

In der Studie APOLLO erfolgt die Gabe der Intervention im **D-Pd-Arm** entsprechend der im folgenden dargestellten Verabreichung:

Daratumumab

Die Gabe von Daratumumab erfolgt ab dem 1. Amendment der Studie APOLLO in einer Dosierung von 1800 mg s.c., zuvor wurde Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Die Gabe von Daratumumab erfolgt dabei unabhängig von der Applikationsform in den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) an den Tagen 1, 8, 15 und 22. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab jeweils an Tag 1 bis zur Krankheitsprogression verabreicht.

Pomalidomid

Die Gabe von Pomalidomid erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus bis zur Krankheitsprogression.

Dexamethason

Die Gabe von Dexamethason erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern <=75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre. Während der Wochen in denen Daratumumab i.v. verabreicht wird, erfolgt die Gabe von Dexamethason mit einer halben Dosis (20 mg) vor der Infusion. Die Einnahme der verbleibenden Hälfte der Dosis (20 mg) wird am darauffolgenden Tag durch den Patienten selbst durchgeführt.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

In der Studie APOLLO erfolgt die Gabe der Intervention im **Pd-Arm** entsprechend der im folgenden dargestellten Verabreichung:

Pomalidomid

Die Gabe von Pomalidomid erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus bis zur Krankheitsprogression.

Dexamethason

Die Gabe von Dexamethason erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern <=75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studiendauer der Studie APOLLO umfasst eine Screening-Phase, eine ereignisgesteuerte Behandlungsphase sowie eine Post-Behandlungs-Follow-Up-Phase und ein Follow-Up des Gesamtüberlebens.

Das Screening der Patienten erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. Die Behandlungsdauer erstreckt sich für den Behandlungs- und Kontrollarm in Form von 28-Tage-Zyklen von Zyklus 1 Tag 1, bis zum Therapieabbruch aufgrund einer dokumentierten Krankheitsprogression, einer unannehmbaren Toxizität, dem Tod oder eines Studienabbruchs aus anderen Gründen.

Die Follow-Up-Phase umfasst die Beobachtung aller Patienten, die einen Therapieabbruch aus anderen Gründen als einer dokumentieren Krankheitsprogression, dem Tod, Lost-to-follow-up oder einem Entzug ihrer Einverständniserklärung aufweisen. Für diese Patienten wird weiterhin alle vier Wochen eine Beurteilung des Ansprechens vorgenommen. Beginnt ein Patient eine neue Myelomtherapie bereits vor Dokumentation einer Krankheitsprogression, so werden die Untersuchungen des Tumors bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Zusätzlich erfolgt eine Dokumentation der, nach der letzten Dosis der Studienmedikation neu initiierten, antineoplastischen Therapien im electronic Case Report Form (eCRF) bis zum Tod, dem Entzug der Einverständniserklärung oder einem Lost-to-follow-up des Patienten. Das Gesamtüberleben sowie die Initiierung einer nachfolgenden Myelomtherapie der Patienten werden nach Krankheitsprogression grundsätzlich mindestens alle 12 Wochen überprüft.

Die geplante Studiendauer erstreckt sich bis zum Ende des Langzeit-Follow-Up des Gesamtüberlebens der Patienten. Zusammen mit der Datenerhebung wird das Langzeit-Follow-Up des Gesamtüberleben fortgeführt, bis insgesamt 166 Tode beobachtet wurden oder bis 5 Jahre nachdem der letzte Patient in die Studie randomisiert wurde. Die Aufsetzung der Studie erfolgte mit der Intention eine 70 % Power zu erhalten, um mit einem Log-Rank-Test (einseitig, alpha=0,025) eine Risikoreduktion von 34 % für das Gesamtüberleben der Patienten unter der Behandlung mit D-Pd nachzuweisen (HR: 0,66; D-Pd vs. Pd). Patienten, die weiterhin von der Studienmedikation profitieren, können diese bis zum Studienende oder der kommerziellen Verfügbarkeit über das Ende der Datenerhebung hinaus erhalten.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie APOLLO beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum bis zum Daten-Cutoff am 21.07.2020 (1. Datenschnitt). Die Datenbank wurde am 28.07.2020 geschlossen. Der 1. Datenschnitt stellt die im Protokoll präspezifizierte primäre Analyse für die Studie APOLLO dar, die nach Eintritt von insgesamt 188 PFS-Ereignissen geplant und bei Eintritt von 190 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde (65, 76). Der 2. Datenschnitt zum 15.11.2020 stellt ein von der FDA gefordertes 4-Monats-Verträglichkeits-Update dar (70).

Die präspezifizierte finale Analyse der Studie APOLLO wird nach Eintritt von insgesamt 166 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers durchgeführt. Eine zusätzlich geplante Interimsanalyse, wie sie bereits Bestandteil in früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab war, kann im Rahmen der jährlich stattfindenden Tagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) erwartet werden.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie APOLLO erfolgt die Erhebung der im Folgenden dargestellten Endpunkte:

Primärer Endpunkt

- PFS

Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Ansprechrate
- Ansprechen >= VGPR
- Ansprechen >= CR
- Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- MRD-Negativitätsrate
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- PFS2
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand
- EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen und Funktionsskalen
- EQ-5D-5L
- Immunmodulatorische Effekte von Daratumumab auf T-Zellen
- Pharmakokinetische Konzentrationen (Daratumumab i.v. und Daratumumab s.c.)
- Daratumumab und rHUPH20 Immunogenität in Patienten die Daratumumab s.c. erhalten haben

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der ITT 3L+ Population der Studie APOLLO zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit Multiplem Myelom typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-13).

Die Studienteilnehmer des D-Pd-Armes bzw. des Pd-Armes sind zu Baseline im Median 67 Jahre bzw. 69 Jahre alt.

Insgesamt kann die Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen der Studie APOLLO als sehr ausgewogen eingestuft werden.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie APOLLO wird in 48 Zentren in 12 europäischen Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (5), Frankreich (6), Griechenland (5), Italien (6), Niederlande (3), Polen (1), Serbien (1), Spanien (7), Tschechien (2) und der Türkei (7). Ungefähr 90 % der eingeschlossenen Patienten sind weißer Abstammung. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden.

Die Studienpopulation der Studie APOLLO umfasst grundsätzlich Patienten ab der zweiten Therapielinie. Die Vortherapien der eingeschlossenen Patienten entsprechen sowohl bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation als auch bei Betrachtung der ITT 3L+ Population, regelhaft den in der deutschen Versorgungsrealität zu beobachtenden Therapiepfaden.

Zusammenfassend 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
APOLLO	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wird mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie APOLLO nicht verblindet. Zum Start der Studie APOLLO erfolgte die Gabe von Daratumumab intravenös, nach der Implementierung von Protokoll-Amendment 1 am 13.10.2017 erfolgte die weitere Gabe von Daratumumab subkutan. Für Studienteilnehmer, die Daratumumab bereits i.v. erhalten hatten, war ein Wechsel auf die s.c. Applikationsform ab dem dritten Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus möglich. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oder Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign für beide Applikationsformen von Daratumumab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Insbesondere bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvertretbaren Risiko aussetzen.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie APOLLO für die Auswertungen ein, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet (20, 77, 78).

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie APOLLO auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern für die Studie APOLLO keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie APOLLO 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 APOLLO ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie APOLLO ist damit 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**										**HRQoL**			**Verträglichkeit**
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur symptombegleiteten Progression	Ansprechrate	Zeit bis zum ersten Ansprechen	Dauer des Ansprechens	MRD-Negativitätsrate	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	Unerwünscht Ereignisse
APOLLO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30/MY20; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität - *Gesamtüberleben*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Studienteilnehmer, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen, wird, sofern die Information über den Tod in der klinischen Datenbank aufgezeichnet wird, der berichtete Todeszeitpunkt nach dem Widerruf als OS Event gewertet. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben oder ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen und für die keine Informationen zum Tod vorliegen, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Zeitereignisanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben	

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - *Gesamtüberleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO	niedrig	nein	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering. Die Erhebung der Daten zum *Gesamtüberleben* erfolgt unverblindet. Der Eintritt des Todes kann als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität beurteilt werden. Aus diesem Grund spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber für das *Gesamtüberleben* nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung des Endpunktes *Gesamtüberleben* erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrechterhalten. Aus diesem Grund liegt für den Endpunkt *Gesamtüberleben* kein Hinweis für einen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekt vor. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist in der Studie APOLLO als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

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 (21.07.2020)					
APOLLO	D-Pd	41/135 (30,4%)	NA [22,54; NA]	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4328	0,4319
	Pd	46/135 (34,1%)	NA [18,04; NA]		

a: Analyse-Population: ITT 3L+ Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

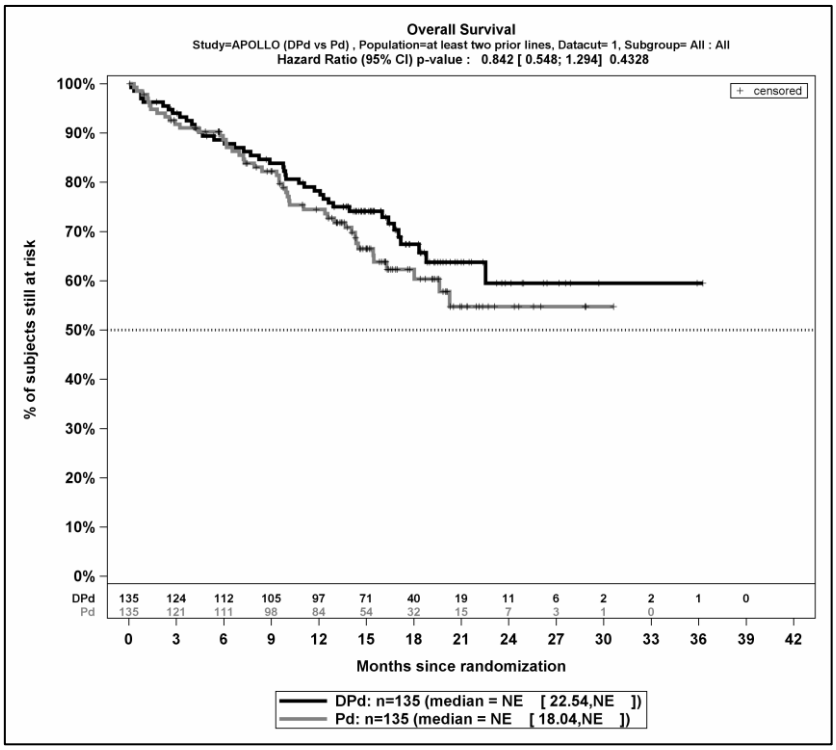
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifikationsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (30,4 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (34,1 %). 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=0,84 [0,55; 1,29]; p=0,4328).

Abbildung 4-2 zeigt die für die Studie APOLLO korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität - Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Morbidität - *PFS*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (20, 77, 78). Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen: • Zunahme des Serum-M-Proteins um >=25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um >=0,5 g/dl • Zunahme des 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 beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um >=25 % und absoluter Anstieg um >=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 Eine klinische Verschlechterung wird nicht als Progression gewertet. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und deren Erkrankung nach der Erstuntersuchung nicht erneut beurteilt wurde, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, wenn sie nicht verstorben sind. Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert: Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Tod (sofern die Information über den Tod nach Rücknahme der Einverständniserklärung zur Verfügung steht) zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Zeitereignisanalyse durchgeführt. *Datenschnitte*

Studie	Operationalisierung
	Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; ITT: Intention to treat; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol; PFS: Progressionsfreies Überleben	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - *PFS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering. Das *PFS* stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes *PFS* als vollständig verblindet angesehen werden. Die Auswertung des Endpunktes *PFS* erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist

transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS* ist in der Studie APOLLO als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt *PFS* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität – *PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

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 (21.07.2020)					
APOLLO	D-Pd	75/135 (55,6%)	12,42 [8,15; 19,32]	0,61 [0,45; 0,83] p=0,0019	0,0017
	Pd	94/135 (69,6%)	6,54 [4,89; 8,87]		

a: Analyse-Population: ITT 3L+ Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

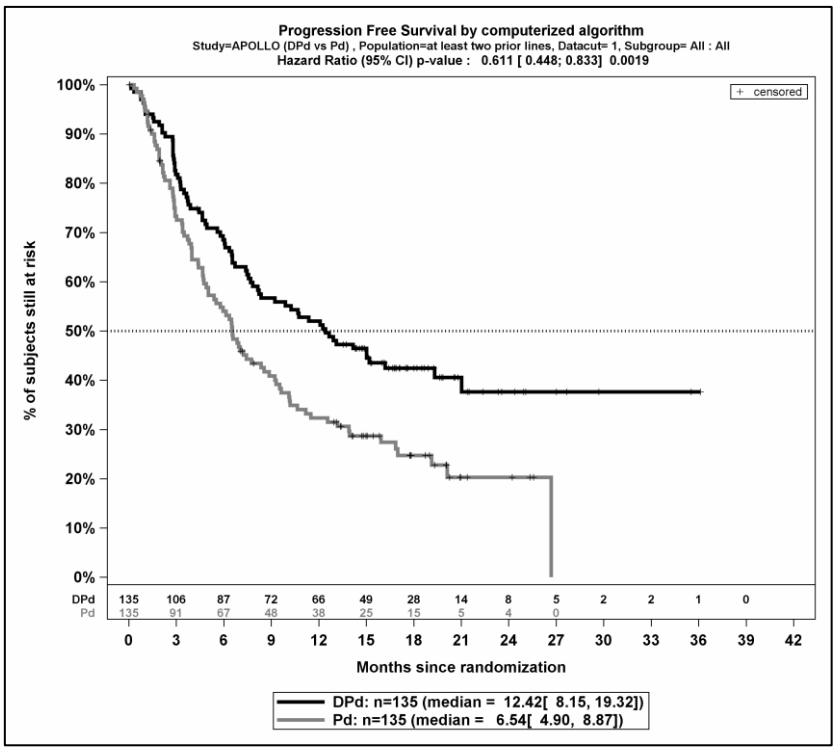
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifikationsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (55,6 %) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (69,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,42 Monate im Behandlungsarm und 6,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,61 [0,45; 0,83]; p=0,0019).

Abbildung 4-3 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* des 1. Datenschnittes für die ITT- Population.



Quelle: (67)

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur symptombegleiteten Progression – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität - *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Zeit bis zur symptombegleiteten Progression ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien, welche mit einem patientenrelevanten Symptom einhergeht oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (20, 77, 78). Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen: • Zunahme des Serum-M-Proteins um >=25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um >=0,5 g/dl • Zunahme des 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 beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um >=25 % und absoluter Anstieg um >=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 Die Feststellung, ob eine Krankheitsprogression mit einem patientenrelevanten Symptom einhergeht, erfolgt unter Betrachtung eines Zeitfensters, welches je 30 Tage vor und nach dem Progressionsereignis umfasst. Durch diese zeitliche Verknüpfung ist sichergestellt, dass die beobachtete Symptomatik im direkten Zusammenhang mit der labordiagnostisch bestätigten Progression der Erkrankung steht. Damit ein Progressionsereignis als symptombegleitet, und somit als patientenrelevant, eingestuft wird, muss innerhalb dieses Zeitraums entweder ein patientenrelevantes, myelomassoziiertes unerwünschtes Ereignis oder eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte eines patientenberichteten Instrumentes, aufgetreten sein. Den gelisteten myelomassoziierten Symptomen werden die in der Studie APOLLO gemäß MedDRA (Version 22.1) kodierten Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Terms) zugeordnet. Die genaue Zuordnung ist dem Post-hoc HTA Bericht zu entnehmen. Patientenberichtete Symptomatik wird mittels Einzelitems und Symptomskalen der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 bzw. EORTC-QLQ-MY20 erhoben. *Zensierungen* Studienteilnehmer, bei denen weder eine symptombegleitete Krankheitsprogression eintritt noch der Tod, wird die PFS-Zeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert. Für Studienteilnehmer, die eine neue Antimyelomtherapie beginnen, wird die Zeit, die frei von symptombegleiteter Progression ist, am Datum der letzten adäquaten Beurteilung vor Beginn der neuen Behandlung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Für Studienteilnehmer, bei denen keine Krankheitsbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde und welche nicht verstorben sind, wird die Zeit, die frei von symptombegleiteter Progression ist, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer symptombegleiteten Krankheitsprogression oder dem Tod (sofern die Information über den Tod nach Rücknahme der Einverständniserklärung zur Verfügung steht) zurückziehen und für Patienten, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up"), wird die PFS-Zeit zum Zeitpunkt zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und deren Erkrankung nach der Erstuntersuchung nicht erneut beurteilt wurde, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, wenn sie nicht verstorben sind. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine unstratifizierte Zeitereignisanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
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	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Studienebene ist gering. Die *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* stellt einen post-hoc analysierten kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der symptombegleiteten Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei analog zur Erhebung des Endpunktes *PFS* anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Die Bewertung der begleitenden qualifizierenden Symptomatik erfolgt auf Grundlage einer literaturbasierten Auswahl myelomassoziierter Symptome. Durch die Erfassung der Symptome über validierte patientenberichtete Fragebögen als auch die Erfassung über Begriffe der niedrigster Ebene gemäß CTCAE Version 22.1 ist die Integrität der zugrunde liegenden qualifizierenden Ereignisse sichergestellt. Die Zuordnung der qualifizierenden myelomassoziierten Symptome zu den Begriffen der niedrigster Ebene gemäß CTCAE Version 22.1 wurde durch mindestens zwei medizinische Experten unabhängig voneinander vorgenommen (21). Die Feststellung der begleitend zum Progressionsevent zu beobachteten Symptomatik erfolgt post-hoc, daher ist der Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrechterhalten. Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* besteht ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* ist in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

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 (21.07.2020)					
APOLLO	D-Pd	68/135 (50,4%)	16,70 [12,26; NA]	0,63 [0,46; 0,87] p=0,0049	0,0046
	Pd	87/135 (64,4%)	9,26 [6,44; 13,64]		

a: Analyse-Population: ITT 3L+ Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

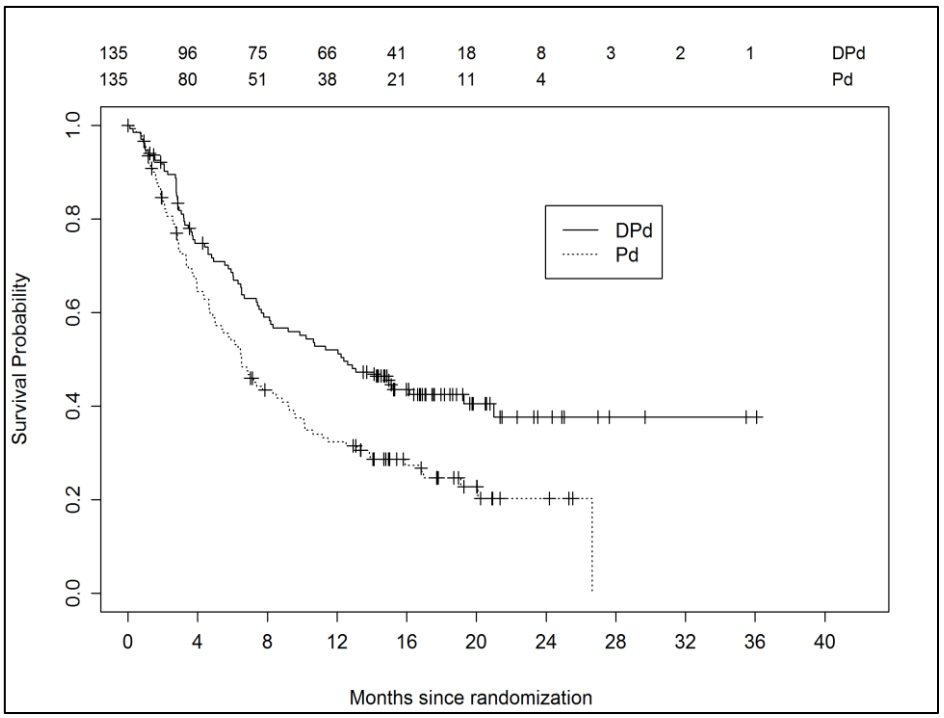
d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason

Quelle: (21).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (50,4 %) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (64,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,70 Monate im Behandlungsarm und 9,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,63 [0,46; 0,87]; p=0,0046).

Abbildung 4-4 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* des 1. Datenschnittes für die ITT 3L+ Population.



Quelle: Post-hoc HTA Bericht 54767414MMY3013 (21)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen – RCT

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

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – Ansprechrate – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität - *Ansprechrate*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Gesamtansprechrate ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den IMWG-Kriterien ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrate: ORR=>PR=sCR+CR+VGPR+PR). Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines validierten und auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Die IMWG-Kriterien werden dabei auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt: • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) o negative Immunfixation im Serum oder im Urin und o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und o < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und o normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und o Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) o negative Immunfixation im Serum oder im Urin und o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und o < 5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) o M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder o Reduktion des M-Proteins um >= 90 % im Serum und auf < 100 mg/24 Stunden im Urin o 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 o Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen >= 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) • PR (partielles Ansprechen) o Reduktion des M-Proteins um >=50% im Serum und um >= 90 % im 24-Stunden-Urin oder auf < 200 mg/24 Stunden im Urin erforderlich o falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschiedes zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um > 50 % erforderlich o falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark >= 50 % erforderlich Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (>=VGPR=sCR+CR+VGPR) • ein komplettes Ansprechen oder besser (>=CR=sCR+CR) erreicht haben.

Studie	Operationalisierung
	Analysepopulationen Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Analyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - *Ansprechrate* 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
APOLLO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *Ansprechrate* als vollständig verblindet anzusehen. Die Auswertung des Endpunktes *Ansprechrate* erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung

verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist in der Studie APOLLO als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)					
ORR (>=PR)					
APOLLO	89/135 (65,9%)	60/135 (44,4%)	2,44 [1,48; 4,03] p=0,0005	1,47 [1,18; 1,84] p=0,0006	21,10% [9,60%; 32,50%] p=0,0003
ORR (>=VGPR)					
APOLLO	67/135 (49,6%)	27/135 (20,0%)	3,92 [2,28; 6,72] p<0,0001	2,48 [1,70; 3,63] p<0,0001	29,90% [19,00%; 40,80%] p<0,0001
ORR (>=CR)					
APOLLO	32/135 (23,7%)	6/135 (4,4%)	7,05 [2,81; 17,65] p<0,0001	5,42 [2,35; 12,48] p<0,0001	19,60% [11,60%; 27,60%] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); Pd: Pomalidomid-Dexamethason; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=PR)* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (65,9 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (44,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,44 [1,48; 4,03]; p=0,0005), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,18; 1,84]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=21,10 % [9,60 %; 32,50 %]; p=0,0003) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=VGPR)* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (49,6 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (20,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,92 [2,28; 6,72]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,48 [1,70; 3,63]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=29,90 % [19,00 %; 40,80 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=CR)* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (23,7 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (4,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,05 [2,81; 17,65]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=5,42 [2,35; 12,48]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,60 % [11,60 %; 27,60 %]; 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 klinische Studie (APOLLO) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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 4-28: Operationalisierung von Morbidität - *Zeit bis zum ersten Ansprechen*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, bei der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels validierten und auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. Eine zusätzliche Auswertung erfolgt für die ITT 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Zeitereignisanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; 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 4-29: 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
APOLLO	niedrig	ja	nein	ja	ja	mäßig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als vollständig verblindet anzusehen. Die Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Zusätzlich dazu wird eine Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR vorgenommen. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR beträgt in der Studie APOLLO für den D-Pd-Arm 34,07 % ((135-89)/135), für den Pd-Arm 55,56 % ((135-60)/135). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population in einem relevanten Ausmaß. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie APOLLO als mäßig einzuordnen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-30: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
1. Datenschnitt (21.07.2020)				
Analyse-Population: ITT 3L+ Population				
APOLLO	D-Pd	89/135 (65,9%)	1,25 [1,05; 1,91]	1,94 [1,38; 2,72] p=0,0001
	Pd	60/135 (44,4%)	4,24 [2,30; 11,99]	
Analyse-Population: 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR				
APOLLO	D-Pd	89/89 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	1,56 [1,09; 2,22] p=0,0142
	Pd	60/60 (100,0%)	1,87 [1,02; 1,97]	

a: Analyse-Population: ITT 3L+ Population; 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=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 mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

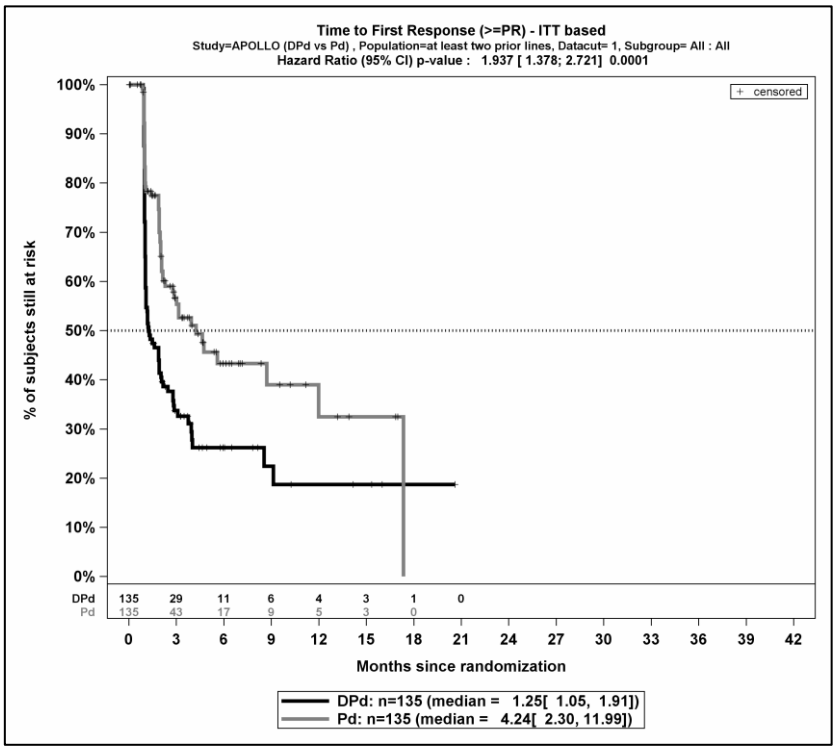
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; PR: partielles Ansprechen (Partial Response)

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT 3L+ Population)* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (65,9 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (44,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,25 Monate im Behandlungsarm und 4,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,94 [1,38; 2,72]; p=0,0001).

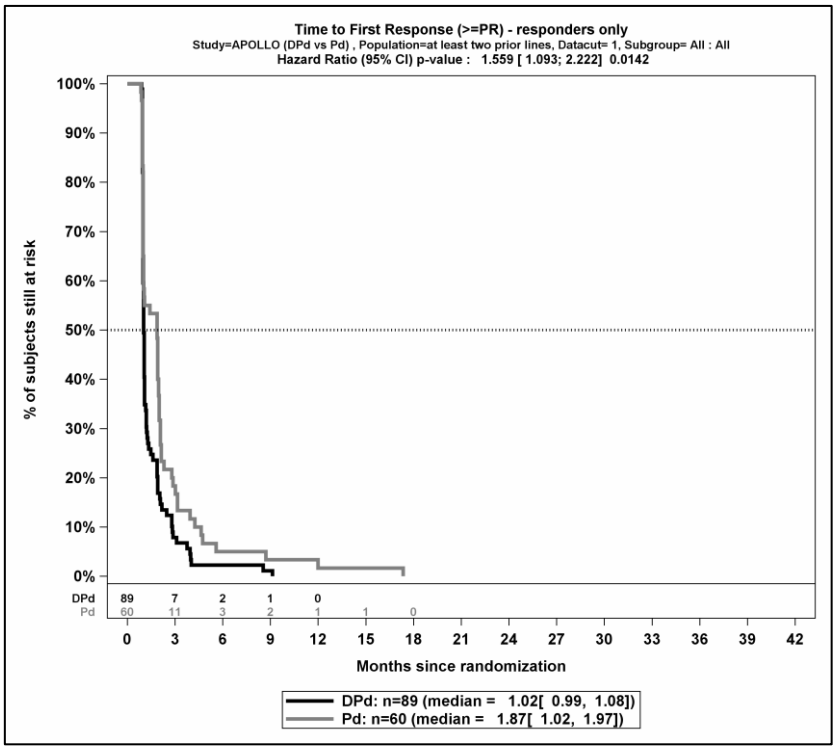
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen (3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen)* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 1,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,56 [1,09; 2,22]; p=0,0142).

Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* des 1. Datenschnittes für die ITT 3L+ Population und die 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen.



Quelle: (67)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen, 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

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 4-31: Operationalisierung von Morbidität - *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt. 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 (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. *Zensierungen* Die Zensierung für Responder ohne Krankheitsprogression wird analog zum Vorgehen der Zensierung unter dem Endpunkt PFS durchgeführt. Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert: Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Tod (sofern die Information über den Tod nach Rücknahme der Einverständniserklärung zur Verfügung steht) zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population für die Patientenpopulation mit bewertbarem Ansprechen >=PR. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Zeitereignisanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; 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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - *Dauer des Ansprechens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO	niedrig	ja	nein	ja	ja	mäßig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* als vollständig verblindet anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird nur in der Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR beträgt in der Studie APOLLO für den D-Pd-Arm 34,07 % ((135-89)/135), für den Pd-Arm 55,56 % ((135-60)/135). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population in einem relevanten Ausmaß. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie APOLLO als mäßig einzuordnen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens (3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
1. Datenschnitt (21.07.2020)				
APOLLO	D-Pd	32/89 (36,0 %)	NA [18,37; NA]	0,64 [0,38; 1,10] p=0,1070
	Pd	27/60 (45,0 %)	18,17 [9,46; 24,80]	

a: Analyse-Population: 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

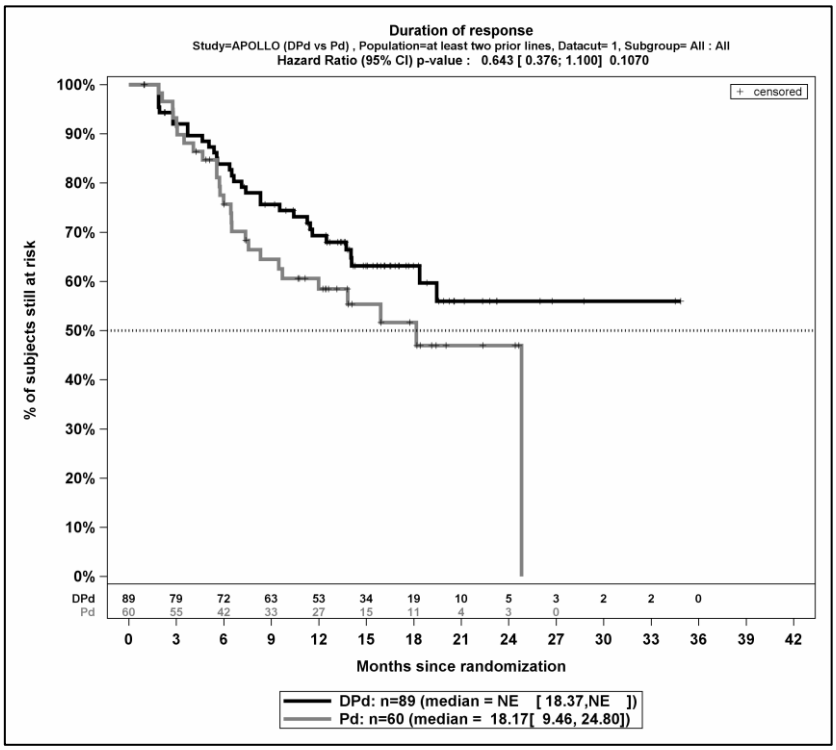
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid-Dexamethason

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens (3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR)* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (36,0 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (45,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,17 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,38; 1,10]; p=0,1070).

Abbildung 4-7 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* des 1. Datenschnittes für die 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR.



Quelle: (67)

Abbildung 4-7:: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens, 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

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 4-34: Operationalisierung von Morbidität - *MRD-Negativitätsrate*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem Datum der Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwerte werden 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} Zellen festgelegt. Als MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv, uneindeutig oder fehlend waren (aufgrund von Kalibrierungsfehlern oder fehlenden Werten). *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Analyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* 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
APOLLO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* als vollständig verblindet anzusehen. Die Auswertung des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie APOLLO als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie APOLLO demzufolge 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 4-36: Ergebnisse für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
1. Datenschnitt (21.07.2020)					
Schwellenwert 10^{-4}					
APOLLO	19/135 (14,1%)	4/135 (3,0%)	5,62 [1,83; 17,22] p=0,0009	4,84 [1,70; 13,82] p=0,0032	11,30% [4,80%; 17,80%] p=0,0007
Schwellenwert 10^{-5}					
APOLLO	12/135 (8,9%)	3/135 (2,2%)	4,41 [1,21; 16,08] p=0,0158	4,08 [1,18; 14,13] p=0,0267	6,80% [1,40%; 12,20%] p=0,0143
Schwellenwert 10^{-6}					
APOLLO	6/135 (4,4%)	0/135 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [1,00%; 8,00%] p=0,0121

Studie	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (67).					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4})* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (14,1 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,62 [1,83; 17,22]; p=0,0009), das Relative Risiko (RR=4,84 [1,70; 13,82]; p=0,0032) und die Risikodifferenz (RD=11,30 % [4,80 %; 17,80 %]; p=0,0007) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5})* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (8,9 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,41 [1,21; 16,08]; p=0,0158), das Relative Risiko (RR=4,08 [1,18; 14,13]; p=0,0267) und die Risikodifferenz (RD=6,80 % [1,40 %; 12,20 %]; p=0,0143) signifikante Unterschiede.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-6})* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,4 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für die Risikodifferenz (4,50 % [1,00 %; 8,00 %] p=0,0121) 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 klinische Studie (APOLLO) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („lost to Follow-up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Zeitereignisanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APOLLO	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Die Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Antimyelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Myelomtherapie in aller Regel eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen für eine nachfolgende Antimyelomtherapie in klinischen Studien stellt eine potenzielle Verzerrung für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* dar. Infolgedessen ist in der Studie APOLLO das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

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 (21.07.2020)					
APOLLO	D-Pd	56/135 (41,5%)	23,23 [12,71; NA]	0,62 [0,44; 0,88] p=0,0077	0,0071
	Pd	75/135 (55,6%)	11,83 [7,92; 15,38]		

a: Analyse-Population: ITT 3L+ Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

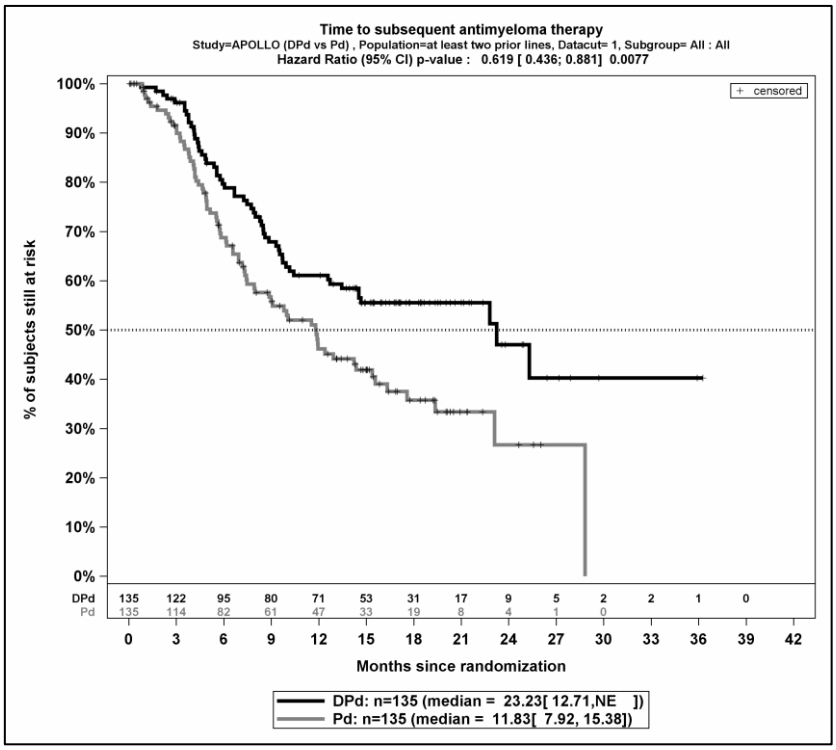
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifikationsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (41,5 %) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (55,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,23 Monate im Behandlungsarm und 11,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,62 [0,44; 0,88]; p=0,0077).

Abbildung 4-8 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* des 1. Datenschnittes für die ITT 3L+ Population.



Quelle: (67)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

4.3.1.3.1.7 **Morbidität – EQ-5D VAS – RCT**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität – *EQ-5D VAS*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. *EQ-5D VAS:* Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen. Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression Die Rücklaufquote wird zu jedem Erhebungszeitpunkt aus der Anzahl der erhaltenen, beantworteten Fragebögen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl, die sich aus der ITT 3L+ Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ergibt, berechnet. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 7 und um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 7 Punkte und um >= MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 7 Punkte und um >= MCID 10 Punkte in der EQ-5D VAS operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D VAS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)	

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

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

Tabelle 4-41: 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**
APOLLO	niedrig	nein	ja	ja	Nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EQ-5D VAS* sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D VAS* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Da der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT 3L+ Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT 3L+ Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT 3L+ 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 3L+ Population herausgerechnet. Tabelle 4-42 stellt für das Instrument EQ-5D-5L sowohl die gemäß SAP definierten Rücklaufquoten als auch die Rücklaufquoten der ITT 3L+ Population abzüglich der Todesfälle für den 1. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt – 1. Datenschnitt

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT 3L+ Population**			
	D-Pd		**Pd**		**D-Pd**		**Pd**	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	135		135		135		135	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					125/135 (92,6%)		123/135 (91,1%)	
	Anzahl Fragebögen				**Anzahl Fragebögen**			
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	135	130 (96,3%)	135	130 (96,3%)	135	130 (96,3%)	135	130 (96,3%)
Zyklus 2 Tag 1	128	124 (96,9%)	122	119 (97,5%)	131	124 (94,7%)	132	119 (90,2%)
Zyklus 3 Tag 1	125	120 (96,0%)	115	110 (95,7%)	130	120 (92,3%)	127	110 (86,6%)
Zyklus 4 Tag 1	118	113 (95,8%)	104	99 (95,2%)	128	113 (88,3%)	125	99 (79,2%)
Zyklus 5 Tag 1	109	100 (91,7%)	93	88 (94,6%)	125	100 (80,0%)	123	88 (71,5%)
Zyklus 6 Tag 1	97	92 (94,8%)	80	78 (97,5%)	122	92 (75,4%)	122	78 (63,9%)

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT 3L+ Population			
	D-Pd		Pd		D-Pd		Pd	
Zyklus 7 Tag 1	92	87 (94,6%)	74	73 (98,6%)	120	87 (72,5%)	122	73 (59,8%)
Zyklus 8 Tag 1	88	84 (95,5%)	64	63 (98,4%)	119	84 (70,6%)	118	63 (53,4%)
Zyklus 9 Tag 1	84	82 (97,6%)	60	59 (98,3%)	117	82 (70,1%)	114	59 (51,8%)
Zyklus 10 Tag 1	75	70 (93,3%)	54	52 (96,3%)	115	70 (60,9%)	113	52 (46,0%)
Zyklus 11 Tag 1	70	69 (98,6%)	50	49 (98,0%)	114	69 (60,5%)	112	49 (43,8%)
Zyklus 12 Tag 1	69	68 (98,6%)	47	45 (95,7%)	110	68 (61,8%)	106	45 (42,5%)
Zyklus 13 Tag 1	67	64 (95,5%)	40	38 (95,0%)	109	64 (58,7%)	104	38 (36,5%)
Zyklus 14 Tag 1	62	61 (98,4%)	36	36 (100,0%)	107	61 (57,0%)	103	36 (35,0%)
Zyklus 15 Tag 1	59	53 (89,8%)	35	33 (94,3%)	104	53 (51,0%)	101	33 (32,7%)
Zyklus 16 Tag 1	55	51 (92,7%)	33	32 (97,0%)	103	51 (49,5%)	99	32 (32,3%)
Zyklus 17 Tag 1	47	45 (95,7%)	26	24 (92,3%)	102	45 (44,1%)	95	24 (25,3%)
Zyklus 18 Tag 1	38	37 (97,4%)	21	21 (100,0%)	102	37 (36,3%)	93	21 (22,6%)
Zyklus 19 Tag 1	34	33 (97,1%)	19	18 (94,7%)	100	33 (33,0%)	92	18 (19,6%)
Zyklus 20 Tag 1	27	25 (92,6%)	16	14 (87,5%)	97	25 (25,8%)	92	14 (15,2%)
Zyklus 21 Tag 1	24	22 (91,7%)	14	12 (85,7%)	96	22 (22,9%)	91	12 (13,2%)
Zyklus 22 Tag 1	20	19 (95,0%)	11	11 (100,0%)	95	19 (20,0%)	91	11 (12,1%)
Zyklus 23 Tag 1	16	16 (100,0%)	7	6 (85,7%)	95	16 (16,8%)	90	6 (6,7%)
Zyklus 24 Tag 1	11	9 (81,8%)	4	4 (100,0%)	95	9 (9,5%)	89	4 (4,5%)
Zyklus 25 Tag 1	10	8 (80,0%)	4	4 (100,0%)	95	8 (8,4%)	89	4 (4,5%)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0%)	3	3 (100,0%)	94	9 (9,6%)	89	3 (3,4%)

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT 3L+ Population			
	D-Pd		Pd		D-Pd		Pd	
Zyklus 27 Tag 1	6	5 (83,3%)	3	3 (100,0%)	94	5 (5,3%)	89	3 (3,4%)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0%)	2	2 (100,0%)	94	6 (6,4%)	89	2 (2,2%)
Zyklus 29 Tag 1	6	5 (83,3%)	1	1 (100,0%)	94	5 (5,3%)	89	1 (1,1%)
Zyklus 30 Tag 1	4	4 (100,0%)	1	1 (100,0%)	94	4 (4,3%)	89	1 (1,1%)
Zyklus 31 Tag 1	4	4 (100,0%)	0	0	94	4 (4,3%)	89	0
Zyklus 32 Tag 1	3	3 (100,0%)	0	0	94	3 (3,2%)	89	0
Zyklus 33 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 34 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 35 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 36 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 37 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Zyklus 38 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Zyklus 39 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Behandlungs-ende	82	50 (61,0%)	107	75 (70,1%)	135	50 (37,0%)	135	75 (55,6%)

Rücklaufquote Population unter Behandlung:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

Rücklaufquote ITT 3L+ Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT 3L+ Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid-Dexamethason.

Quelle: (67).

In der Population unter Behandlung liegt zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Studienarmen oberhalb von 95 % (96,0 % im D-Pd-Arm, 96,7 % im Pd-Arm). In beiden Studienarmen liegt zu allen Erhebungszeitpunkte vor Ende der Behandlung eine Rücklaufquote oberhalb von 80 % vor. Zum Behandlungsende liegt für den D-Pd-Arm eine Rücklaufquote von 63,7 % und für den Pd-Arm eine Rücklaufquote von 70,8 % für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L vor.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT 3L+ 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 3L+ Population abgezogen wird. Auch in der ITT 3L+ Population liegt für den 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Studienarmen oberhalb von 95 % (96,0 % im D-Pd-Arm, 96,7 % im Pd-Arm). Im D-Pd-Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 9 oberhalb von 70 % und bis Zyklus 16 oberhalb von 50 %. Für den Pd-Arm lassen sich bis Rücklaufquoten oberhalb von 70 % bis Zyklus 5 und Rücklaufquoten oberhalb von 50 % bis Zyklus 9 beobachten.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Pd-Arm für 125 Studienteilnehmer (92,6 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den Pd-Arm ist dieses für 123 Studienteilnehmer (91,1 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 90 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Weitere verzerrende Effekte liegen für die Studie APOLLO nicht vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.7.1 Morbidität – EQ-5D VAS - Verlaufswerte

Tabelle 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EQ 5D VAS	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	130	65,646	19,676	130	64,685	19,491
Zyklus 2 Tag 1	123	67,610	16,985	119	64,697	18,620
Zyklus 3 Tag 1	120	65,500	18,794	109	68,459	17,890
Zyklus 4 Tag 1	113	66,451	15,959	99	67,222	19,927
Zyklus 5 Tag 1	99	68,212	16,275	88	65,182	19,895
Zyklus 6 Tag 1	92	69,261	16,274	77	68,390	18,178
Zyklus 7 Tag 1	86	69,721	16,093	73	66,726	17,918
Zyklus 8 Tag 1	83	69,096	15,789	63	66,698	18,228
Zyklus 9 Tag 1	82	68,671	17,266	59	67,254	18,460
Zyklus 10 Tag 1	70	70,014	16,130	52	67,308	18,937
Zyklus 11 Tag 1	69	71,232	15,446	49	68,714	19,816
Zyklus 12 Tag 1	68	70,353	16,710	45	68,667	17,498
Zyklus 13 Tag 1	64	70,578	15,105	38	72,316	16,901
Zyklus 14 Tag 1	60	71,067	16,859	36	71,833	18,156
Zyklus 15 Tag 1	52	69,385	18,823	33	69,758	15,143
Zyklus 16 Tag 1	50	71,940	17,935	32	70,813	16,109
Zyklus 17 Tag 1	45	72,222	14,831	24	67,458	13,997
Zyklus 18 Tag 1	37	71,486	14,475	21	68,619	17,528
Zyklus 19 Tag 1	33	71,212	16,725	18	72,389	14,051
Zyklus 20 Tag 1	25	69,720	16,428	14	69,857	16,361
Zyklus 21 Tag 1	22	69,636	16,820	12	66,917	20,215
Zyklus 22 Tag 1	19	70,000	13,642	11	69,273	18,810
Zyklus 23 Tag 1	16	69,375	14,477	6	71,667	12,910
Zyklus 24 Tag 1	9	72,778	15,023	4	71,250	14,361
Zyklus 25 Tag 1	8	75,625	12,374	4	72,500	15,000
Zyklus 26 Tag 1	9	68,333	14,361	3	68,333	16,073

APOLLO						
Zyklus 27 Tag 1	5	72,000	16,808	3	65,000	18,028
Zyklus 28 Tag 1	6	72,500	13,693	2	72,000	2,828
Zyklus 29 Tag 1	5	79,000	11,402	1	75,000	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	81,250	4,787	1	80,000	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	78,750	6,292	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	76,667	14,434	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	82,500	3,536	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	82,500	3,536	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	85,000	7,071	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	87,500	3,536	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	85,000	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	85,000	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	85,000	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

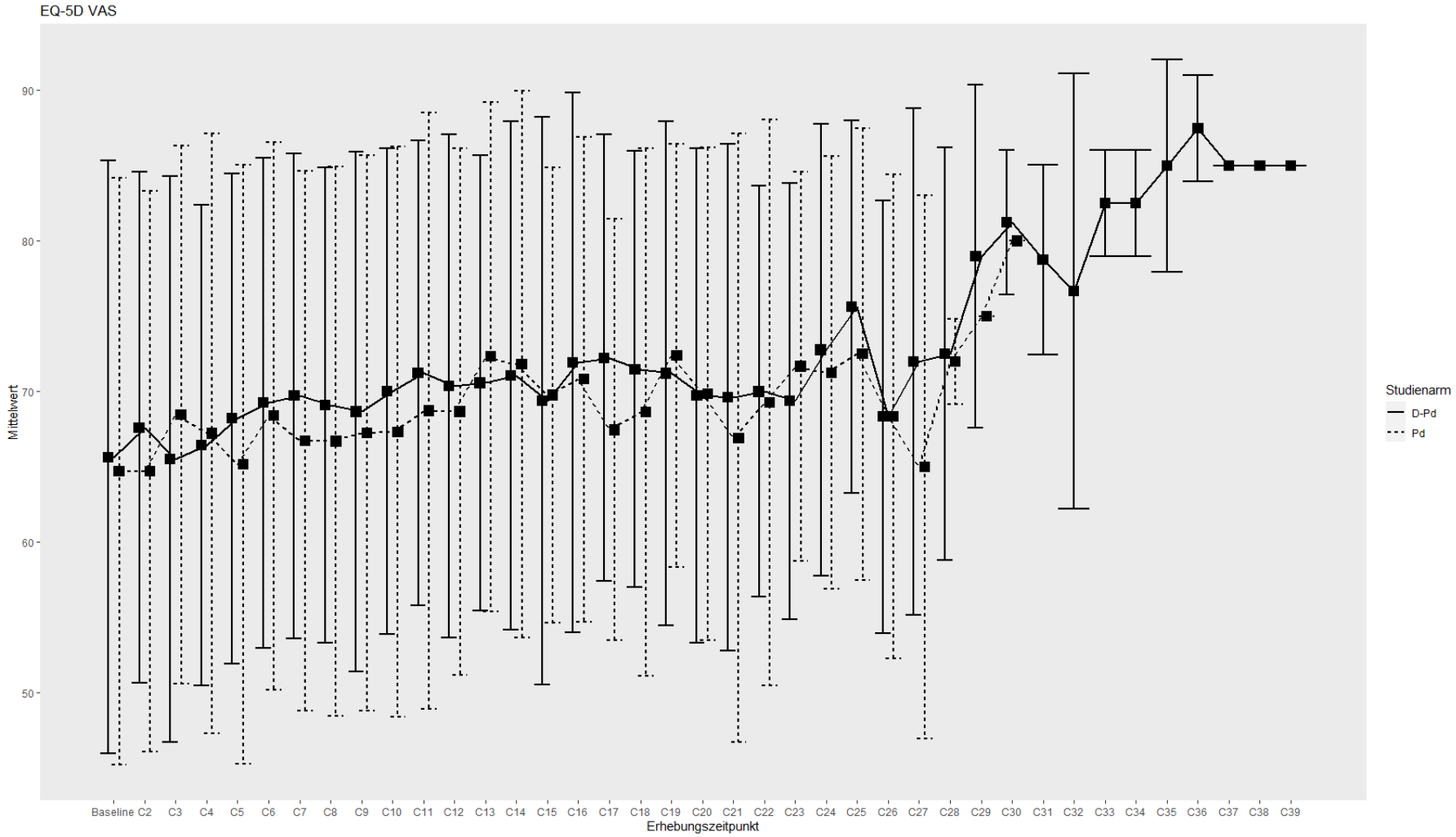


Abbildung 4-9: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

4.3.1.3.1.7.1 Morbidität – EQ-5D VAS - Responderanalysen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EQ-5D VAS	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Verbesserung >= MCID 7 Punkte								
APOLLO	71/135 (52,6%)	5,32 [2,83; 14,52]	62/135 (45,9%)	4,99 [3,15; 13,21]	1,32 [0,82; 2,13] p=0,2579	1,15 [0,90; 1,47] p=0,2577	6,90% [-5,00%; 18,80%] p=0,2549	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7359
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte								
APOLLO	82/135 (60,7%)	3,71 [2,37; 4,86]	86/135 (63,7%)	2,83 [1,94; 3,71]	0,88 [0,54; 1,44] p=0,6117	0,95 [0,79; 1,15] p=0,6093	-3,00% [-14,60%; 8,50%] p=0,6094	0,85 [0,62; 1,16] p=0,2930
Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	69/135 (51,1%)	6,67 [2,83; 16,13]	59/135 (43,7%)	5,68 [3,75; NA]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2102	1,18 [0,91; 1,51] p=0,2097	7,60% [-4,20%; 19,50%] p=0,2064	1,09 [0,76; 1,55] p=0,6380
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	81/135 (60,0%)	3,71 [2,37; 6,50]	86/135 (63,7%)	2,86 [1,94; 3,71]	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5269	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5244	-3,80% [-15,30%; 7,80%] p=0,5242	0,83 [0,61; 1,13] p=0,2369
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	48/135 (35,6%)	NA [17,77; NA]	39/135 (28,9%)	NA [11,17; NA]	1,36 [0,82; 2,28] p=0,2382	1,23 [0,87; 1,75] p=0,2386	6,80% [-4,40%; 17,90%] p=0,2345	1,12 [0,73; 1,72] p=0,6132

EQ-5D VAS	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	65/135 (48,1%)	10,35 [4,67; 18,73]	61/135 (45,2%)	7,42 [4,04; 14,98]	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5624	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5611	3,50% [-8,40%; 15,50%] p=0,5608	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9888

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7 Punkte* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (52,6 %) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (45,9 %). 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 5,32 Monate im Behandlungsarm und 4,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,75; 1,50]; p=0,7359).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7 Punkte* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (60,7 %) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (63,7 %). 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 3,71 Monate im Behandlungsarm und 2,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,62; 1,16]; p=0,2930).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (51,1 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (43,7 %). 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 6,67 Monate im Behandlungsarm und 5,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,76; 1,55]; p=0,6380).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 81 Ereignisse (60,0 %) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (63,7 %). 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 3,71 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,61; 1,13]; p=0,2369).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (35,6 %) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (28,9 %). 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=1,12 [0,73; 1,72]; p=0,6132).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 65 Ereignisse (48,1 %) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (45,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,35 Monate im Behandlungsarm und 7,42 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,70; 1,42]; p=0,9888).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EQ-5D VAS* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EQ-5D VAS* 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 klinische Studie (APOLLO) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	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. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen o Schmerz (2 Fragen) o Fatigue (3 Fragen) o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen o Dyspnoe o Appetitlosigkeit o Insomnie o Obstipation o Diarrhoe o finanzielle Schwierigkeiten

Studie	Operationalisierung
	Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Funktionsskalen: • Physische Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. 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). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau. *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 die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression *Analysepopulationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MM: Multiples Myelom; PRO: patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)	

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 4-46: 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
APOLLO	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche 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 der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT 3L+ Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT 3L+ Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT 3L+ Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT 3L+ Population herausgerechnet. Tabelle 4-47 stellt für das Instrument EORTC QLQ-C30 sowohl die gemäß SAP definierten Rücklaufquoten als auch die Rücklaufquoten der ITT 3L+ Population abzüglich der Todesfälle für den 1. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt – 1. Datenschnitt

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT 3L+ Population**			
	D-Pd		**Pd**		**D-Pd**		**Pd**	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	135		135		135		135	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					126/135 (93,3%)		121/135 (89,6%)	
	Anzahl Fragebögen				**Anzahl Fragebögen**			
	Erwar-tet n	**Erhal-ten n (%)**	**Erwar-tet n**	**Erhal-ten n (%)**	**Erwar-tet n**	**Erhal-ten n (%)**	**Erwar-tet n**	**Erhal-ten n (%)**
Baseline	135	131 (97,0%)	135	129 (95,6%)	135	131 (97,0%)	135	129 (95,6%)
Zyklus 2 Tag 1	128	124 (96,9%)	122	119 (97,5%)	131	124 (94,7%)	132	119 (90,2%)
Zyklus 3 Tag 1	125	120 (96,0%)	115	110 (95,7%)	130	120 (92,3%)	127	110 (86,6%)
Zyklus 4 Tag 1	118	113 (95,8%)	104	99 (95,2%)	128	113 (88,3%)	125	99 (79,2%)
Zyklus 5 Tag 1	109	100 (91,7%)	93	89 (95,7%)	125	100 (80,0%)	123	89 (72,4%)
Zyklus 6 Tag 1	97	91 (93,8%)	80	78 (97,5%)	122	91 (74,6%)	122	78 (63,9%)
Zyklus 7 Tag 1	92	87 (94,6%)	74	74 (100,0%)	120	87 (72,5%)	122	74 (60,7%)
Zyklus 8 Tag 1	88	83 (94,3%)	64	63 (98,4%)	119	83 (69,7%)	118	63 (53,4%)
Zyklus 9 Tag 1	84	82 (97,6%)	60	59 (98,3%)	117	82 (70,1%)	114	59 (51,8%)
Zyklus 10 Tag 1	75	70 (93,3%)	54	53 (98,1%)	115	70 (60,9%)	113	53 (46,9%)
Zyklus 11 Tag 1	70	68 (97,1%)	50	49 (98,0%)	114	68 (59,6%)	112	49 (43,8%)
Zyklus 12 Tag 1	69	68 (98,6%)	47	45 (95,7%)	110	68 (61,8%)	106	45 (42,5%)
Zyklus 13 Tag 1	67	64 (95,5%)	40	38 (95,0%)	109	64 (58,7%)	104	38 (36,5%)

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT 3L+ Population			
	D-Pd		Pd		D-Pd		Pd	
Zyklus 14 Tag 1	62	61 (98,4%)	36	36 (100,0%)	107	61 (57,0%)	103	36 (35,0%)
Zyklus 15 Tag 1	59	53 (89,8%)	35	33 (94,3%)	104	53 (51,0%)	101	33 (32,7%)
Zyklus 16 Tag 1	55	51 (92,7%)	33	32 (97,0%)	103	51 (49,5%)	99	32 (32,3%)
Zyklus 17 Tag 1	47	45 (95,7%)	26	24 (92,3%)	102	45 (44,1%)	95	24 (25,3%)
Zyklus 18 Tag 1	38	37 (97,4%)	21	21 (100,0%)	102	37 (36,3%)	93	21 (22,6%)
Zyklus 19 Tag 1	34	33 (97,1%)	19	18 (94,7%)	100	33 (33,0%)	92	18 (19,6%)
Zyklus 20 Tag 1	27	25 (92,6%)	16	14 (87,5%)	97	25 (25,8%)	92	14 (15,2%)
Zyklus 21 Tag 1	24	22 (91,7%)	14	12 (85,7%)	96	22 (22,9%)	91	12 (13,2%)
Zyklus 22 Tag 1	20	19 (95,0%)	11	11 (100,0%)	95	19 (20,0%)	91	11 (12,1%)
Zyklus 23 Tag 1	16	16 (100,0%)	7	6 (85,7%)	95	16 (16,8%)	90	6 (6,7%)
Zyklus 24 Tag 1	11	9 (81,8%)	4	4 (100,0%)	95	9 (9,5%)	89	4 (4,5%)
Zyklus 25 Tag 1	10	8 (80,0%)	4	4 (100,0%)	95	8 (8,4%)	89	4 (4,5%)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0%)	3	3 (100,0%)	94	9 (9,6%)	89	3 (3,4%)
Zyklus 27 Tag 1	6	5 (83,3%)	3	3 (100,0%)	94	5 (5,3%)	89	3 (3,4%)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0%)	2	2 (100,0%)	94	6 (6,4%)	89	2 (2,2%)
Zyklus 29 Tag 1	6	5 (83,3%)	1	1 (100,0%)	94	5 (5,3%)	89	1 (1,1%)
Zyklus 30 Tag 1	4	4 (100,0%)	1	1 (100,0%)	94	4 (4,3%)	89	1 (1,1%)
Zyklus 31 Tag 1	4	4 (100,0%)	0	0	94	4 (4,3%)	89	0
Zyklus 32 Tag 1	3	3 (100,0%)	0	0	94	3 (3,2%)	89	0
Zyklus 33 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT 3L+ Population			
	D-Pd		Pd		D-Pd		Pd	
Zyklus 34 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 35 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 36 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 37 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Zyklus 38 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Zyklus 39 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Behandlungs-ende	82	50 (61,0%)	107	76 (71,0%)	135	50 (37,0%)	135	76 (56,3%)

Rücklaufquote 3L+ Population unter Behandlung:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

Rücklaufquote ITT 3L+ Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT 3L+ Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid-Dexamethason.

Quelle: (67).

In der 3L+ Population unter Behandlung liegt zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Studienarmen oberhalb von 95 % (97,0 % im D-Pd-Arm, 95,6 % im Pd-Arm). In beiden Studienarmen liegt zu allen Erhebungszeitpunkte vor Ende der Behandlung eine Rücklaufquote >= 80 % vor. Zum Behandlungsende liegt für den D-Pd-Arm eine Rücklaufquote von 61,0 % und für den Pd-Arm eine Rücklaufquote von 71,0 % für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 vor.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT 3L+ 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 3L+ Population abgezogen wird. Auch in der ITT 3L+ Population liegt für den 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Studienarmen oberhalb von 95 % (97,0 % im D-Pd-Arm, 95,6 % im Pd-Arm). Im D-Pd-Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 oberhalb von 70 % und bis Zyklus 15 oberhalb von 50 %. Für den Pd-Arm lassen sich bis Rücklaufquoten oberhalb von 70 % bis Zyklus 5 und Rücklaufquoten oberhalb von 50 % bis Zyklus 9 beobachten.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Pd-Arm für 126 Studienteilnehmer (93,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Pd-Arm ist dieses für 121 Studienteilnehmer (89,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von ca. 90 % der 3L+ Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Weitere verzerrende Effekte liegen für die Studie APOLLO nicht vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

4.3.1.3.1.8.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 - Verlaufswerte

Tabelle 4-48: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Schmerz	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	30,662	30,439	128	36,849	27,955
Zyklus 2 Tag 1	124	27,823	27,359	119	30,672	29,028
Zyklus 3 Tag 1	119	25,910	26,636	110	27,879	27,844
Zyklus 4 Tag 1	113	26,991	28,375	99	33,838	28,912
Zyklus 5 Tag 1	100	22,333	24,982	89	31,836	28,387
Zyklus 6 Tag 1	91	22,161	27,672	78	27,350	24,320
Zyklus 7 Tag 1	87	23,563	23,646	74	29,504	31,155
Zyklus 8 Tag 1	83	23,293	24,547	62	30,914	28,446
Zyklus 9 Tag 1	82	24,796	25,692	59	29,943	28,664
Zyklus 10 Tag 1	70	23,333	23,808	53	29,560	27,277
Zyklus 11 Tag 1	68	22,549	21,695	49	28,911	28,213
Zyklus 12 Tag 1	68	19,608	21,918	45	28,518	26,020
Zyklus 13 Tag 1	64	22,395	22,266	38	26,754	23,741
Zyklus 14 Tag 1	61	24,043	24,252	36	25,927	23,382
Zyklus 15 Tag 1	53	22,327	23,557	33	30,303	22,613
Zyklus 16 Tag 1	51	21,241	22,627	32	26,042	21,972
Zyklus 17 Tag 1	45	22,963	23,108	24	31,250	24,233
Zyklus 18 Tag 1	37	21,171	26,541	21	27,778	21,942
Zyklus 19 Tag 1	33	20,707	23,581	18	25,926	23,025
Zyklus 20 Tag 1	25	19,333	23,901	14	23,809	15,625
Zyklus 21 Tag 1	22	17,424	23,836	12	22,221	14,792
Zyklus 22 Tag 1	19	19,297	20,981	11	21,212	21,201
Zyklus 23 Tag 1	16	21,875	27,701	6	16,667	14,906
Zyklus 24 Tag 1	9	20,370	26,058	4	8,335	9,624
Zyklus 25 Tag 1	8	12,500	24,801	4	8,335	9,624
Zyklus 26 Tag 1	9	16,667	23,571	3	5,557	9,624
Zyklus 27 Tag 1	5	10,000	14,906	3	5,557	9,624
Zyklus 28 Tag 1	6	13,888	16,385	2	16,665	23,568
Zyklus 29 Tag 1	5	6,666	14,906	1	0	NA

APOLLO						
Zyklus 30 Tag 1	4	0	0	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	8,333	16,665	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	11,110	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	8,335	11,787	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	8,335	11,787	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	8,335	11,787	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

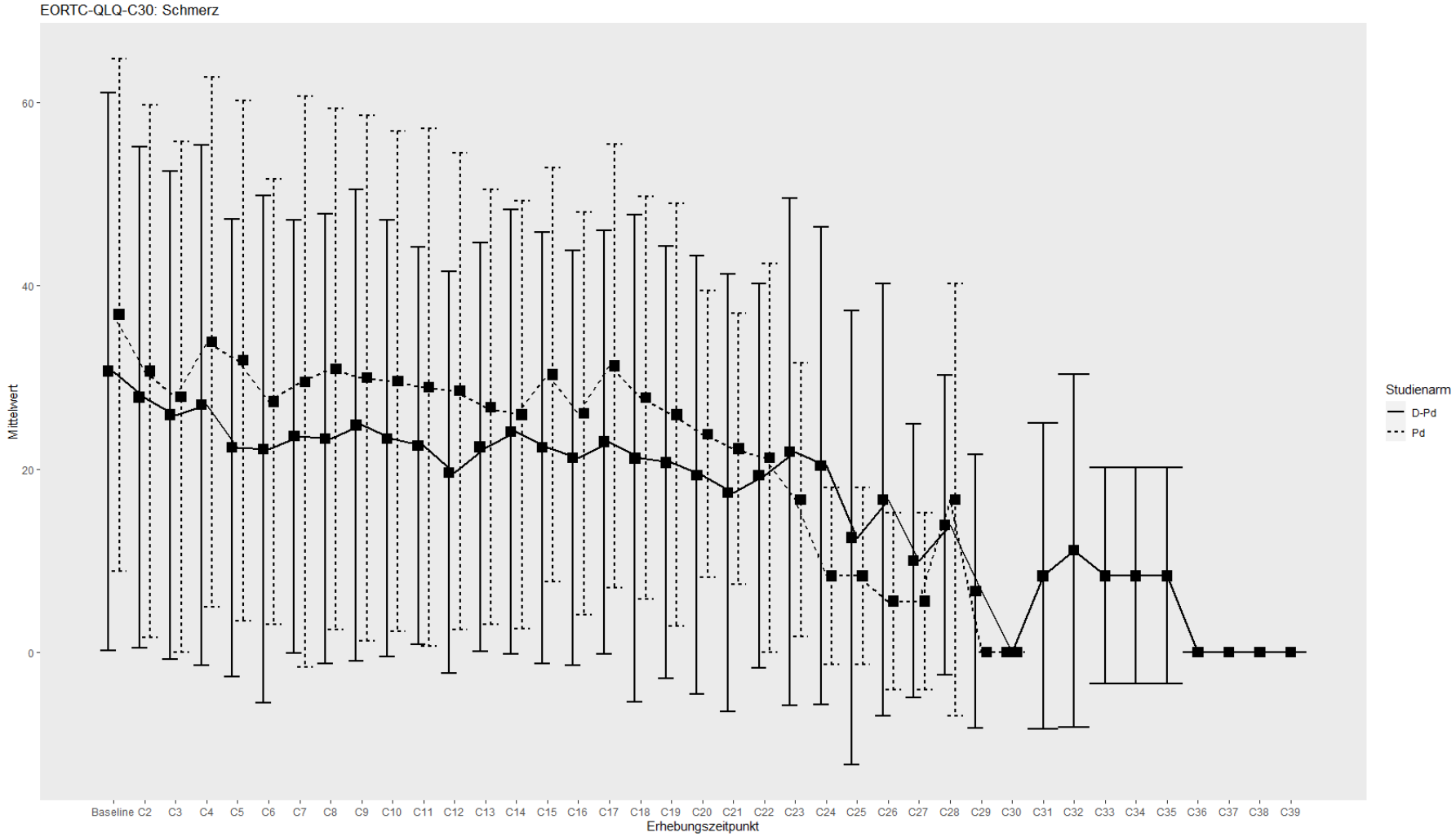


Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Fatigue	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	35,877	26,643	128	39,504	25,605
Zyklus 2 Tag 1	124	39,787	26,089	119	38,697	26,747
Zyklus 3 Tag 1	120	39,682	27,118	109	38,030	26,648
Zyklus 4 Tag 1	113	36,837	25,124	99	41,252	28,780
Zyklus 5 Tag 1	100	34,842	24,300	89	37,894	25,972
Zyklus 6 Tag 1	91	30,350	23,327	78	34,615	26,044
Zyklus 7 Tag 1	87	33,726	22,887	73	36,994	27,922
Zyklus 8 Tag 1	83	33,336	22,696	62	34,607	27,078
Zyklus 9 Tag 1	82	32,934	23,910	59	36,168	24,816
Zyklus 10 Tag 1	70	28,194	20,647	53	35,741	27,905
Zyklus 11 Tag 1	68	27,126	19,340	49	33,788	25,963
Zyklus 12 Tag 1	68	29,411	22,117	45	32,088	22,507
Zyklus 13 Tag 1	64	25,160	20,011	38	32,604	23,176
Zyklus 14 Tag 1	61	29,780	22,512	36	33,018	25,410
Zyklus 15 Tag 1	53	30,810	26,028	33	34,322	22,801
Zyklus 16 Tag 1	51	30,286	24,861	32	34,019	21,856
Zyklus 17 Tag 1	45	28,651	20,455	24	37,958	23,127
Zyklus 18 Tag 1	37	33,351	25,414	21	34,919	21,473
Zyklus 19 Tag 1	33	26,948	22,075	18	30,202	18,997
Zyklus 20 Tag 1	25	26,879	27,303	14	32,499	21,550
Zyklus 21 Tag 1	22	30,560	25,982	12	35,193	28,373
Zyklus 22 Tag 1	19	32,770	21,757	11	42,454	26,212
Zyklus 23 Tag 1	16	38,917	30,895	6	27,777	26,954
Zyklus 24 Tag 1	9	33,370	22,252	4	30,500	34,368
Zyklus 25 Tag 1	8	26,415	19,644	4	33,333	39,618
Zyklus 26 Tag 1	9	29,629	23,584	3	40,777	44,965
Zyklus 27 Tag 1	5	28,866	23,076	3	40,777	44,965
Zyklus 28 Tag 1	6	29,610	20,720	2	22,330	0
Zyklus 29 Tag 1	5	11,132	15,731	1	11,000	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	16,665	14,372	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	22,165	15,712	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	18,553	16,983	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	22,330	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	22,330	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	11,165	15,790	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	22,165	15,790	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	33,330	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	22,330	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	22,330	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

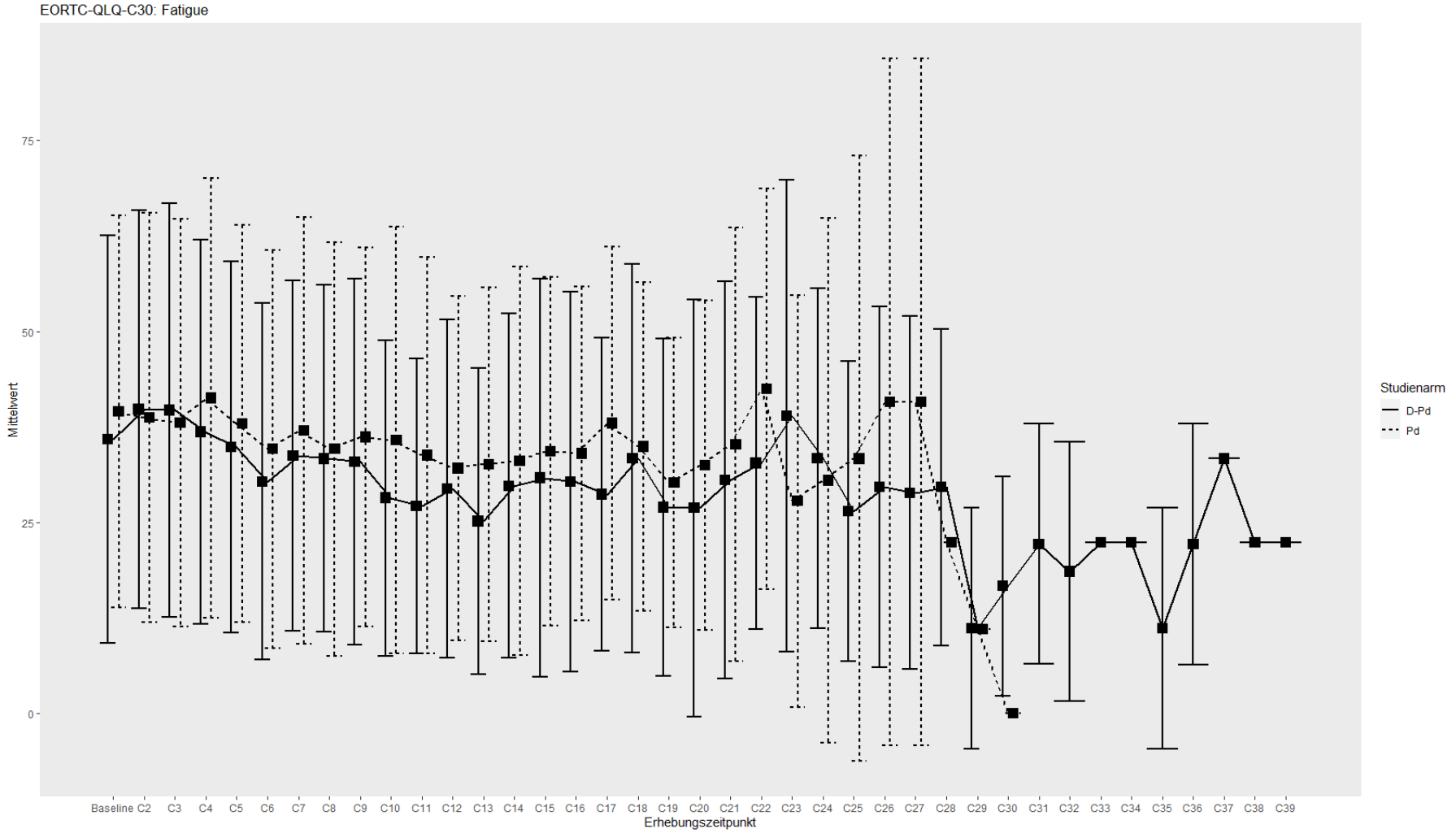


Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	4,071	12,759	128	4,037	11,017
Zyklus 2 Tag 1	124	6,586	13,744	119	3,642	8,165
Zyklus 3 Tag 1	120	5,278	12,596	109	4,282	13,109
Zyklus 4 Tag 1	113	5,605	14,708	99	4,883	11,966
Zyklus 5 Tag 1	100	4,167	10,154	89	4,869	14,258
Zyklus 6 Tag 1	91	2,931	8,086	78	3,206	9,707
Zyklus 7 Tag 1	87	2,874	9,580	73	3,425	11,773
Zyklus 8 Tag 1	83	3,012	10,459	62	4,301	9,021
Zyklus 9 Tag 1	82	3,049	8,737	59	6,215	14,149
Zyklus 10 Tag 1	70	3,334	10,465	53	4,403	9,887
Zyklus 11 Tag 1	68	2,941	9,079	49	2,041	5,521
Zyklus 12 Tag 1	68	1,471	6,266	45	4,444	11,459
Zyklus 13 Tag 1	64	2,865	8,162	38	3,947	9,829
Zyklus 14 Tag 1	61	2,186	5,674	36	6,019	13,306
Zyklus 15 Tag 1	53	2,830	7,828	33	3,030	9,730
Zyklus 16 Tag 1	51	1,961	5,424	32	6,250	18,813
Zyklus 17 Tag 1	45	0.37	2,485	24	4,861	16,652
Zyklus 18 Tag 1	37	2,703	16,440	21	3,175	11,327
Zyklus 19 Tag 1	33	1,515	6,406	18	4,630	9,575
Zyklus 20 Tag 1	25	1,333	6,666	14	2,381	6,053
Zyklus 21 Tag 1	22	2,273	7,792	12	0	0
Zyklus 22 Tag 1	19	3,509	8,922	11	0	0
Zyklus 23 Tag 1	16	2,084	5,694	6	5,555	13,607
Zyklus 24 Tag 1	8	0	0	4	0	0
Zyklus 25 Tag 1	8	0	0	4	0	0
Zyklus 26 Tag 1	9	0	0	3	0	0
Zyklus 27 Tag 1	5	0	0	3	0	0
Zyklus 28 Tag 1	6	0	0	2	0	0
Zyklus 29 Tag 1	5	0	0	1	0	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	0	0	1	0	NA

APOLLO						
Zyklus 31 Tag 1	4	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	11,110	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

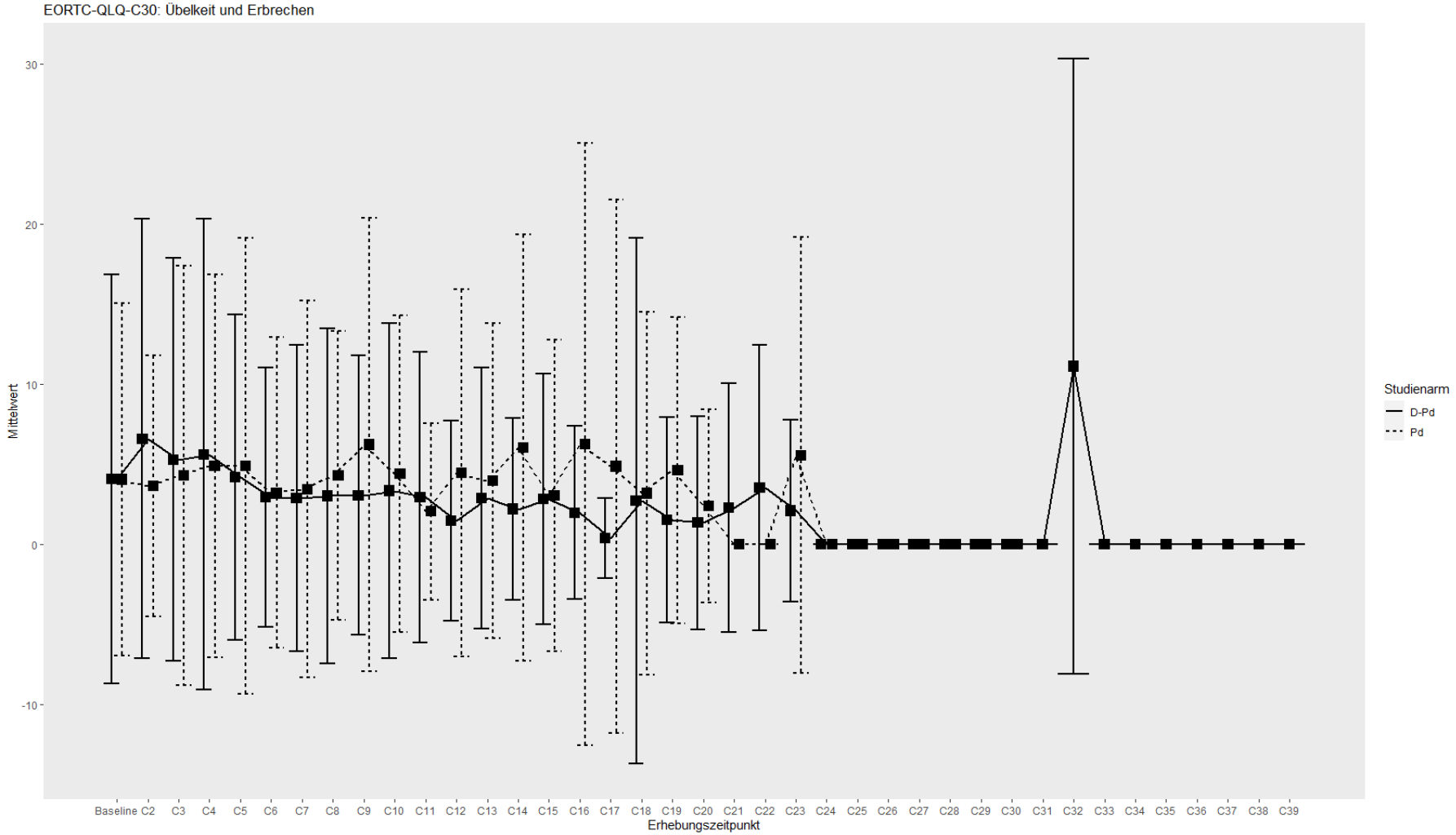


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	20,610	26,940	128	21,874	27,569
Zyklus 2 Tag 1	124	22,580	27,726	119	21,568	26,957
Zyklus 3 Tag 1	119	25,769	29,572	109	25,076	28,385
Zyklus 4 Tag 1	112	25,892	29,582	99	27,272	31,358
Zyklus 5 Tag 1	100	21,332	27,430	89	24,344	30,881
Zyklus 6 Tag 1	91	19,779	24,834	78	17,948	25,021
Zyklus 7 Tag 1	87	22,605	28,527	73	21,917	28,447
Zyklus 8 Tag 1	83	19,276	25,031	61	21,311	25,844
Zyklus 9 Tag 1	82	17,479	25,242	59	25,423	27,916
Zyklus 10 Tag 1	70	16,190	21,790	53	23,269	25,807
Zyklus 11 Tag 1	68	16,666	23,393	49	22,448	25,809
Zyklus 12 Tag 1	68	19,117	23,263	45	17,036	25,248
Zyklus 13 Tag 1	62	17,741	23,929	38	22,806	24,636
Zyklus 14 Tag 1	61	19,671	23,864	36	20,370	25,546
Zyklus 15 Tag 1	53	16,980	23,225	33	19,191	23,614
Zyklus 16 Tag 1	51	15,685	22,462	32	20,832	23,570
Zyklus 17 Tag 1	45	14,073	19,447	24	26,388	29,455
Zyklus 18 Tag 1	37	17,116	25,606	20	23,333	26,711
Zyklus 19 Tag 1	33	12,121	24,746	18	18,517	17,042
Zyklus 20 Tag 1	25	19,999	30,429	14	21,427	28,063
Zyklus 21 Tag 1	22	21,211	28,257	12	27,776	27,828
Zyklus 22 Tag 1	19	19,298	25,618	11	18,182	27,341
Zyklus 23 Tag 1	16	22,916	26,441	6	5,555	13,607
Zyklus 24 Tag 1	8	12,499	17,250	4	8,333	16,665
Zyklus 25 Tag 1	8	12,499	17,250	4	8,333	16,665
Zyklus 26 Tag 1	9	18,518	24,216	3	11,110	19,243
Zyklus 27 Tag 1	5	13,332	18,256	3	22,220	19,243
Zyklus 28 Tag 1	6	11,110	17,212	2	16,665	23,568
Zyklus 29 Tag 1	5	0	0	1	0	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	8,333	16,665	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	8,333	16,665	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	11,110	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	33,335	47,143	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	33,335	47,143	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	16,665	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	33,330	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

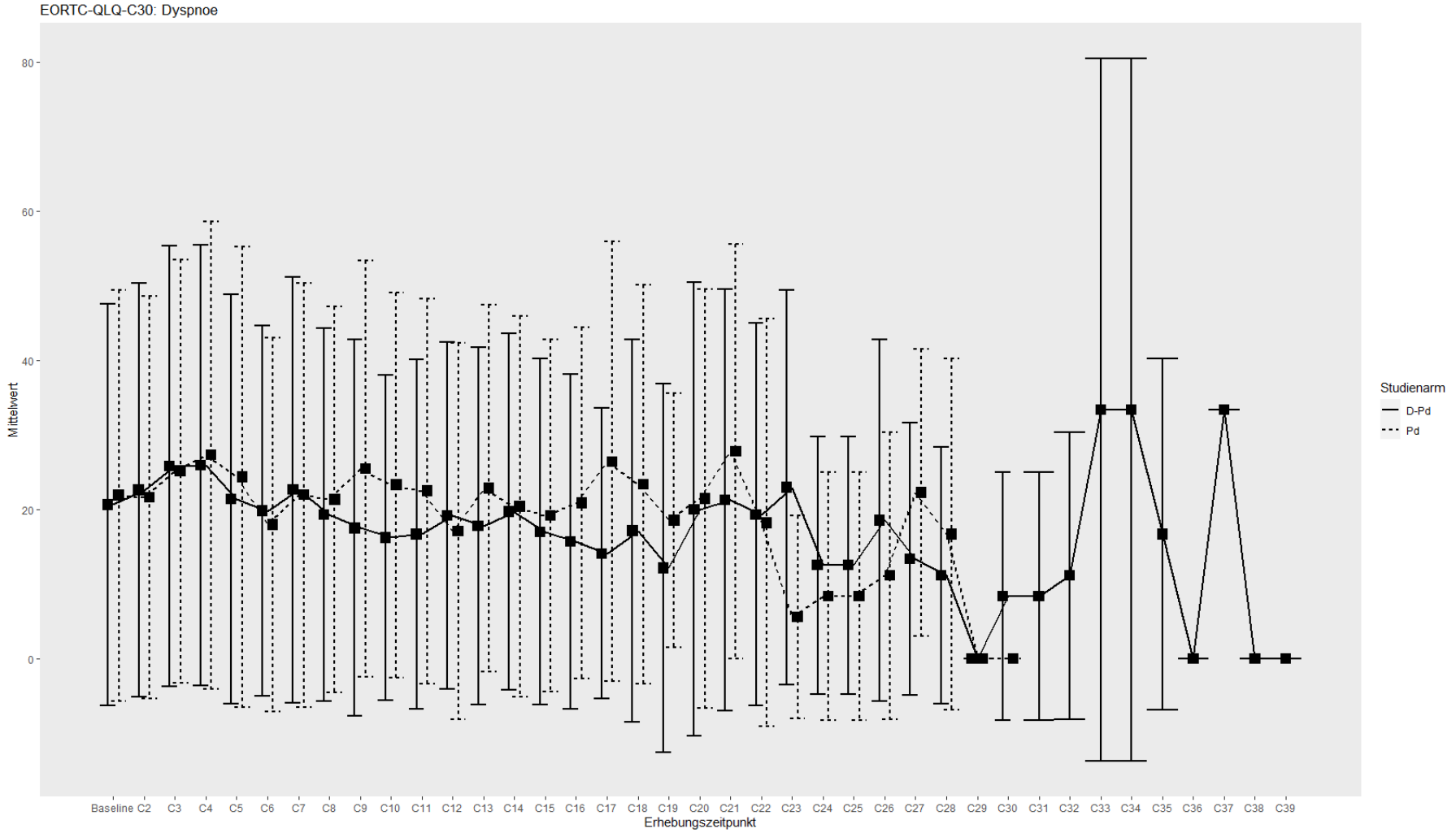


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Insomnie	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	22,137	26,670	128	28,645	30,088
Zyklus 2 Tag 1	124	23,655	28,442	119	26,890	29,201
Zyklus 3 Tag 1	119	23,528	26,523	109	24,158	27,168
Zyklus 4 Tag 1	113	19,173	27,023	98	24,829	28,842
Zyklus 5 Tag 1	100	19,999	25,070	88	24,621	26,501
Zyklus 6 Tag 1	91	17,948	27,355	78	20,939	26,919
Zyklus 7 Tag 1	85	17,254	23,911	73	23,287	27,037
Zyklus 8 Tag 1	83	16,867	22,314	61	24,590	29,753
Zyklus 9 Tag 1	82	19,511	26,682	59	25,423	28,594
Zyklus 10 Tag 1	70	15,714	24,555	53	24,528	30,767
Zyklus 11 Tag 1	68	14,705	23,310	49	25,169	30,830
Zyklus 12 Tag 1	68	18,627	25,355	44	22,727	28,551
Zyklus 13 Tag 1	63	18,518	23,780	38	17,543	24,182
Zyklus 14 Tag 1	60	17,222	25,667	36	25,926	27,731
Zyklus 15 Tag 1	53	17,610	27,428	33	23,231	24,274
Zyklus 16 Tag 1	51	19,607	26,813	32	20,832	21,997
Zyklus 17 Tag 1	45	14,814	25,182	24	16,666	21,979
Zyklus 18 Tag 1	37	22,522	28,387	21	15,872	27,119
Zyklus 19 Tag 1	33	17,171	23,747	18	20,369	23,260
Zyklus 20 Tag 1	24	20,832	30,791	14	16,665	17,294
Zyklus 21 Tag 1	22	13,636	26,545	12	13,888	17,163
Zyklus 22 Tag 1	18	9,259	25,063	11	18,181	22,918
Zyklus 23 Tag 1	16	27,083	32,703	6	22,222	27,217
Zyklus 24 Tag 1	8	16,666	25,198	4	8,333	16,665
Zyklus 25 Tag 1	8	20,833	35,355	4	8,333	16,665
Zyklus 26 Tag 1	9	18,518	33,793	3	0	0
Zyklus 27 Tag 1	5	6,666	14,906	3	0	0
Zyklus 28 Tag 1	6	5,555	13,607	2	0	0
Zyklus 29 Tag 1	5	6,666	14,906	1	0	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	8,333	16,665	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	8,333	16,665	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	11,110	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

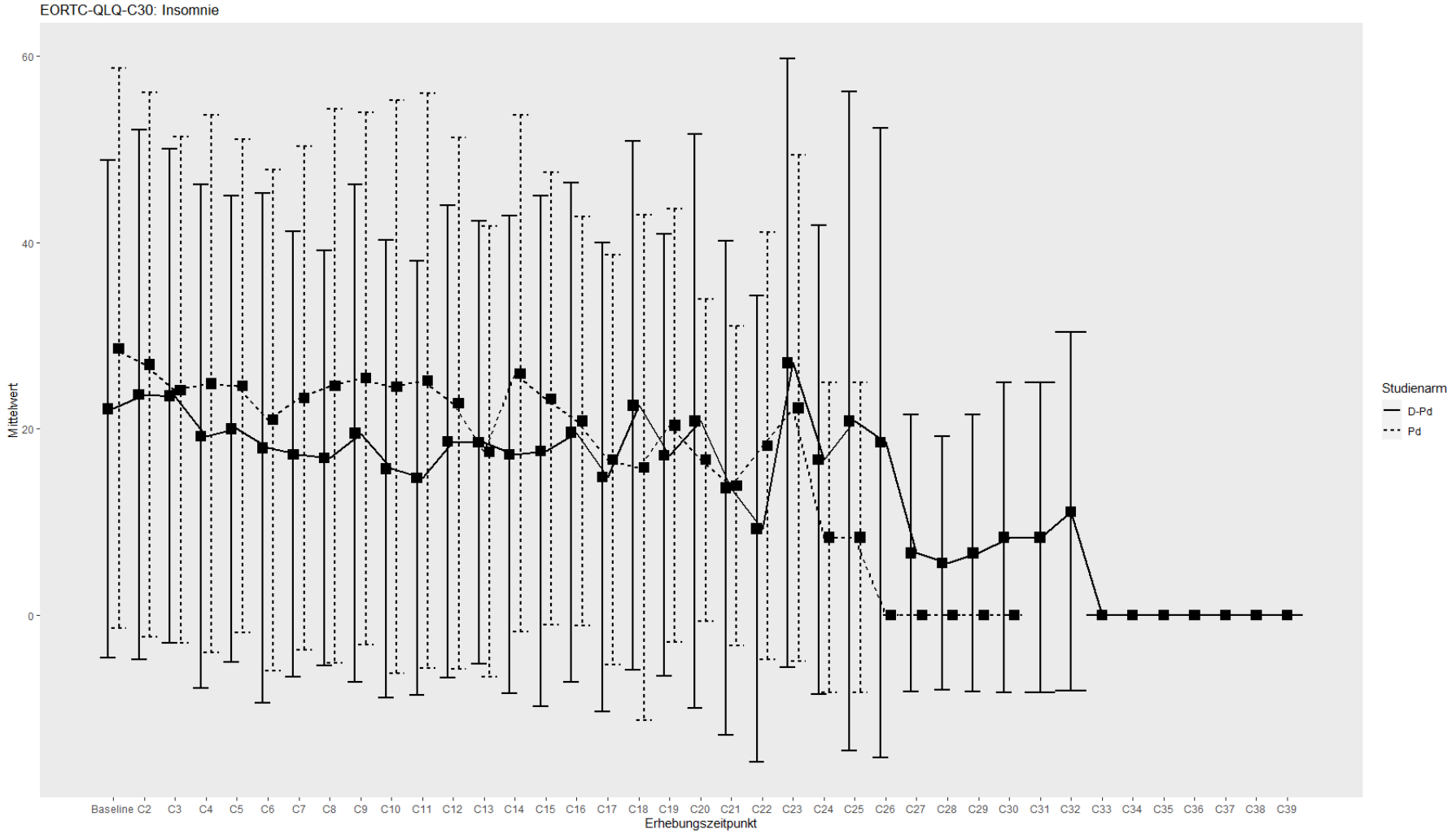


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	130	14,359	24,180	127	13,123	22,677
Zyklus 2 Tag 1	124	16,935	26,372	118	10,169	21,131
Zyklus 3 Tag 1	120	13,888	23,504	108	11,111	21,856
Zyklus 4 Tag 1	113	12,389	20,507	98	10,884	21,285
Zyklus 5 Tag 1	99	9,091	20,657	89	12,733	23,303
Zyklus 6 Tag 1	91	6,959	16,114	78	12,393	22,221
Zyklus 7 Tag 1	87	7,662	17,388	73	14,611	26,050
Zyklus 8 Tag 1	83	8,433	19,369	62	11,827	23,451
Zyklus 9 Tag 1	82	6,910	16,345	59	14,689	23,383
Zyklus 10 Tag 1	70	6,190	17,299	52	14,102	24,115
Zyklus 11 Tag 1	68	3,921	13,542	49	8,163	18,671
Zyklus 12 Tag 1	68	5,392	13,640	45	7,407	17,246
Zyklus 13 Tag 1	64	4,687	14,386	38	6,140	15,216
Zyklus 14 Tag 1	61	7,104	17,336	36	10,185	20,808
Zyklus 15 Tag 1	53	5,031	15,186	33	8,080	14,505
Zyklus 16 Tag 1	51	4,575	13,366	32	13,541	23,735
Zyklus 17 Tag 1	45	2,222	8,408	24	11,110	18,821
Zyklus 18 Tag 1	37	7,207	19,460	21	9,524	21,456
Zyklus 19 Tag 1	33	5,050	12,136	18	9,259	19,150
Zyklus 20 Tag 1	25	5,333	12,471	14	9,524	20,375
Zyklus 21 Tag 1	22	4,545	11,707	12	8,333	15,074
Zyklus 22 Tag 1	19	5,263	16,716	11	6,060	13,483
Zyklus 23 Tag 1	16	6,249	13,436	6	0	0
Zyklus 24 Tag 1	8	0	0	4	0	0
Zyklus 25 Tag 1	8	4,166	11,784	4	0	0
Zyklus 26 Tag 1	9	0	0	3	0	0
Zyklus 27 Tag 1	5	6,666	14,906	3	11,110	19,243
Zyklus 28 Tag 1	6	5,555	13,607	2	0	0
Zyklus 29 Tag 1	5	0	0	1	0	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	8,333	16,665	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	8,333	16,665	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	11,110	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

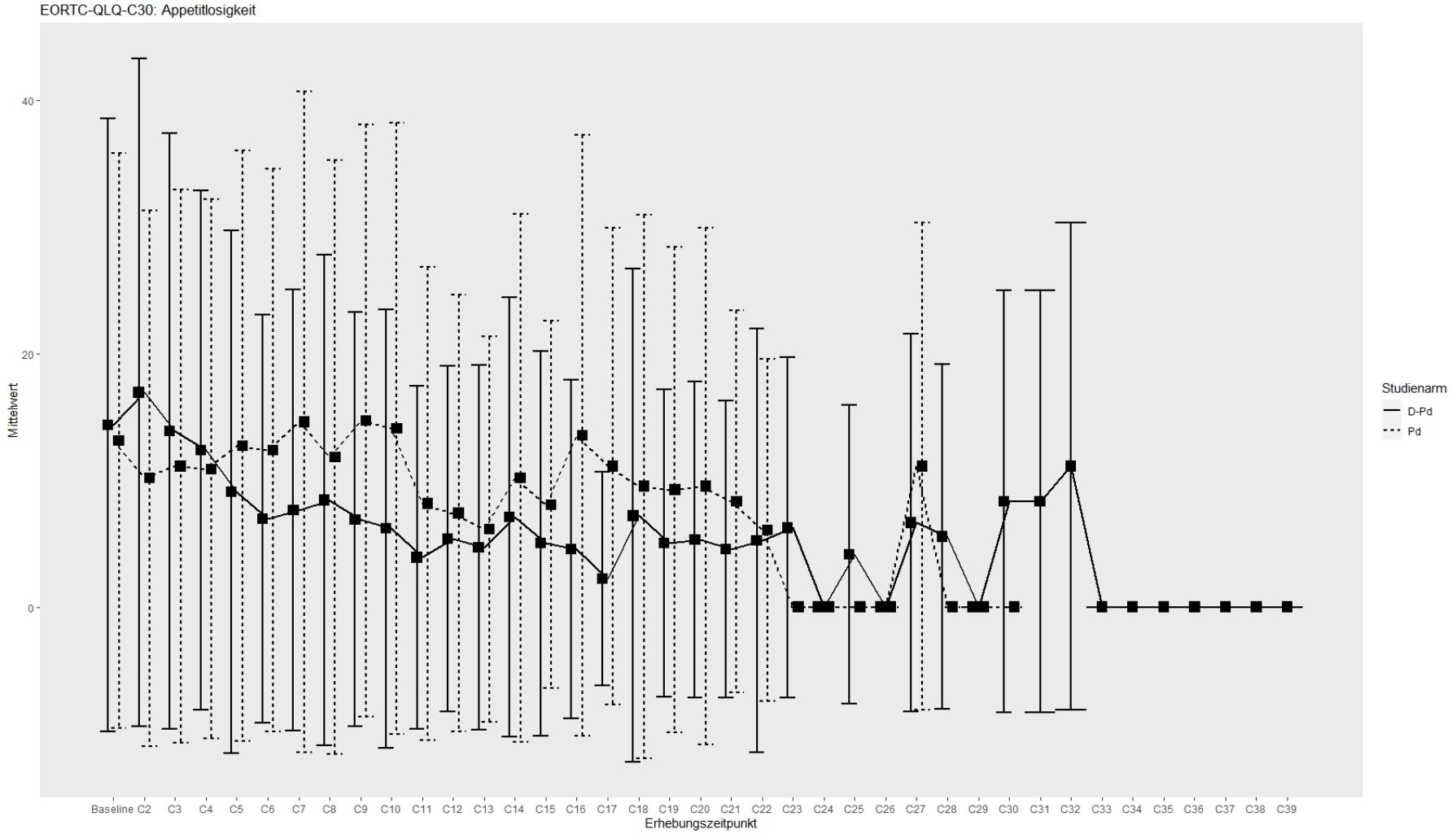


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Obstipation	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	11,450	23,304	128	14,583	25,701
Zyklus 2 Tag 1	123	14,362	24,915	118	17,796	29,132
Zyklus 3 Tag 1	120	15,555	27,308	109	15,902	25,898
Zyklus 4 Tag 1	113	15,044	24,797	99	17,508	26,660
Zyklus 5 Tag 1	99	11,447	20,293	88	17,424	28,129
Zyklus 6 Tag 1	91	12,454	21,458	77	16,449	25,719
Zyklus 7 Tag 1	87	9,961	19,098	74	18,918	27,632
Zyklus 8 Tag 1	82	16,259	24,703	63	22,750	31,580
Zyklus 9 Tag 1	81	13,168	23,380	59	19,773	29,762
Zyklus 10 Tag 1	69	11,594	22,012	53	23,899	30,924
Zyklus 11 Tag 1	68	12,744	23,057	49	14,285	25,458
Zyklus 12 Tag 1	68	15,686	27,901	44	13,636	25,230
Zyklus 13 Tag 1	64	9,895	20,297	38	16,666	27,672
Zyklus 14 Tag 1	61	15,847	26,251	35	14,285	27,159
Zyklus 15 Tag 1	52	12,179	22,894	33	17,171	29,013
Zyklus 16 Tag 1	51	9,804	24,307	32	16,666	29,329
Zyklus 17 Tag 1	45	9,629	19,620	24	23,610	30,263
Zyklus 18 Tag 1	37	9,009	23,106	21	19,047	30,860
Zyklus 19 Tag 1	33	10,101	22,798	18	16,666	32,839
Zyklus 20 Tag 1	25	8,000	22,110	14	16,666	28,494
Zyklus 21 Tag 1	22	10,606	21,545	12	13,888	22,285
Zyklus 22 Tag 1	19	15,789	30,161	11	3,030	10,049
Zyklus 23 Tag 1	16	22,917	29,108	6	22,220	17,212
Zyklus 24 Tag 1	8	20,834	39,592	4	8,333	16,665
Zyklus 25 Tag 1	8	12,500	24,801	4	8,333	16,665
Zyklus 26 Tag 1	9	14,813	17,566	3	11,110	19,243
Zyklus 27 Tag 1	5	6,666	14,906	3	11,110	19,243
Zyklus 28 Tag 1	6	11,110	17,212	2	33,335	47,143
Zyklus 29 Tag 1	5	6,666	14,906	1	0	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	8,333	16,665	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	8,333	16,665	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

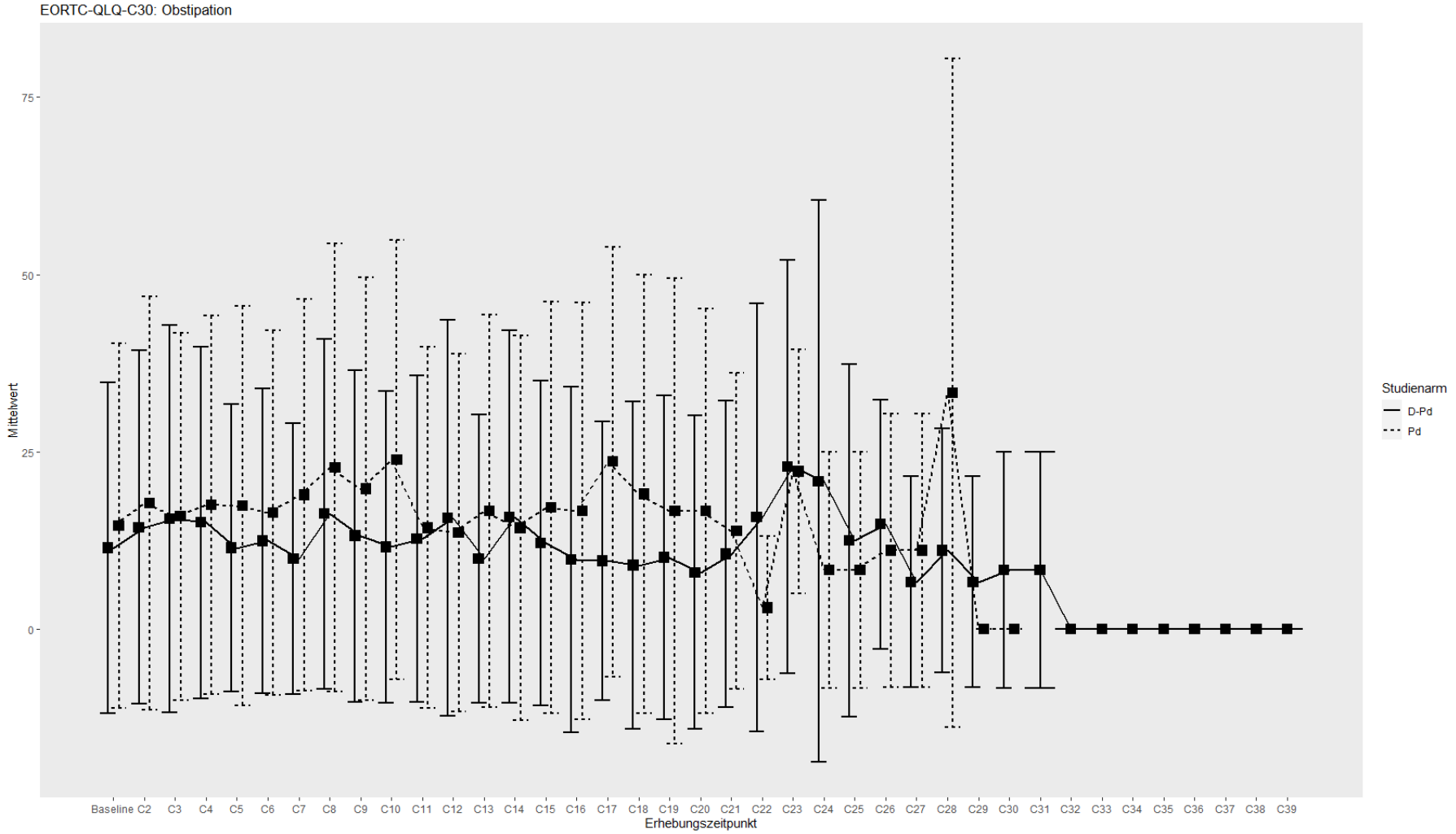


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	13,740	21,826	128	12,500	24,030
Zyklus 2 Tag 1	123	9,214	19,697	118	6,779	16,048
Zyklus 3 Tag 1	120	10,833	21,677	110	9,091	20,147
Zyklus 4 Tag 1	113	9,439	16,943	99	11,111	21,295
Zyklus 5 Tag 1	100	10,000	21,451	89	11,610	23,084
Zyklus 6 Tag 1	90	7,037	17,662	76	12,280	22,339
Zyklus 7 Tag 1	87	9,578	18,957	74	8,558	16,607
Zyklus 8 Tag 1	82	10,162	18,658	62	9,677	17,479
Zyklus 9 Tag 1	81	11,522	21,833	58	10,344	17,887
Zyklus 10 Tag 1	69	10,144	20,851	52	7,692	15,641
Zyklus 11 Tag 1	68	5,882	16,229	49	10,203	18,262
Zyklus 12 Tag 1	67	6,467	13,280	45	6,666	13,483
Zyklus 13 Tag 1	62	8,064	15,605	38	9,649	18,837
Zyklus 14 Tag 1	60	9,444	20,439	36	10,185	19,222
Zyklus 15 Tag 1	53	10,062	20,238	33	11,110	21,516
Zyklus 16 Tag 1	51	7,189	15,367	32	11,458	18,177
Zyklus 17 Tag 1	45	7,407	15,713	24	8,333	17,720
Zyklus 18 Tag 1	37	8,108	19,884	21	12,699	24,668
Zyklus 19 Tag 1	33	6,060	13,055	18	12,963	23,260
Zyklus 20 Tag 1	25	4,000	11,054	14	11,904	21,111
Zyklus 21 Tag 1	20	5,000	12,210	12	11,110	16,411
Zyklus 22 Tag 1	19	5,263	12,487	11	12,121	22,474
Zyklus 23 Tag 1	16	6,249	13,436	6	11,112	27,218
Zyklus 24 Tag 1	8	4,166	11,784	4	8,333	16,665
Zyklus 25 Tag 1	8	4,166	11,784	4	8,333	16,665
Zyklus 26 Tag 1	9	3,703	11,110	3	11,110	19,243
Zyklus 27 Tag 1	5	0	0	3	22,223	38,492
Zyklus 28 Tag 1	6	0	0	2	50,000	70,711
Zyklus 29 Tag 1	5	0	0	1	0	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	8,333	16,665	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	0	0	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	22,223	38,492	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

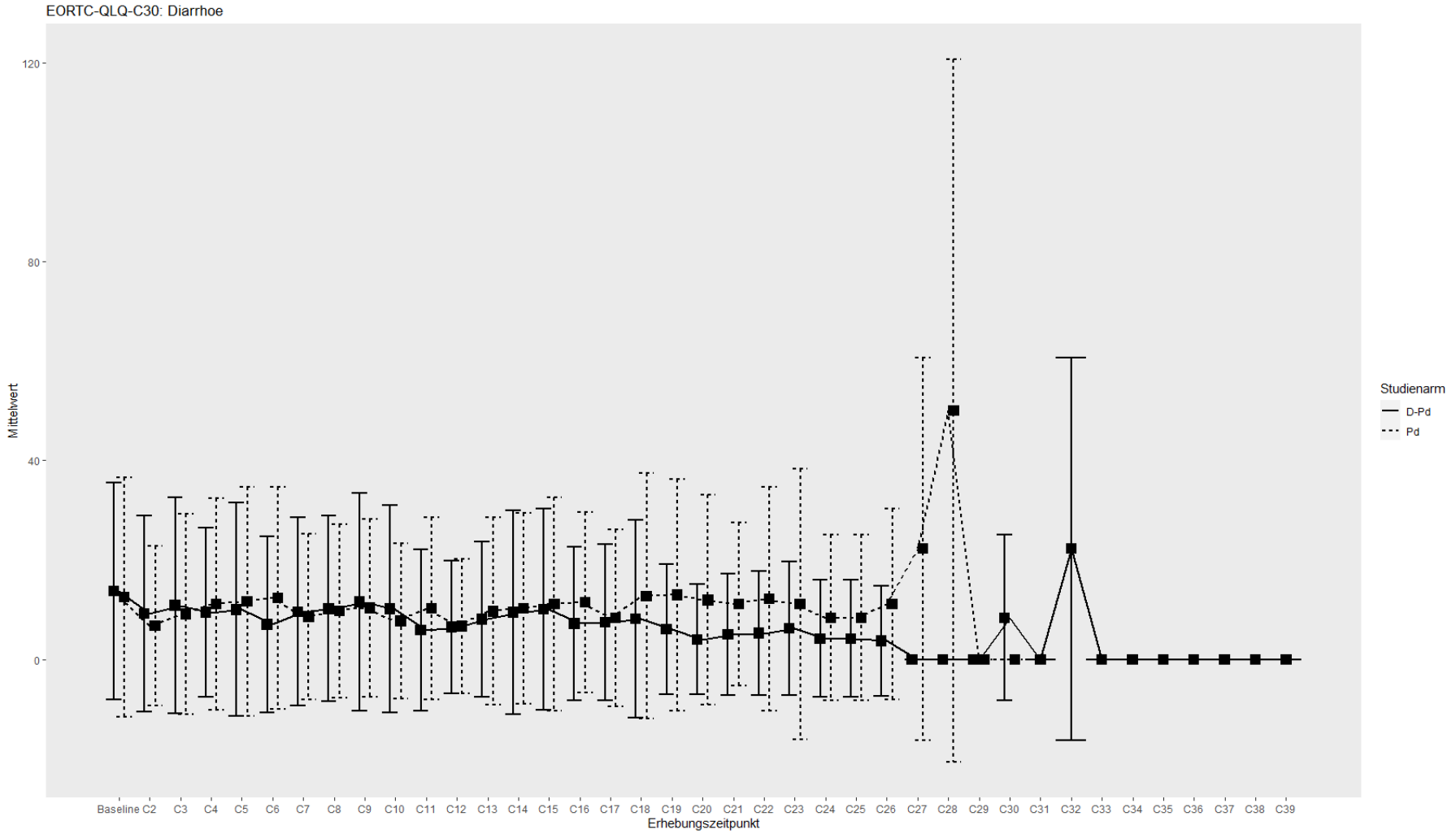


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	13,740	24,062	126	15,343	25,872
Zyklus 2 Tag 1	121	12,396	21,998	116	15,229	23,007
Zyklus 3 Tag 1	120	11,110	19,959	109	17,431	24,678
Zyklus 4 Tag 1	111	15,315	23,261	98	17,006	24,983
Zyklus 5 Tag 1	100	11,333	20,223	87	16,474	25,857
Zyklus 6 Tag 1	89	11,610	21,379	75	12,888	23,180
Zyklus 7 Tag 1	85	12,941	24,176	74	14,864	22,167
Zyklus 8 Tag 1	82	10,975	19,636	62	18,817	26,736
Zyklus 9 Tag 1	79	13,923	24,230	57	16,374	26,067
Zyklus 10 Tag 1	69	14,492	20,987	52	19,230	28,273
Zyklus 11 Tag 1	67	13,432	22,518	49	15,646	23,670
Zyklus 12 Tag 1	67	16,915	28,053	45	14,814	23,089
Zyklus 13 Tag 1	63	14,814	25,243	37	15,315	24,336
Zyklus 14 Tag 1	59	17,514	28,605	36	14,814	21,741
Zyklus 15 Tag 1	52	12,179	20,903	33	12,121	21,760
Zyklus 16 Tag 1	50	16,666	24,513	31	16,128	22,560
Zyklus 17 Tag 1	43	14,728	24,454	24	12,499	19,192
Zyklus 18 Tag 1	35	15,237	24,711	21	15,872	20,052
Zyklus 19 Tag 1	32	15,624	22,376	18	16,666	20,611
Zyklus 20 Tag 1	24	15,277	21,933	14	19,046	21,540
Zyklus 21 Tag 1	20	11,666	19,571	12	13,888	22,285
Zyklus 22 Tag 1	18	14,814	20,523	11	15,151	22,918
Zyklus 23 Tag 1	15	13,333	21,082	6	11,112	27,218
Zyklus 24 Tag 1	8	12,499	17,250	4	0	0
Zyklus 25 Tag 1	7	14,284	17,816	4	0	0
Zyklus 26 Tag 1	8	16,665	17,816	3	0	0
Zyklus 27 Tag 1	5	6,666	14,906	3	0	0
Zyklus 28 Tag 1	6	5,555	13,607	2	0	0
Zyklus 29 Tag 1	5	0	0	1	0	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	0	0	1	0	NA

APOLLO						
Zyklus 31 Tag 1	4	8,333	16,665	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

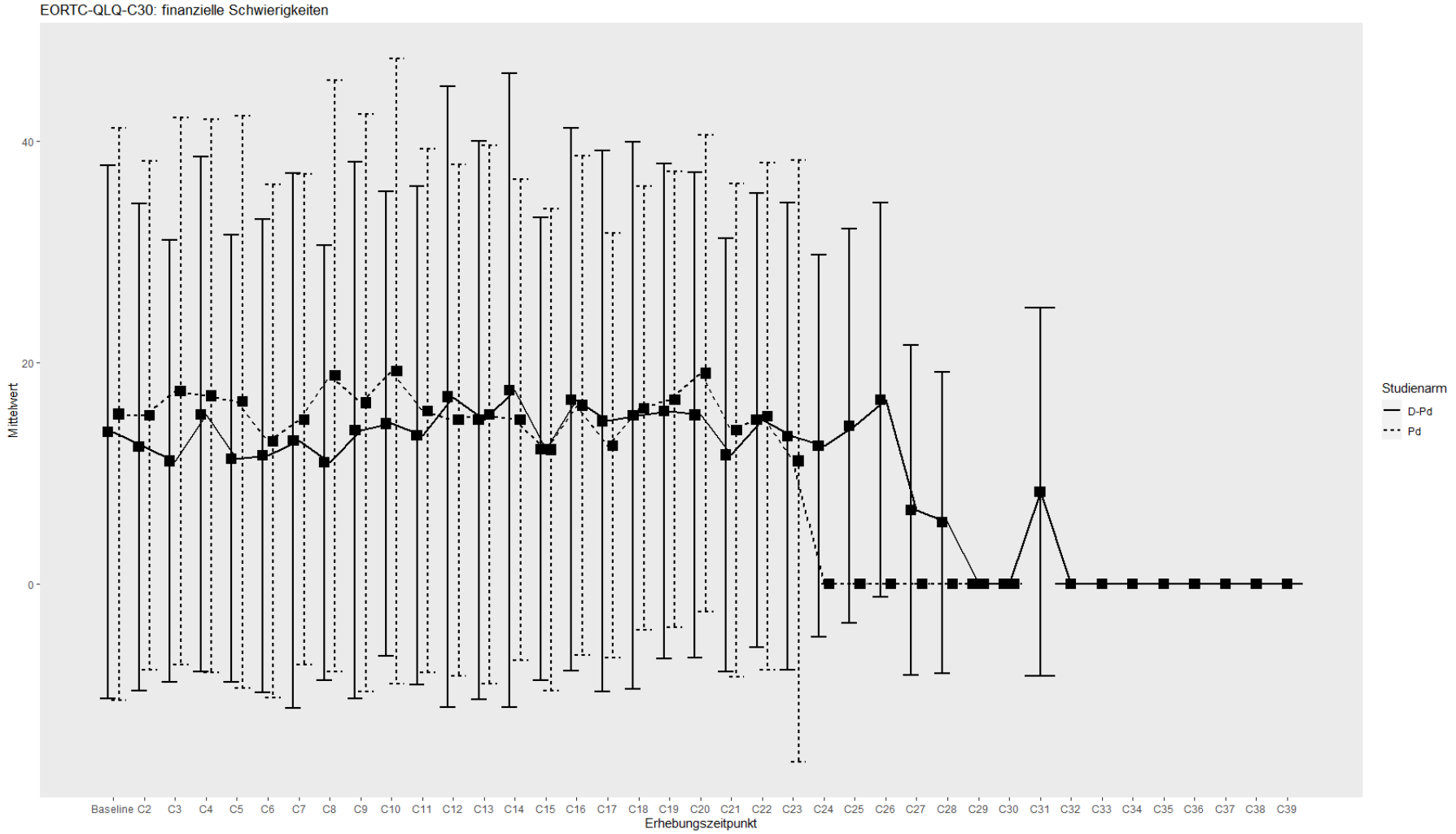


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

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

4.3.1.3.1.8.2 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Responderanalysen

Verbesserung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	66/135 (48,9%)	4,73 [2,83; NA]	68/135 (50,4%)	3,84 [2,10; 7,49]	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7405	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7408	-2,00% [-13,90%; 9,90%] p=0,7403	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3298
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	84/135 (62,2%)	3,75 [2,83; 5,32]	73/135 (54,1%)	4,63 [2,10; 6,60]	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1622	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1712	8,50% [-3,50%; 20,50%] p=0,1673	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6326
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,46; 2,17] p=0,9913	1,00 [0,49; 2,03] p=0,9913	0,00% [-7,40%; 7,30%] p=0,9912	0,91 [0,43; 1,92] p=0,8091
Dyspnoe Verbesserung >=MCID 10 Punkte								

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
APOLLO	43/135 (31,9%)	NA [NA; NA]	37/135 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4136	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4176	4,60% [-6,40%; 15,60%] p=0,4145	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8497
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	50/135 (37,0%)	NA [6,90; NA]	48/135 (35,6%)	NA [5,06; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8908	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8924	0,80% [-10,80%; 12,40%] p=0,8922	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5425
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4462	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4545	3,90% [-6,20%; 13,90%] p=0,4519	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6751
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	27/135 (20,0%)	NA [23,46; NA]	25/135 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,60; 2,02] p=0,7671	1,08 [0,66; 1,75] p=0,7651	1,40% [-7,90%; 10,80%] p=0,7652	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8293
Diarrhoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	40/135 (29,6%)	NA [NA; NA]	29/135 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1437	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1436	7,70% [-2,50%; 17,90%] p=0,1387	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3081
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	31/135 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/135 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,48] p=0,2904	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2954	5,20% [-4,50%; 14,90%] p=0,2925	1,20 [0,70; 2,05] p=0,5128

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).							

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (48,9 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,73 Monate im Behandlungsarm und 3,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,59; 1,19]; p=0,3298).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 84 Ereignisse (62,2 %) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (54,1 %). 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 3,75 Monate im Behandlungsarm und 4,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,78; 1,50]; p=0,6326).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (10,4 %) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (10,4 %). 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=0,91 [0,43; 1,92]; p=0,8091).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (31,9 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (27,4 %). 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=1,04 [0,67; 1,63]; p=0,8497).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (37,0 %) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (35,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,59; 1,32]; p=0,5425).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (23,7 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (20,0 %). 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=1,12 [0,67; 1,88]; p=0,6751).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm 25 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 wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,54; 1,64]; p=0,8293).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (29,6 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (21,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,79; 2,10]; p=0,3081).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (23,0 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (17,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,70; 2,05]; p=0,5128).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verschlechterung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	79/135 (58,5%)	4,01 [2,83; 7,66]	77/135 (57,0%)	3,58 [2,83; 4,67]	1,04 [0,64; 1,70] p=0,8585	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8572	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8573	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5066
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	94/135 (69,6%)	2,33 [1,91; 3,75]	85/135 (63,0%)	2,14 [1,94; 3,15]	1,35 [0,81; 2,25] p=0,2497	1,10 [0,93; 1,31] p=0,2486	6,60% [-4,60%; 17,80%] p=0,2467	1,00 [0,73; 1,35] p=0,9825
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	60/135 (44,4%)	12,98 [5,58; NA]	64/135 (47,4%)	7,95 [4,86; 10,19]	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5997	0,93 [0,72; 1,21] p=0,5981	-3,20% [-15,10%; 8,70%] p=0,5983	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4460
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	66/135 (48,9%)	7,39 [3,71; 13,73]	70/135 (51,9%)	5,62 [3,71; 7,49]	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6755	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6749	-2,60% [-14,50%; 9,40%] p=0,6753	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2101
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	63/135 (46,7%)	8,35 [3,88; NA]	56/135 (41,5%)	7,42 [5,58; 13,21]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3379	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3402	5,80% [-6,00%; 17,50%] p=0,3387	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8406

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	62/135 (45,9%)	9,23 [5,58; NA]	68/135 (50,4%)	7,42 [4,83; 11,47]	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4437	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4402	-4,70% [-16,50%; 7,20%] p=0,4391	0,81 [0,57; 1,15] p=0,2463
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	64/135 (47,4%)	6,74 [4,67; 16,43]	65/135 (48,1%)	5,22 [3,29; 8,57]	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9658	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9658	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9658	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5830
Diarrhoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	59/135 (43,7%)	14,26 [6,50; 26,74]	53/135 (39,3%)	6,50 [5,58; NA]	1,21 [0,74; 1,98] p=0,4367	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4387	4,60% [-7,10%; 16,30%] p=0,4372	0,96 [0,65; 1,40] p=0,8222
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	45/135 (33,3%)	NA [17,71; NA]	55/135 (40,7%)	7,95 [4,70; NA]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2252	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2292	-7,20% [-18,90%; 4,50%] p=0,2254	0,61 [0,41; 0,91] p=0,0166

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).							

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (58,5 %) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (57,0 %). 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 4,01 Monate im Behandlungsarm und 3,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,65; 1,24]; p=0,5066).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 94 Ereignisse (69,6 %) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (63,0 %). 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 2,33 Monate im Behandlungsarm und 2,14 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,73; 1,35]; p=0,9825).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (44,4 %) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (47,4 %). 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 12,98 Monate im Behandlungsarm und 7,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,61; 1,25]; p=0,4460).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (48,9 %) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (51,9 %). 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 7,39 Monate im Behandlungsarm und 5,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,56; 1,14]; p=0,2101).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (46,7 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (41,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,35 Monate im Behandlungsarm und 7,42 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,72; 1,50]; p=0,8406).

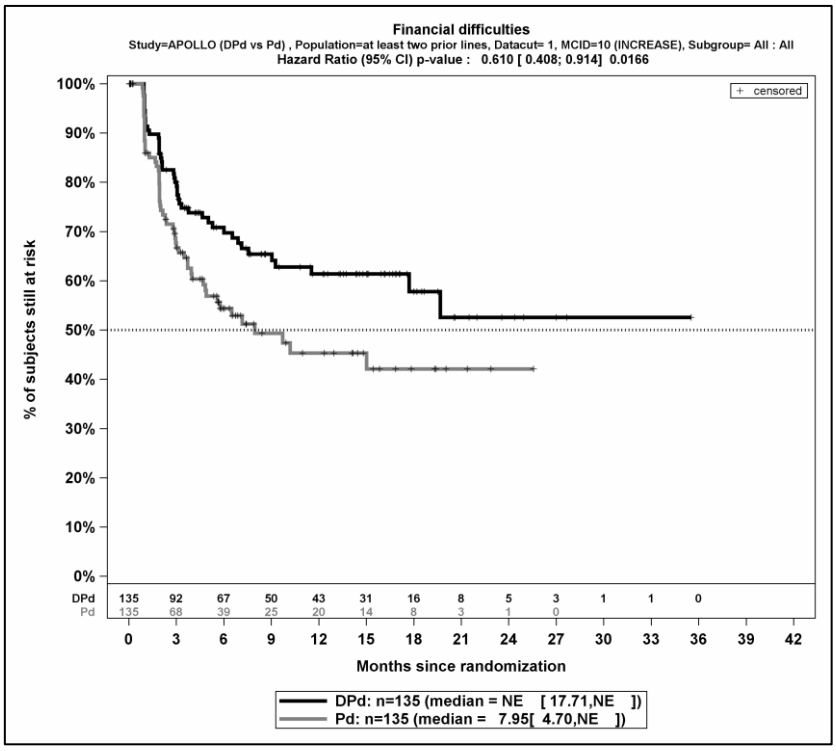
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (45,9 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,23 Monate im Behandlungsarm und 7,42 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,57; 1,15]; p=0,2463).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (47,4 %) und im Kontrollarm 65 Ereignisse (48,1 %). 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 6,74 Monate im Behandlungsarm und 5,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,64; 1,29]; p=0,5830).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (43,7 %) und im Kontrollarm 53 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 14,26 Monate im Behandlungsarm und 6,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,65; 1,40]; p=0,8222).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (33,3 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (40,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 7,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,61 [0,41; 0,91]; p=0,0166).

Abbildung 4-19 zeigt für die Studie APOLLO die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	66/135 (48,9%)	4,73 [2,83; NA]	68/135 (50,4%)	3,84 [2,10; 7,49]	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7405	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7408	-2,00% [-13,90%; 9,90%] p=0,7403	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3298
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	58/135 (43,0%)	14,06 [6,70; 27,70]	44/135 (32,6%)	NA [10,45; NA]	1,54 [0,94; 2,50] p=0,0772	1,32 [0,96; 1,81] p=0,0875	10,40% [-1,30%; 22,10%] p=0,0823	1,19 [0,79; 1,78] p=0,4009
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,46; 2,17] p=0,9913	1,00 [0,49; 2,03] p=0,9913	0,00% [-7,40%; 7,30%] p=0,9912	0,91 [0,43; 1,92] p=0,8091
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	43/135 (31,9%)	NA [NA; NA]	37/135 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4136	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4176	4,60% [-6,40%; 15,60%] p=0,4145	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8497
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	50/135 (37,0%)	NA [6,90; NA]	48/135 (35,6%)	NA [5,06; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8908	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8924	0,80% [-10,80%; 12,40%] p=0,8922	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5425

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4462	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4545	3,90% [-6,20%; 13,90%] p=0,4519	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6751
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	27/135 (20,0%)	NA [23,46; NA]	25/135 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,60; 2,02] p=0,7671	1,08 [0,66; 1,75] p=0,7651	1,40% [-7,90%; 10,80%] p=0,7652	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8293
Diarrhoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	40/135 (29,6%)	NA [NA; NA]	29/135 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1437	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1436	7,70% [-2,50%; 17,90%] p=0,1387	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3081
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	31/135 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/135 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,48] p=0,2904	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2954	5,20% [-4,50%; 14,90%] p=0,2925	1,20 [0,70; 2,05] p=0,5128

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).							

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (48,9 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,73 Monate im Behandlungsarm und 3,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,59; 1,19]; p=0,3298).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (43,0 %) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (32,6 %). 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 14,06 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,79; 1,78]; p=0,4009).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (10,4 %) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (10,4 %). 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=0,91 [0,43; 1,92]; p=0,8091).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (31,9 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (27,4 %). 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=1,04 [0,67; 1,63]; p=0,8497).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (37,0 %) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (35,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,59; 1,32]; p=0,5425).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (23,7 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (20,0 %). 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=1,12 [0,67; 1,88]; p=0,6751).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm 25 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 wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,54; 1,64]; p=0,8293).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (29,6 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (21,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,79; 2,10]; p=0,3081).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (23,0 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (17,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,70; 2,05]; p=0,5128).

Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	79/135 (58,5%)	4,01 [2,83; 7,66]	77/135 (57,0%)	3,58 [2,83; 4,67]	1,04 [0,64; 1,70] p=0,8585	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8572	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8573	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5066
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	76/135 (56,3%)	5,58 [3,75; 11,40]	72/135 (53,3%)	3,94 [2,89; 7,75]	1,16 [0,71; 1,88] p=0,5528	1,07 [0,86; 1,32] p=0,5513	3,60% [-8,20%; 15,40%] p=0,5514	0,95 [0,68; 1,32] p=0,7442
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	60/135 (44,4%)	12,98 [5,58; NA]	64/135 (47,4%)	7,95 [4,86; 10,19]	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5997	0,93 [0,72; 1,21] p=0,5981	-3,20% [-15,10%; 8,70%] p=0,5983	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4460
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	66/135 (48,9%)	7,39 [3,71; 13,73]	70/135 (51,9%)	5,62 [3,71; 7,49]	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6755	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6749	-2,60% [-14,50%; 9,40%] p=0,6753	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2101
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	63/135 (46,7%)	8,35 [3,88; NA]	56/135 (41,5%)	7,42 [5,58; 13,21]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3379	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3402	5,80% [-6,00%; 17,50%] p=0,3387	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8406

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	62/135 (45,9%)	9,23 [5,58; NA]	68/135 (50,4%)	7,42 [4,83; 11,47]	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4437	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4402	-4,70% [-16,50%; 7,20%] p=0,4391	0,81 [0,57; 1,15] p=0,2463
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	64/135 (47,4%)	6,74 [4,67; 16,43]	65/135 (48,1%)	5,22 [3,29; 8,57]	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9658	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9658	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9658	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5830
Diarrhoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	59/135 (43,7%)	14,26 [6,50; 26,74]	53/135 (39,3%)	6,50 [5,58; NA]	1,21 [0,74; 1,98] p=0,4367	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4387	4,60% [-7,10%; 16,30%] p=0,4372	0,96 [0,65; 1,40] p=0,8222
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	45/135 (33,3%)	NA [17,71; NA]	55/135 (40,7%)	7,95 [4,70; NA]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2252	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2292	-7,20% [-18,90%; 4,50%] p=0,2254	0,61 [0,41; 0,91] p=0,0166

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (58,5 %) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (57,0 %). 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 4,01 Monate im Behandlungsarm und 3,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,65; 1,24]; p=0,5066).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (56,3 %) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (53,3 %). 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 5,58 Monate im Behandlungsarm und 3,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,68; 1,32]; p=0,7442).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (44,4 %) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (47,4 %). 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 12,98 Monate im Behandlungsarm und 7,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,61; 1,25]; p=0,4460).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (48,9 %) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (51,9 %). 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 7,39 Monate im Behandlungsarm und 5,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,56; 1,14]; p=0,2101).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (46,7 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (41,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,35 Monate im Behandlungsarm und 7,42 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,72; 1,50]; p=0,8406).

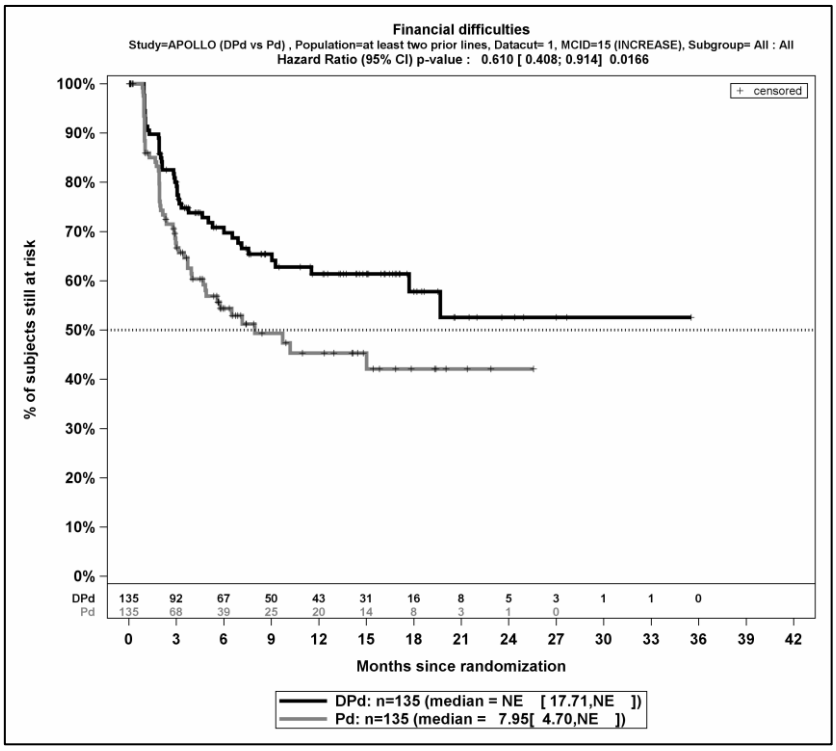
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (45,9 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,23 Monate im Behandlungsarm und 7,42 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,57; 1,15]; p=0,2463).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (47,4 %) und im Kontrollarm 65 Ereignisse (48,1 %). 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 6,74 Monate im Behandlungsarm und 5,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,64; 1,29]; p=0,5830).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (43,7 %) und im Kontrollarm 53 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 14,26 Monate im Behandlungsarm und 6,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,65; 1,40]; p=0,8222).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (33,3 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (40,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 7,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,61 [0,41; 0,91]; p=0,0166).

Abbildung 4-22 zeigt für die Studie APOLLO die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

4.3.1.3.1.9 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 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 4-61: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Instrument EORTC QLQ-MY20 ist ein speziell für Patienten mit MM entwickeltes PRO Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Bewertung der HRQoL verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung), 1 Funktionsskala (Zukunftsperspektive) und eine Single-Item Funktionsskala zum Körperbild abgeleitet werden. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Die Einzelfragen werden anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet, die von "überhaupt nicht" bis "sehr viel" reicht. Die Ergebnisse der Skalen und Items werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl steht für ein höheres (schlechteres) Symptomniveau, höhere (bessere) Funktionsfähigkeit und ein besseres Körperbild. *EORTC QLQ-MY20 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 EORTC QLQ-MY20 durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression Die Rücklaufquote wird zu jedem Erhebungszeitpunkt aus der Anzahl der erhaltenen, beantworteten Fragebögen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl, die sich aus der ITT 3L+ Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ergibt, berechnet. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen

Studie	Operationalisierung
	der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MM: Multiples Myelom; PRO: patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 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
APOLLO	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORT QLQ-MY20 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in der ITT 3L+ Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT 3L+ Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT 3L+ Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 aus der ITT 3L+ Population herausgerechnet. Tabelle 4-63 stellt für das Instrument EORTC QLQ-MY20 sowohl die gemäß SAP definierten Rücklaufquoten als auch die Rücklaufquoten der ITT 3L+ Population abzüglich der Todesfälle für den 1. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt – 1. Datenschnitt

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT 3L+ Population**			
	D-Pd		**Pd**		**D-Pd**		**Pd**	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	135		135		135		135	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					125/135 (92,6%)		120/135 (88,9%)	
	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	135	130 (96,3%)	135	128 (94,8%)	135	130 (96,3%)	135	128 (94,8%)
Zyklus 2 Tag 1	128	123 (96,1%)	122	119 (97,5%)	131	123 (93,9%)	132	119 (90,2%)
Zyklus 3 Tag 1	125	120 (96,0%)	115	109 (94,8%)	130	120 (92,3%)	127	109 (85,8%)
Zyklus 4 Tag 1	118	113 (95,8%)	104	99 (95,2%)	128	113 (88,3%)	125	99 (79,2%)
Zyklus 5 Tag 1	109	99 (90,8%)	93	89 (95,7%)	125	99 (79,2%)	123	89 (72,4%)
Zyklus 6 Tag 1	97	91 (93,8%)	80	78 (97,5%)	122	91 (74,6%)	122	78 (63,9%)
Zyklus 7 Tag 1	92	87 (94,6%)	74	73 (98,6%)	120	87 (72,5%)	122	73 (59,8%)
Zyklus 8 Tag 1	88	83 (94,3%)	64	63 (98,4%)	119	83 (69,7%)	118	63 (53,4%)
Zyklus 9 Tag 1	84	82 (97,6%)	60	59 (98,3%)	117	82 (70,1%)	114	59 (51,8%)
Zyklus 10 Tag 1	75	69 (92,0%)	54	52 (96,3%)	115	69 (60,0%)	113	52 (46,0%)
Zyklus 11 Tag 1	70	69 (98,6%)	50	49 (98,0%)	114	69 (60,5%)	112	49 (43,8%)
Zyklus 12 Tag 1	69	67 (97,1%)	47	45 (95,7%)	110	67 (60,9%)	106	45 (42,5%)
Zyklus 13 Tag 1	67	63 (94,0%)	40	37 (92,5%)	109	63 (57,8%)	104	37 (35,6%)

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT 3L+ Population			
	D-Pd		Pd		D-Pd		Pd	
Zyklus 14 Tag 1	62	61 (98,4%)	36	36 (100,0%)	107	61 (57,0%)	103	36 (35,0%)
Zyklus 15 Tag 1	59	53 (89,8%)	35	33 (94,3%)	104	53 (51,0%)	101	33 (32,7%)
Zyklus 16 Tag 1	55	51 (92,7%)	33	32 (97,0%)	103	51 (49,5%)	99	32 (32,3%)
Zyklus 17 Tag 1	47	45 (95,7%)	26	24 (92,3%)	102	45 (44,1%)	95	24 (25,3%)
Zyklus 18 Tag 1	38	37 (97,4%)	21	21 (100,0%)	102	37 (36,3%)	93	21 (22,6%)
Zyklus 19 Tag 1	34	33 (97,1%)	19	18 (94,7%)	100	33 (33,0%)	92	18 (19,6%)
Zyklus 20 Tag 1	27	25 (92,6%)	16	14 (87,5%)	97	25 (25,8%)	92	14 (15,2%)
Zyklus 21 Tag 1	24	22 (91,7%)	14	12 (85,7%)	96	22 (22,9%)	91	12 (13,2%)
Zyklus 22 Tag 1	20	19 (95,0%)	11	11 (100,0%)	95	19 (20,0%)	91	11 (12,1%)
Zyklus 23 Tag 1	16	14 (87,5%)	7	6 (85,7%)	95	14 (14,7%)	90	6 (6,7%)
Zyklus 24 Tag 1	11	9 (81,8%)	4	4 (100,0%)	95	9 (9,5%)	89	4 (4,5%)
Zyklus 25 Tag 1	10	8 (80,0%)	4	4 (100,0%)	95	8 (8,4%)	89	4 (4,5%)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0%)	3	3 (100,0%)	94	9 (9,6%)	89	3 (3,4%)
Zyklus 27 Tag 1	6	6 (100,0%)	3	3 (100,0%)	94	6 (6,4%)	89	3 (3,4%)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0%)	2	2 (100,0%)	94	6 (6,4%)	89	2 (2,2%)
Zyklus 29 Tag 1	6	5 (83,3%)	1	1 (100,0%)	94	5 (5,3%)	89	1 (1,1%)

APOLLO								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT 3L+ Population			
	D-Pd		Pd		D-Pd		Pd	
Zyklus 30 Tag 1	4	4 (100,0%)	1	1 (100,0%)	94	4 (4,3%)	89	1 (1,1%)
Zyklus 31 Tag 1	4	4 (100,0%)	0	0	94	4 (4,3%)	89	0
Zyklus 32 Tag 1	3	3 (100,0%)	0	0	94	3 (3,2%)	89	0
Zyklus 33 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 34 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 35 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 36 Tag 1	2	2 (100,0%)	0	0	94	2 (2,1%)	89	0
Zyklus 37 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Zyklus 38 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Zyklus 39 Tag 1	1	1 (100,0%)	0	0	94	1 (1,1%)	89	0
Behandlungs-ende	82	50 (61,0%)	107	75 (70,1%)	135	50 (37,0%)	135	75 (55,6%)

Rücklaufquote Population unter Behandlung:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

Rücklaufquote ITT 3L+ Population:
Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT 3L+ Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid-Dexamethason.

APOLLO				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ITT 3L+ Population	
	D-Pd	Pd	D-Pd	Pd
Quelle: (67).				

In der Population unter Behandlung liegt zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Studienarmen bei ca. 95 % (96,3 % im D-Pd-Arm, 94,8 % im Pd-Arm). In beiden Studienarmen liegt zu allen Erhebungszeitpunkte vor Ende der Behandlung eine Rücklaufquote oberhalb von 80 % vor. Zum Behandlungsende liegt für den D-Pd-Arm eine Rücklaufquote von 61,0 % und für den Pd-Arm eine Rücklaufquote von 70,1 % für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 vor.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT 3L+ 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 3L+ Population abgezogen wird. In der ITT 3L+ Population liegt für den 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Studienarmen ebenfalls bei ca. 95 % (96,3 % im D-Pd-Arm, 94,8 % im Pd-Arm). Im D-Pd-Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 oberhalb von 70 % und bis Zyklus 15 oberhalb von 50 %. Für den Pd-Arm lassen sich bis Rücklaufquoten oberhalb von 70 % bis Zyklus 5 und Rücklaufquoten oberhalb von 50 % bis Zyklus 9 beobachten.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Pd-Arm für 125 Studienteilnehmer (92,6 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den Pd-Arm ist dieses für 120 Studienteilnehmer (88,9 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Weitere verzerrende Effekte für die Studie APOLLO liegen nicht vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

4.3.1.3.1.9.1 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 – Verlaufswerte

Tabelle 4-64: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-MY20 Krankheits-symptome	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	130	23,944	22,831	127	27,218	22,702
Zyklus 2 Tag 1	123	19,464	20,750	119	21,174	19,518
Zyklus 3 Tag 1	120	17,747	20,519	108	20,219	19,819
Zyklus 4 Tag 1	112	18,741	18,723	99	23,485	21,184
Zyklus 5 Tag 1	99	16,229	18,755	88	20,042	17,963
Zyklus 6 Tag 1	91	17,989	20,663	78	18,676	17,376
Zyklus 7 Tag 1	87	17,142	19,009	73	20,269	19,521
Zyklus 8 Tag 1	83	16,626	17,398	63	20,957	19,662
Zyklus 9 Tag 1	82	17,366	17,391	59	19,566	18,035
Zyklus 10 Tag 1	69	15,749	15,567	52	21,096	18,049
Zyklus 11 Tag 1	69	16,455	14,652	49	20,171	18,460
Zyklus 12 Tag 1	67	14,324	14,720	45	16,904	15,308
Zyklus 13 Tag 1	63	15,783	16,011	37	17,198	16,160
Zyklus 14 Tag 1	61	18,235	21,018	36	18,649	15,506
Zyklus 15 Tag 1	53	18,736	17,175	33	18,131	15,983
Zyklus 16 Tag 1	51	14,627	15,944	32	17,938	14,974
Zyklus 17 Tag 1	45	14,963	16,345	24	18,750	14,262
Zyklus 18 Tag 1	37	16,775	22,495	21	14,541	11,483
Zyklus 19 Tag 1	32	14,250	18,285	18	16,407	11,764
Zyklus 20 Tag 1	25	14,440	21,790	14	16,071	12,634
Zyklus 21 Tag 1	22	12,031	14,500	12	12,973	11,224
Zyklus 22 Tag 1	19	14,806	17,040	11	14,547	9,552
Zyklus 23 Tag 1	14	12,309	18,918	6	12,612	8,664
Zyklus 24 Tag 1	8	10,375	15,231	4	11,918	8,771
Zyklus 25 Tag 1	8	11,793	22,698	4	9,668	13,074
Zyklus 26 Tag 1	9	13,593	18,068	3	7,333	6,351
Zyklus 27 Tag 1	6	10,167	13,339	3	5,557	5,501
Zyklus 28 Tag 1	6	9,277	10,972	2	2,835	4,009
Zyklus 29 Tag 1	5	3,334	7,455	1	0	NA

APOLLO						
Zyklus 30 Tag 1	4	2,750	5,500	1	0	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	2,750	5,500	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	3,667	6,351	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	0	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	0	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

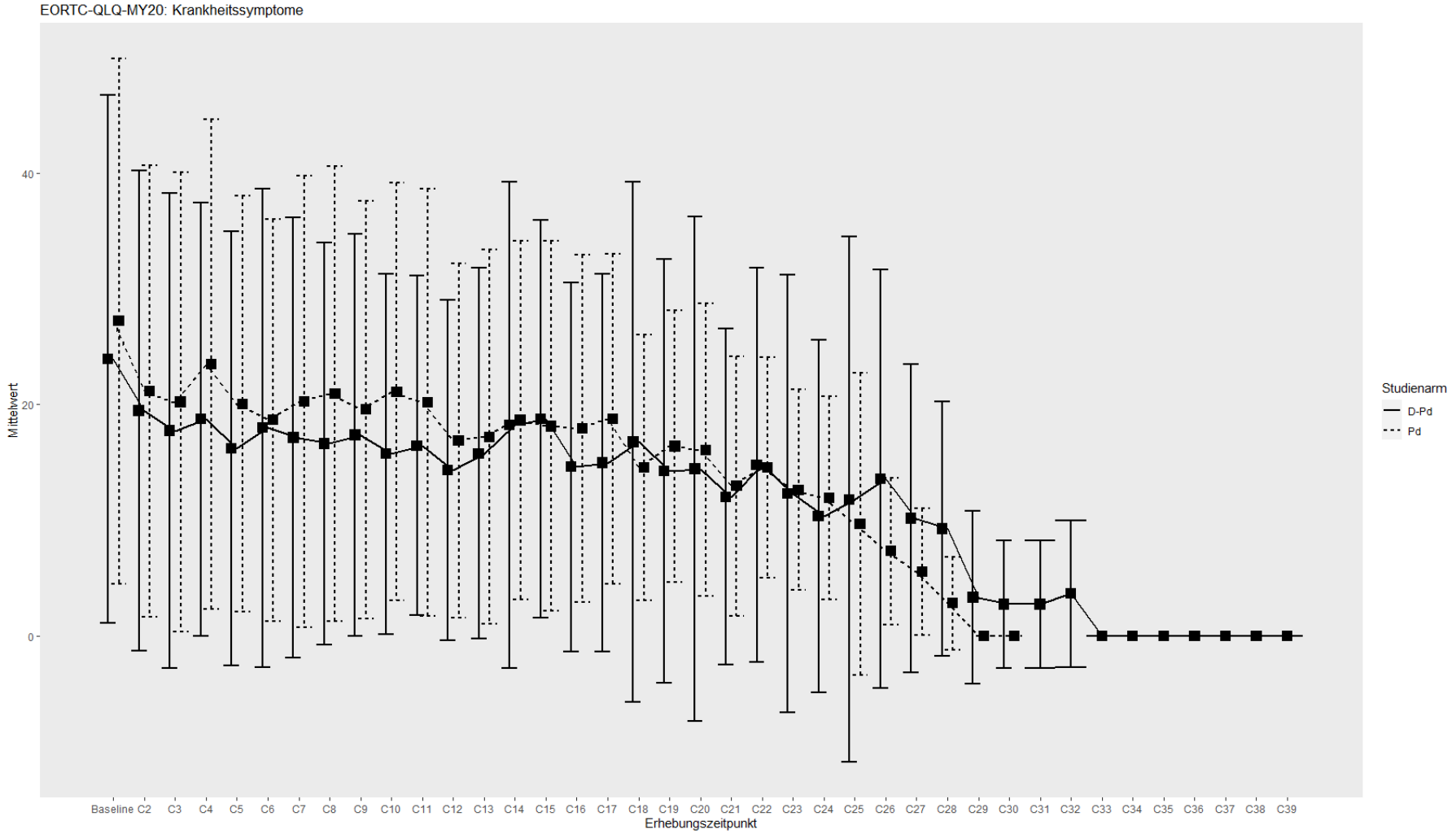


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Nebenwirkungen der Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Therapie	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	130	15,418	14,725	127	18,514	15,573
Zyklus 2 Tag 1	123	18,515	15,921	119	19,406	16,092
Zyklus 3 Tag 1	120	19,076	15,640	108	19,386	16,604
Zyklus 4 Tag 1	112	18,905	16,077	99	19,364	15,466
Zyklus 5 Tag 1	99	17,681	13,944	89	19,434	14,850
Zyklus 6 Tag 1	91	17,740	16,053	78	20,154	16,817
Zyklus 7 Tag 1	87	18,142	14,292	72	20,330	16,125
Zyklus 8 Tag 1	82	16,468	12,131	63	21,567	16,313
Zyklus 9 Tag 1	81	16,206	12,404	59	21,763	17,334
Zyklus 10 Tag 1	69	15,010	12,458	52	20,949	16,593
Zyklus 11 Tag 1	69	14,672	12,038	49	19,368	15,973
Zyklus 12 Tag 1	67	16,005	12,613	45	18,578	17,645
Zyklus 13 Tag 1	63	14,312	12,249	37	18,478	17,739
Zyklus 14 Tag 1	61	16,334	13,193	36	19,519	18,904
Zyklus 15 Tag 1	53	17,617	15,039	33	17,202	17,760
Zyklus 16 Tag 1	51	16,425	15,509	32	18,949	16,259
Zyklus 17 Tag 1	44	13,326	11,475	24	21,029	18,579
Zyklus 18 Tag 1	36	16,427	15,499	21	19,254	19,436
Zyklus 19 Tag 1	32	14,031	13,445	18	20,407	20,713
Zyklus 20 Tag 1	25	13,226	13,519	14	19,524	17,096
Zyklus 21 Tag 1	22	12,864	12,335	12	16,751	12,042
Zyklus 22 Tag 1	19	14,492	11,571	11	13,758	12,826
Zyklus 23 Tag 1	14	16,001	14,600	6	16,112	12,215
Zyklus 24 Tag 1	8	14,294	12,976	4	13,835	12,260
Zyklus 25 Tag 1	8	12,666	9,466	4	14,753	18,368
Zyklus 26 Tag 1	9	12,519	11,614	3	18,447	20,596
Zyklus 27 Tag 1	6	11,778	11,952	3	22,223	20,596
Zyklus 28 Tag 1	6	8,278	12,169	2	14,835	15,790
Zyklus 29 Tag 1	5	2,200	4,919	1	3,670	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	3,668	2,992	1	3,670	NA

APOLLO						
Zyklus 31 Tag 1	4	5,918	9,546	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	6,110	5,601	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	1,835	2,595	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	3,670	0	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	3,670	0	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	7,335	5,183	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	3,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	3,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	3,670	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67)

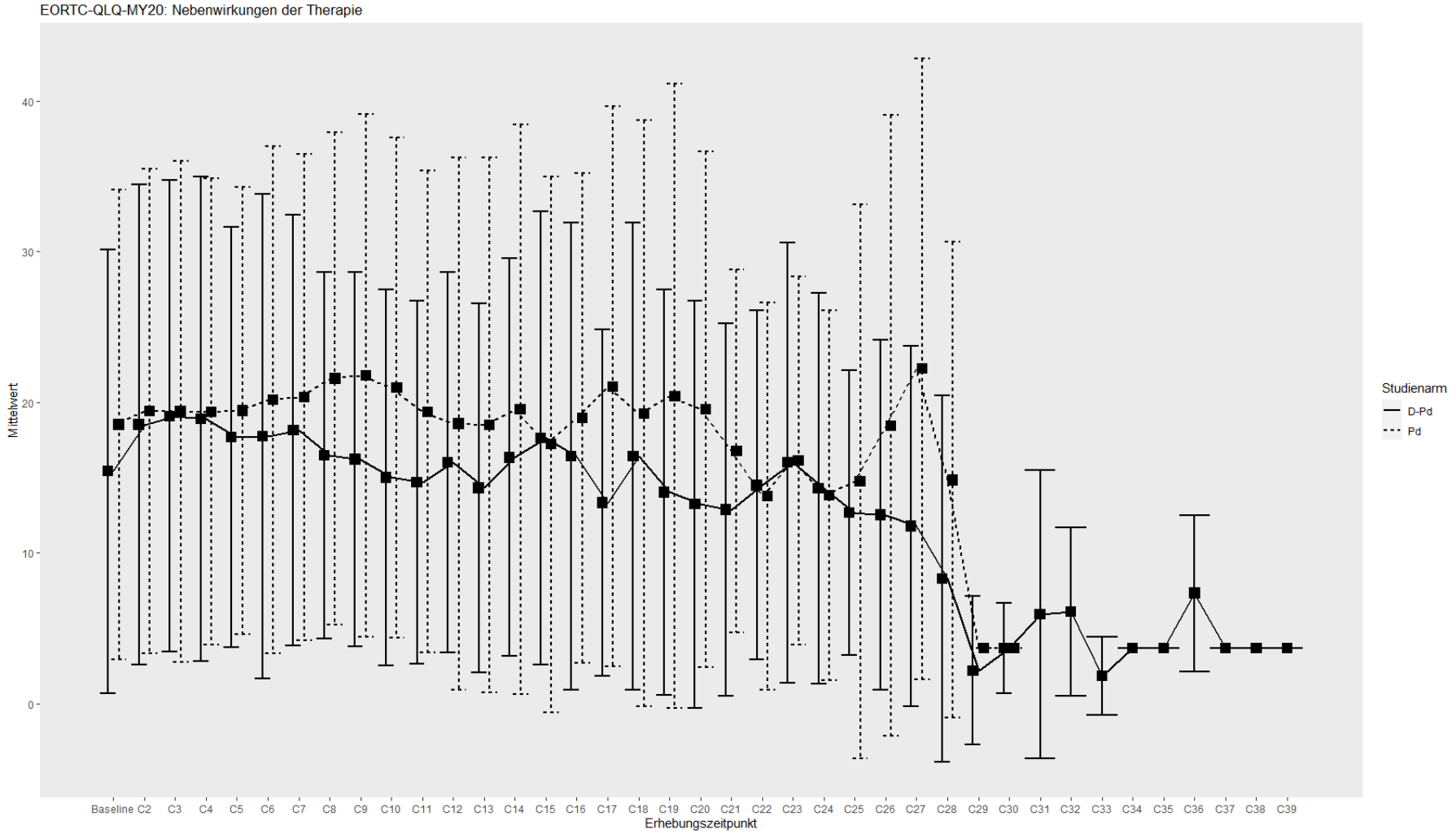


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Nebenwirkungen der Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.9.2 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Responderanalysen

Verbesserung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen -Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Krankheitssymptome Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	75/135 (55,6%)	3,12 [2,07; 7,66]	67/135 (49,6%)	3,22 [2,10; 9,53]	1,25 [0,78; 2,02] p=0,3539	1,11 [0,89; 1,40] p=0,3552	5,70% [-6,30%; 17,60%] p=0,3530	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9180
Nebenwirkung der Therapie Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	39/135 (28,9%)	NA [NA; NA]	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,74; 2,21] p=0,3866	1,20 [0,80; 1,79] p=0,3861	4,60% [-5,80%; 15,00%] p=0,3840	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9452

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).							

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (55,6 %) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (49,6 %). 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 3,12 Monate im Behandlungsarm und 3,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,72; 1,43]; p=0,9180).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie* Verbesserung >= *MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (28,9 %) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (23,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,63; 1,64]; p=0,9452).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QL--MY20 Symptomskalen Verbesserung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verschlechterung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen - Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Krankheitssymptome Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	63/135 (46,7%)	8,05 [5,58; NA]	62/135 (45,9%)	6,54 [3,88; 15,44]	1,03 [0,64; 1,68] p=0,8898	1,02 [0,79; 1,31] p=0,8893	0,80% [-11,00%; 12,70%] p=0,8893	0,86 [0,60; 1,24] p=0,4323
Nebenwirkung der Therapie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	76/135 (56,3%)	4,73 [2,86; 7,39]	73/135 (54,1%)	3,94 [2,83; 5,55]	1,12 [0,68; 1,83] p=0,6588	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6558	2,60% [-9,00%; 14,30%] p=0,6556	0,95 [0,68; 1,32] p=0,7406

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (46,7 %) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (45,9 %). 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 8,05 Monate im Behandlungsarm und 6,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,60; 1,24]; p=0,4323).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie* Verschlechterung >= *MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (56,3 %) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (54,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,73 Monate im Behandlungsarm und 3,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,68; 1,32]; p=0,7406).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen -Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Krankheitssymptome Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	56/135 (41,5%)	NA [3,81; NA]	55/135 (40,7%)	8,35 [4,11; NA]	1,05 [0,65; 1,70] p=0,8524	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8524	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8520	0,93 [0,64; 1,35] p=0,6901
Nebenwirkung der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	19/135 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2434	1,38 [0,80; 2,36] p=0,2452	5,30% [-3,50%; 14,10%] p=0,2398	1,22 [0,67; 2,21] p=0,5192

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (41,5 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (40,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,64; 1,35]; p=0,6901).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (14,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,67; 2,21]; p=0,5192).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verbesserung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen - Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Krankheitssymptome Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	53/135 (39,3%)	12,71 [7,88; NA]	50/135 (37,0%)	14,36 [6,70; NA]	1,10 [0,67; 1,80] p=0,7041	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7025	2,30% [-9,30%; 13,90%] p=0,7027	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5683
Nebenwirkung der Therapie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	56/135 (41,5%)	17,08 [5,82; NA]	59/135 (43,7%)	6,47 [4,67; 17,71]	0,93 [0,56; 1,51] p=0,7601	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7578	-1,80% [-13,40%; 9,80%] p=0,7580	0,85 [0,58; 1,23] p=0,3882

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (39,3 %) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (37,0 %). 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 12,71 Monate im Behandlungsarm und 14,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,60; 1,32]; p=0,5683).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (41,5 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (43,7 %). 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 17,08 Monate im Behandlungsarm und 6,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,58; 1,23]; p=0,3882).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung* 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 klinische Studie (APOLLO) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.10 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 4-70: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	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. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen o Schmerz (2 Fragen) o Fatigue (3 Fragen) o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen o Dyspnoe o Appetitlosigkeit o Insomnie o Obstipation o Diarrhoe o finanzielle Schwierigkeiten Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie *Morbidität* zugeordnet. Funktionsskalen: • Physische Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zugeordnet.

Studie	Operationalisierung
	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). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau. *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 die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem Allgemeinen Gesundheitszustand operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem Allgemeinen Gesundheitszustand um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
APOLLO	niedrig	nein	ja	ja	Nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT 3L+ Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT 3L+ Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT 3L+ Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT 3L+ Population herausgerechnet. Tabelle 4-47 stellt für das Instrument EORTC QLQ-C30 sowohl die gemäß SAP definierten Rücklaufquoten als auch die Rücklaufquoten der ITT 3L+ Population abzüglich der Todesfälle für den 1. Datenschnitt dar.

In der 3L+ Population unter Behandlung liegt zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Studienarmen oberhalb von 95 % (97,0 % im D-Pd-Arm, 95,6 % im Pd-Arm). In beiden Studienarmen liegt zu allen Erhebungszeitpunkte vor Ende der Behandlung eine Rücklaufquote >= 80 % vor. Zum Behandlungsende liegt für den D-Pd-Arm eine Rücklaufquote von 61,0 % und für den Pd-Arm eine Rücklaufquote von 71,0 % für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 vor.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT 3L+ 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 3L+ Population abgezogen wird. Auch in der ITT 3L+ Population liegt für den 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Studienarmen oberhalb von 95 % (97,0 % im D-Pd-Arm, 95,6 % im Pd-Arm). Im D-Pd-Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 oberhalb von 70 % und bis Zyklus 15 oberhalb von 50 %. Für den Pd-Arm lassen sich bis Rücklaufquoten oberhalb von 70 % bis Zyklus 5 und Rücklaufquoten oberhalb von 50 % bis Zyklus 9 beobachten.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Pd-Arm für 126 Studienteilnehmer (93,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Pd-Arm ist dieses für 121 Studienteilnehmer (89,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von ca. 90 % der 3L+ Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Weitere verzerrende Effekte für die Studie APOLLO liegen nicht vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

4.3.1.3.1.10.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 - Verlaufswerte

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheits-zustand	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	60,815	22,591	128	58,790	20,501
Zyklus 2 Tag 1	123	60,908	19,850	117	61,966	19,371
Zyklus 3 Tag 1	120	61,458	22,089	110	64,545	18,494
Zyklus 4 Tag 1	113	64,085	17,290	99	60,775	23,336
Zyklus 5 Tag 1	100	64,083	19,160	89	60,861	22,097
Zyklus 6 Tag 1	91	66,209	18,017	76	64,693	19,714
Zyklus 7 Tag 1	87	65,996	18,249	74	61,148	22,926
Zyklus 8 Tag 1	83	66,265	17,359	63	62,169	21,051
Zyklus 9 Tag 1	82	66,971	17,590	57	59,795	23,205
Zyklus 10 Tag 1	70	70,357	17,584	52	61,057	22,790
Zyklus 11 Tag 1	68	68,750	19,282	49	63,436	20,113
Zyklus 12 Tag 1	68	70,343	15,927	45	62,593	19,103
Zyklus 13 Tag 1	64	69,400	17,126	38	67,104	19,942
Zyklus 14 Tag 1	61	68,169	17,840	36	65,509	18,164
Zyklus 15 Tag 1	53	66,352	20,278	33	65,404	16,940
Zyklus 16 Tag 1	51	69,281	21,697	32	64,323	20,871
Zyklus 17 Tag 1	45	71,296	18,511	24	63,888	15,862
Zyklus 18 Tag 1	36	68,286	18,129	21	61,906	17,394
Zyklus 19 Tag 1	33	68,939	19,010	18	64,813	20,323
Zyklus 20 Tag 1	25	69,333	21,207	14	60,714	20,523
Zyklus 21 Tag 1	21	69,047	17,106	12	60,416	23,335
Zyklus 22 Tag 1	19	64,912	16,799	11	65,909	21,555
Zyklus 23 Tag 1	16	62,499	16,666	6	69,443	16,385

APOLLO						
Zyklus 24 Tag 1	9	67,592	20,599	4	74,998	16,665
Zyklus 25 Tag 1	8	65,624	21,098	4	74,998	16,665
Zyklus 26 Tag 1	9	62,036	21,291	3	72,220	19,243
Zyklus 27 Tag 1	5	73,332	14,905	3	55,553	25,458
Zyklus 28 Tag 1	6	69,443	16,385	2	54,170	17,678
Zyklus 29 Tag 1	5	76,664	14,906	1	66,670	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	75,000	9,619	1	83,330	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	79,165	8,330	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	72,220	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	83,330	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	79,165	5,890	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	79,165	5,890	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	91,665	11,787	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	83,330	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	83,330	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	83,330	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

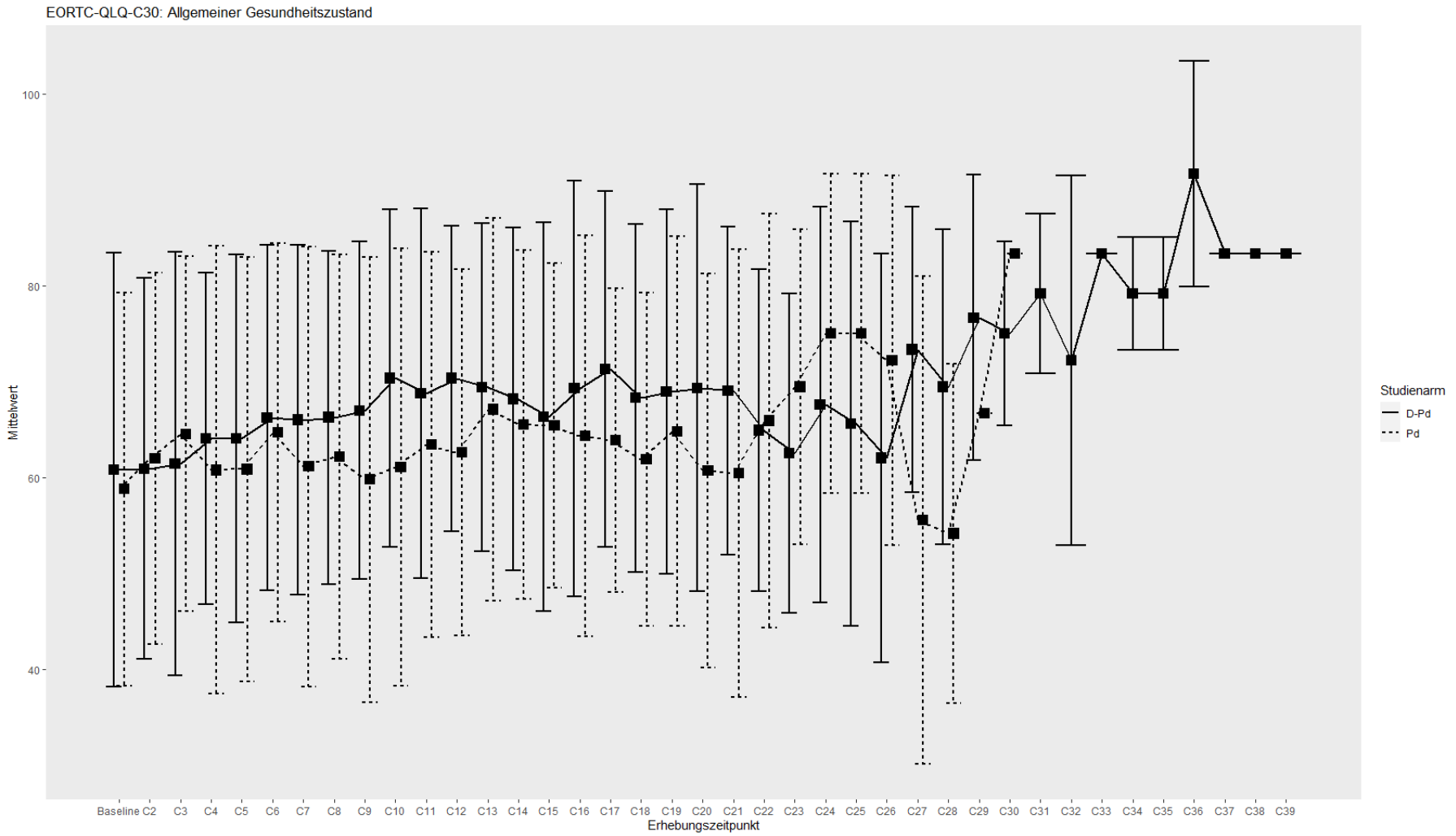


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	71,017	24,768	128	67,799	25,343
Zyklus 2 Tag 1	124	72,432	22,604	119	69,650	22,910
Zyklus 3 Tag 1	120	69,722	22,861	109	69,251	25,175
Zyklus 4 Tag 1	113	71,151	22,564	99	66,936	25,340
Zyklus 5 Tag 1	100	73,216	23,467	89	68,146	25,704
Zyklus 6 Tag 1	91	74,726	21,625	76	69,956	24,498
Zyklus 7 Tag 1	87	74,847	19,156	73	69,132	24,101
Zyklus 8 Tag 1	82	74,614	21,004	62	70,134	22,956
Zyklus 9 Tag 1	82	75,013	21,952	58	71,782	20,711
Zyklus 10 Tag 1	70	78,476	16,377	53	69,151	26,433
Zyklus 11 Tag 1	68	80,981	16,582	49	72,517	22,999
Zyklus 12 Tag 1	68	78,236	19,770	45	75,000	19,956
Zyklus 13 Tag 1	63	79,101	18,396	38	74,868	20,608
Zyklus 14 Tag 1	61	78,213	18,414	36	74,630	20,706
Zyklus 15 Tag 1	53	76,856	20,280	33	71,312	23,003
Zyklus 16 Tag 1	51	77,385	19,463	32	72,292	23,039
Zyklus 17 Tag 1	45	77,667	17,293	24	70,278	18,957
Zyklus 18 Tag 1	37	78,559	17,006	21	71,111	23,414
Zyklus 19 Tag 1	33	80,354	19,057	18	72,963	21,016
Zyklus 20 Tag 1	25	79,467	16,207	14	74,762	18,150
Zyklus 21 Tag 1	21	79,683	15,271	12	71,668	22,940
Zyklus 22 Tag 1	18	76,667	14,508	10	69,333	21,360
Zyklus 23 Tag 1	16	73,750	17,294	6	77,777	23,350
Zyklus 24 Tag 1	8	80,001	12,847	4	71,665	27,956
Zyklus 25 Tag 1	8	77,916	15,628	4	74,998	30,001
Zyklus 26 Tag 1	9	76,297	19,198	3	71,110	30,062
Zyklus 27 Tag 1	5	70,668	15,350	3	66,667	26,665
Zyklus 28 Tag 1	6	81,112	8,859	2	86,665	18,859
Zyklus 29 Tag 1	5	85,334	12,822	1	93,330	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	83,335	11,545	1	93,330	NA

APOLLO						
Zyklus 31 Tag 1	4	78,335	10,001	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	77,780	10,183	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	63,335	4,716	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	60,000	9,433	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	70,000	4,709	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	73,330	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

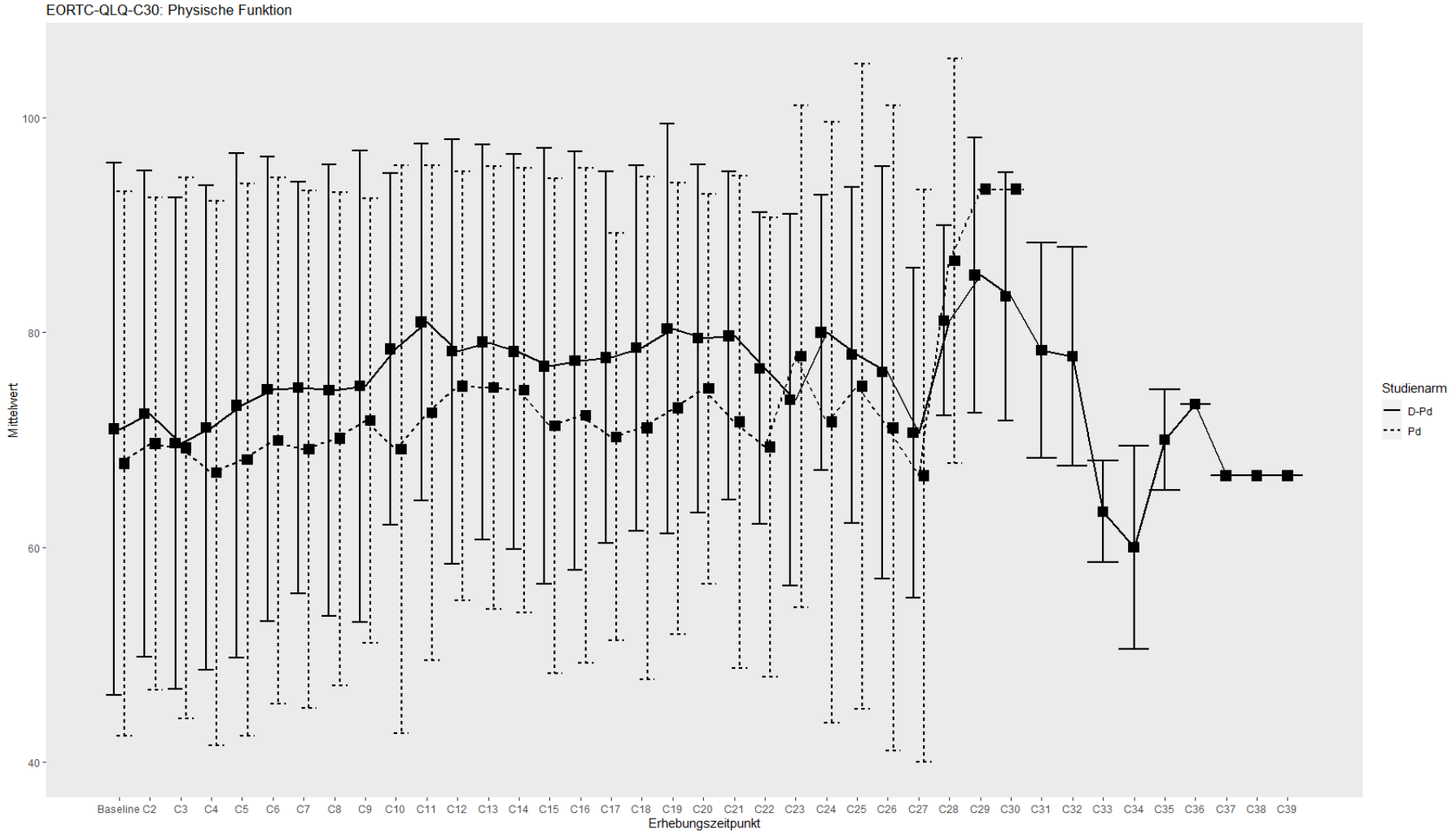


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	68,575	31,734	128	66,276	31,336
Zyklus 2 Tag 1	124	66,935	30,650	119	66,527	30,026
Zyklus 3 Tag 1	120	65,694	29,885	109	70,031	27,572
Zyklus 4 Tag 1	113	69,174	27,658	99	65,657	29,143
Zyklus 5 Tag 1	100	71,334	24,398	89	70,225	27,348
Zyklus 6 Tag 1	91	71,246	26,882	78	74,573	28,392
Zyklus 7 Tag 1	87	69,923	25,900	74	69,595	29,242
Zyklus 8 Tag 1	83	70,482	25,678	63	75,662	26,744
Zyklus 9 Tag 1	82	71,545	25,858	59	72,317	24,877
Zyklus 10 Tag 1	70	77,857	23,003	53	66,353	32,274
Zyklus 11 Tag 1	68	76,961	25,599	49	72,450	26,907
Zyklus 12 Tag 1	68	75,000	23,832	45	72,223	25,868
Zyklus 13 Tag 1	64	78,386	20,289	38	76,754	25,860
Zyklus 14 Tag 1	61	74,864	23,692	36	75,000	26,875
Zyklus 15 Tag 1	53	74,214	25,014	33	75,758	23,233
Zyklus 16 Tag 1	51	75,818	21,937	32	76,042	27,086
Zyklus 17 Tag 1	45	77,779	21,022	24	72,917	27,281
Zyklus 18 Tag 1	37	74,325	24,718	21	70,636	27,841
Zyklus 19 Tag 1	33	76,768	22,798	18	75,925	28,135
Zyklus 20 Tag 1	25	72,668	21,983	14	75,001	20,412
Zyklus 21 Tag 1	21	80,160	20,151	12	73,613	27,941
Zyklus 22 Tag 1	19	76,317	20,272	11	65,152	32,020
Zyklus 23 Tag 1	16	67,710	26,852	6	77,778	25,092
Zyklus 24 Tag 1	8	75,003	15,429	4	79,168	24,999
Zyklus 25 Tag 1	8	75,000	28,172	4	66,668	27,218
Zyklus 26 Tag 1	9	70,371	16,196	3	66,667	33,335
Zyklus 27 Tag 1	5	70,000	29,815	3	55,553	38,492
Zyklus 28 Tag 1	6	80,557	16,385	2	66,665	47,143
Zyklus 29 Tag 1	5	80,002	18,256	1	100	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	83,335	19,243	1	100	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	75,003	16,665	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	66,670	0	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	66,670	0	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	75,000	11,780	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	58,335	11,787	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

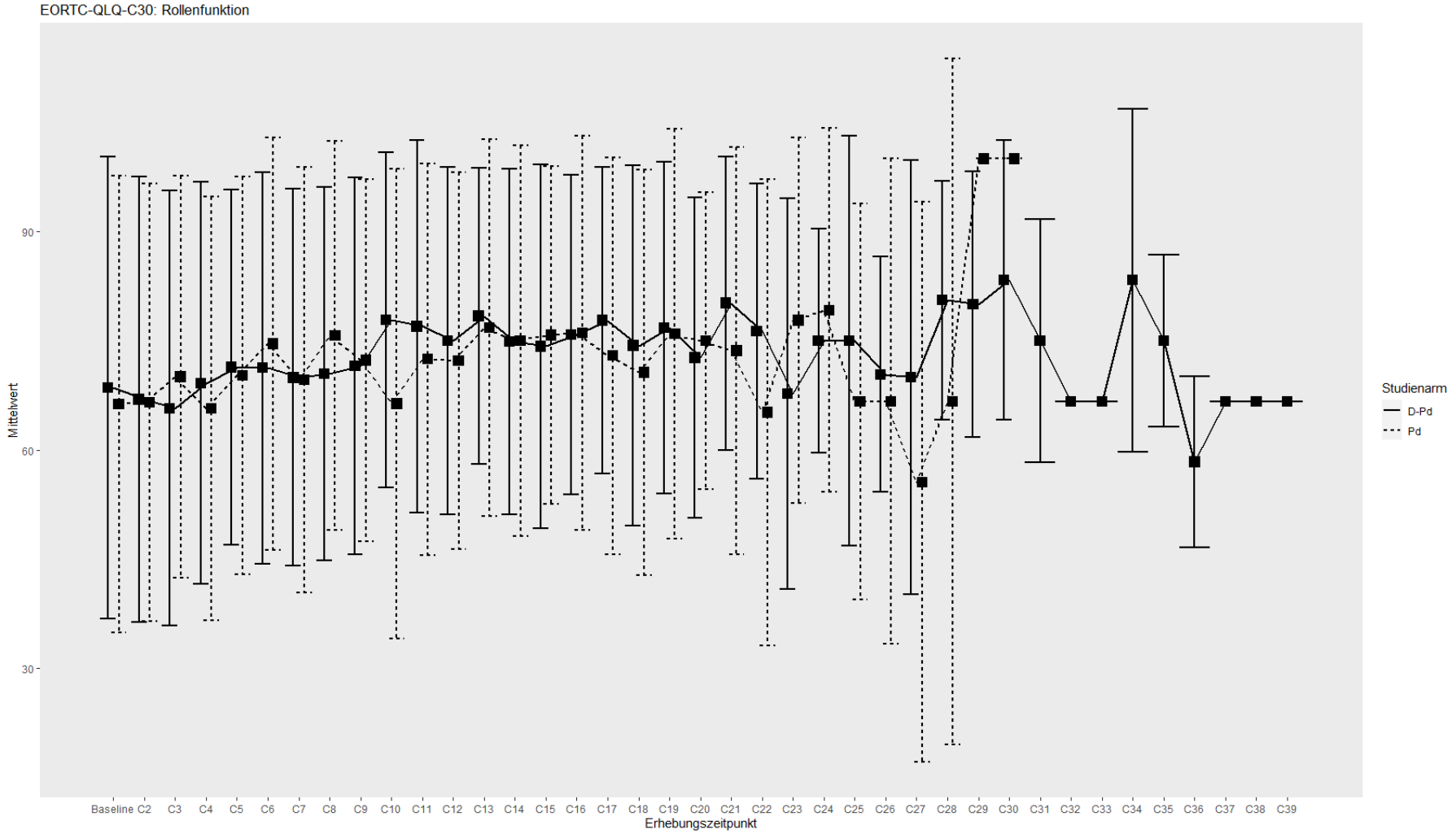


Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	81,405	16,983	128	77,149	20,339
Zyklus 2 Tag 1	123	79,540	20,779	118	77,167	21,843
Zyklus 3 Tag 1	120	79,306	22,678	110	75,203	23,111
Zyklus 4 Tag 1	113	79,720	20,409	99	76,347	22,735
Zyklus 5 Tag 1	100	81,724	20,766	89	75,375	21,829
Zyklus 6 Tag 1	91	83,821	18,954	76	75,439	26,419
Zyklus 7 Tag 1	87	81,130	20,899	74	79,505	23,171
Zyklus 8 Tag 1	83	83,402	16,757	62	77,194	24,420
Zyklus 9 Tag 1	82	83,301	17,583	58	75,862	25,539
Zyklus 10 Tag 1	70	85,596	15,209	52	75,000	24,780
Zyklus 11 Tag 1	68	87,010	15,465	49	76,871	23,770
Zyklus 12 Tag 1	68	84,682	15,878	45	77,222	26,256
Zyklus 13 Tag 1	64	86,459	15,250	38	81,359	17,049
Zyklus 14 Tag 1	61	85,700	18,306	36	78,168	22,870
Zyklus 15 Tag 1	53	83,441	19,024	33	80,303	20,179
Zyklus 16 Tag 1	51	83,333	18,708	32	78,125	22,074
Zyklus 17 Tag 1	44	89,015	15,012	24	81,598	23,181
Zyklus 18 Tag 1	36	83,797	19,410	21	78,176	20,829
Zyklus 19 Tag 1	32	83,594	18,145	18	81,019	17,103
Zyklus 20 Tag 1	24	85,764	16,389	14	77,977	18,083
Zyklus 21 Tag 1	20	85,001	16,132	12	81,946	19,407
Zyklus 22 Tag 1	18	86,574	15,692	11	83,335	25,548
Zyklus 23 Tag 1	15	78,333	22,887	6	69,445	28,219
Zyklus 24 Tag 1	8	83,333	16,061	4	87,500	15,956
Zyklus 25 Tag 1	8	81,585	20,679	4	72,915	32,896
Zyklus 26 Tag 1	9	84,260	22,610	3	72,220	34,696
Zyklus 27 Tag 1	5	80,000	29,815	3	72,220	34,696
Zyklus 28 Tag 1	6	80,555	26,702	2	87,500	17,678
Zyklus 29 Tag 1	5	80,000	29,815	1	100	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	95,833	8,335	1	100	NA

APOLLO						
Zyklus 31 Tag 1	4	85,418	29,165	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	86,110	24,058	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	95,835	5,890	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	95,835	5,890	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	95,835	5,890	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	91,665	11,787	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

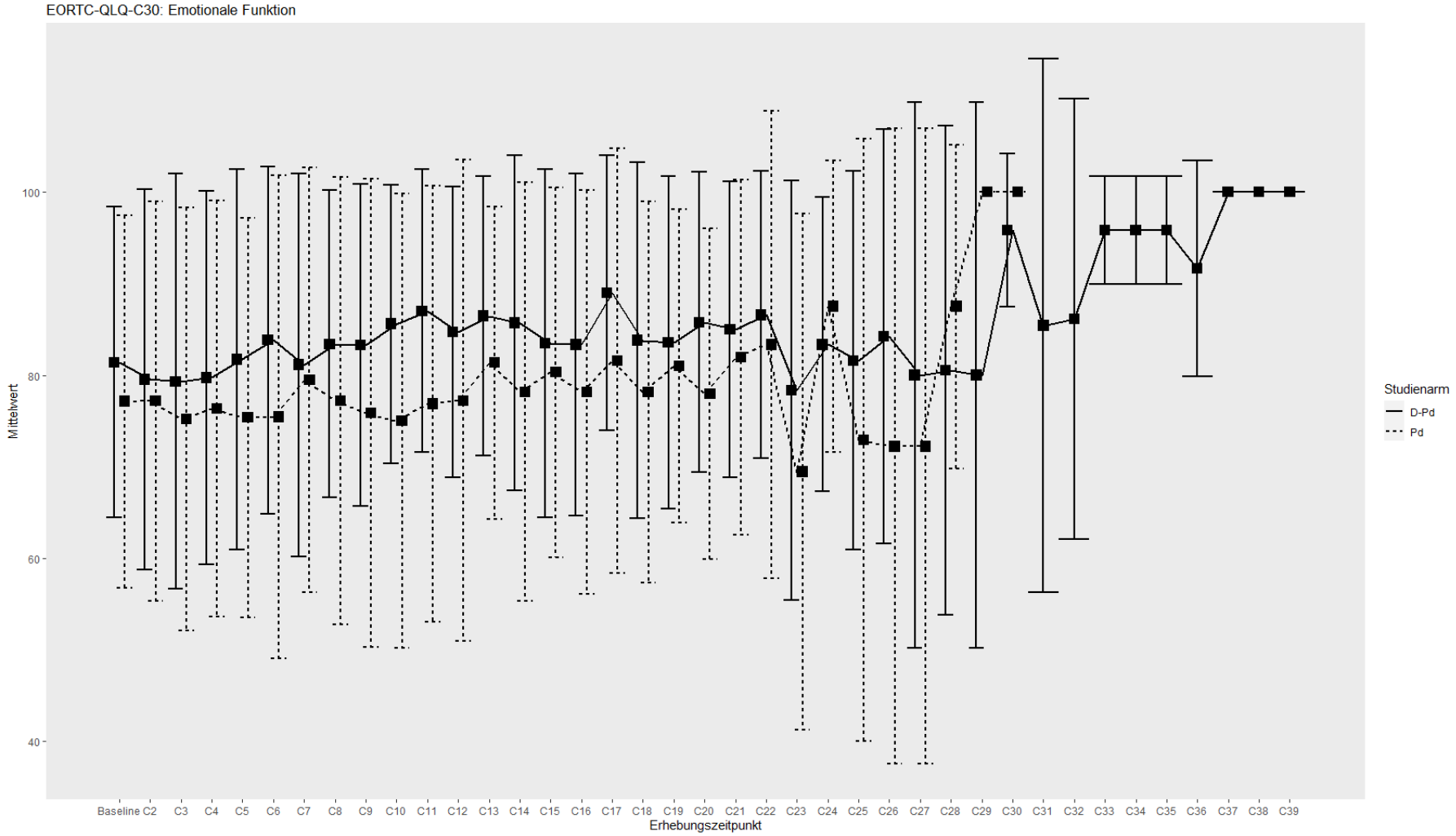


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	86,259	19,555	128	84,375	19,814
Zyklus 2 Tag 1	123	83,333	20,579	118	82,910	22,693
Zyklus 3 Tag 1	120	82,222	21,360	110	82,576	20,366
Zyklus 4 Tag 1	113	83,923	19,534	99	79,293	24,175
Zyklus 5 Tag 1	100	86,333	18,099	89	81,460	23,088
Zyklus 6 Tag 1	91	84,981	20,039	76	81,359	23,877
Zyklus 7 Tag 1	87	83,908	19,597	74	81,306	22,573
Zyklus 8 Tag 1	83	83,132	20,740	62	79,301	25,551
Zyklus 9 Tag 1	82	81,300	23,626	57	82,456	22,142
Zyklus 10 Tag 1	70	85,238	17,843	52	81,731	22,689
Zyklus 11 Tag 1	68	85,784	17,099	49	82,653	22,037
Zyklus 12 Tag 1	68	86,764	17,647	45	81,111	22,361
Zyklus 13 Tag 1	64	87,500	15,991	38	79,824	24,555
Zyklus 14 Tag 1	61	87,158	16,497	36	79,630	22,576
Zyklus 15 Tag 1	53	85,535	19,621	33	81,313	21,952
Zyklus 16 Tag 1	51	83,334	21,858	32	78,125	25,553
Zyklus 17 Tag 1	45	86,667	17,261	24	78,472	23,814
Zyklus 18 Tag 1	37	81,081	19,705	21	78,570	22,450
Zyklus 19 Tag 1	33	84,848	19,704	18	76,853	21,495
Zyklus 20 Tag 1	25	82,000	24,494	14	78,572	27,291
Zyklus 21 Tag 1	21	80,953	21,268	12	86,112	15,623
Zyklus 22 Tag 1	19	83,333	22,221	11	86,364	17,978
Zyklus 23 Tag 1	16	72,918	24,999	6	88,888	13,608
Zyklus 24 Tag 1	8	77,084	21,707	4	91,665	9,624
Zyklus 25 Tag 1	8	85,418	16,516	4	83,333	23,570
Zyklus 26 Tag 1	9	77,778	25,000	3	77,777	25,458
Zyklus 27 Tag 1	5	83,332	28,869	3	72,223	25,458
Zyklus 28 Tag 1	6	86,110	19,484	2	91,665	11,787
Zyklus 29 Tag 1	5	86,666	29,816	1	100	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	91,668	16,665	1	100	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	83,333	33,335	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	77,777	38,492	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	91,665	11,787	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

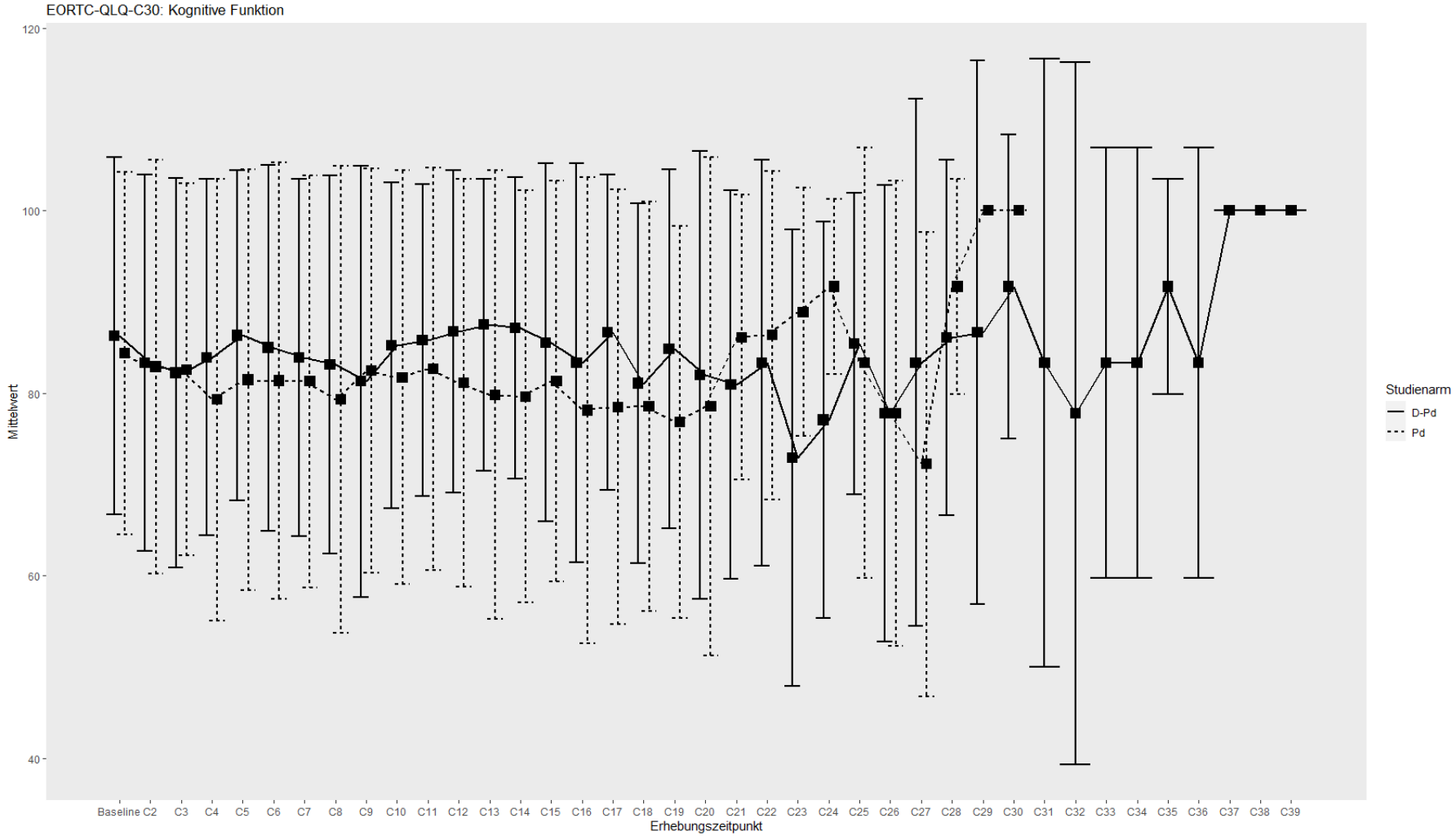


Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	131	73,537	28,709	128	77,214	27,260
Zyklus 2 Tag 1	123	72,764	26,071	117	76,069	26,837
Zyklus 3 Tag 1	120	72,917	27,079	110	74,849	26,109
Zyklus 4 Tag 1	113	74,484	28,441	99	74,916	26,231
Zyklus 5 Tag 1	100	76,334	25,090	88	72,349	27,203
Zyklus 6 Tag 1	91	78,389	25,275	76	75,439	27,818
Zyklus 7 Tag 1	87	78,161	23,749	74	73,874	29,850
Zyklus 8 Tag 1	83	76,104	25,792	62	77,151	27,366
Zyklus 9 Tag 1	82	77,846	23,432	57	76,024	25,785
Zyklus 10 Tag 1	70	81,905	19,810	52	76,603	29,934
Zyklus 11 Tag 1	68	82,353	21,332	49	75,851	25,698
Zyklus 12 Tag 1	68	79,167	23,984	45	77,408	25,165
Zyklus 13 Tag 1	64	81,511	22,245	38	81,141	22,317
Zyklus 14 Tag 1	61	80,601	22,807	36	77,315	23,283
Zyklus 15 Tag 1	53	81,447	23,493	33	81,314	22,729
Zyklus 16 Tag 1	51	82,354	23,900	32	77,604	24,905
Zyklus 17 Tag 1	45	81,852	22,980	24	79,860	26,910
Zyklus 18 Tag 1	37	79,730	25,195	21	73,016	30,035
Zyklus 19 Tag 1	33	77,273	23,870	18	81,482	26,745
Zyklus 20 Tag 1	25	79,334	24,665	14	83,334	26,148
Zyklus 21 Tag 1	21	80,160	23,345	12	83,333	30,977
Zyklus 22 Tag 1	19	72,807	24,976	11	84,849	18,935
Zyklus 23 Tag 1	16	68,751	29,107	6	97,222	6,805
Zyklus 24 Tag 1	8	79,166	21,362	4	91,668	16,665
Zyklus 25 Tag 1	8	83,333	17,817	4	87,500	15,956
Zyklus 26 Tag 1	9	72,221	27,639	3	88,890	19,243
Zyklus 27 Tag 1	5	73,332	30,277	3	88,890	19,243
Zyklus 28 Tag 1	6	83,335	18,256	2	83,335	23,568
Zyklus 29 Tag 1	5	86,668	18,256	1	100	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	91,668	16,665	1	100	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	87,500	15,956	NA	NA	NA

APOLLO						
Zyklus 32 Tag 1	3	83,333	16,665	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	75,000	35,355	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

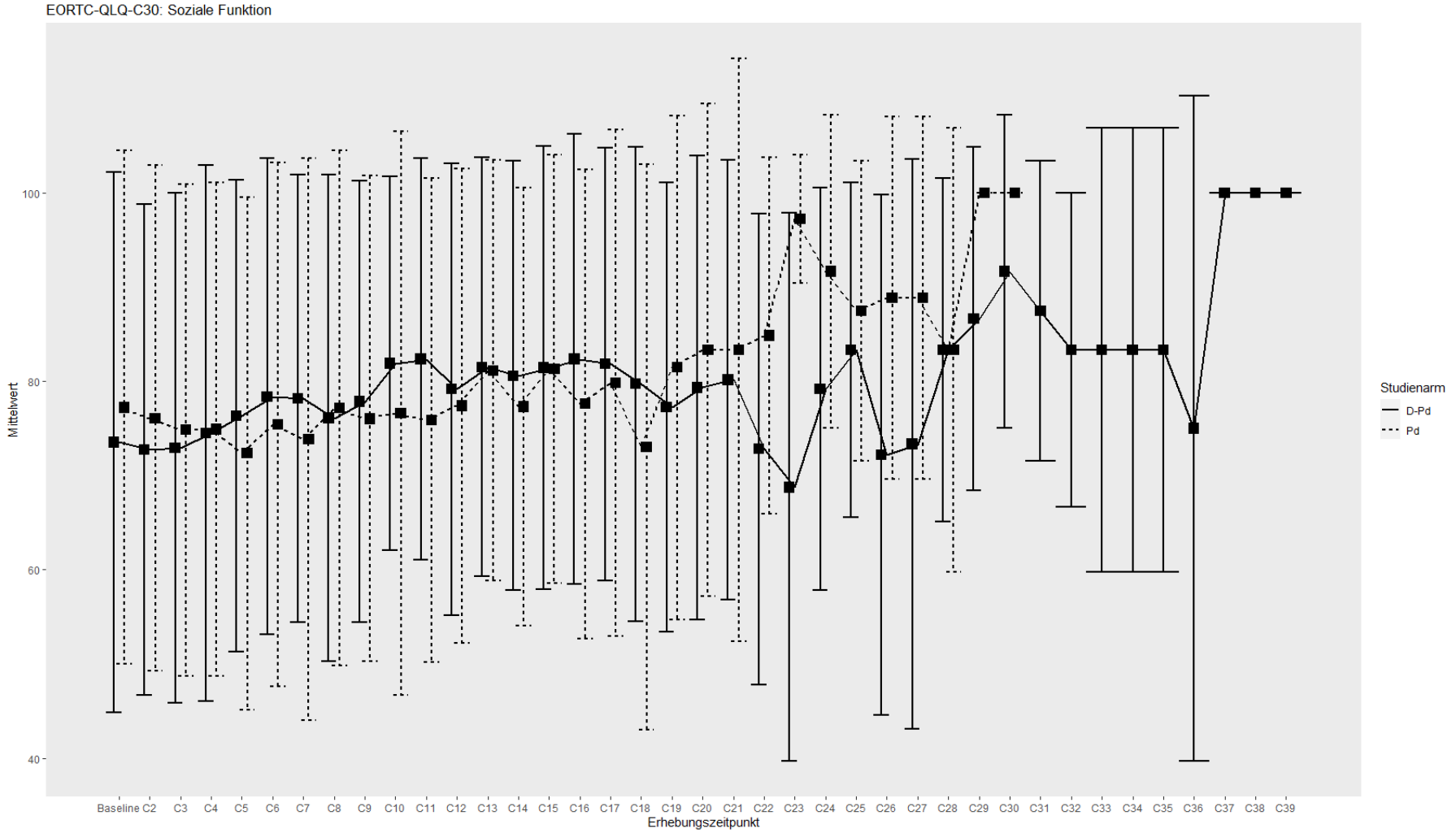


Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

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.

4.3.1.3.1.10.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Responderanalysen

Verbesserung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	69/135 (51,1%)	5,62 [3,09; 17,48]	68/135 (50,4%)	3,75 [2,66; 5,78]	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8682	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8690	1,00% [-11,00%; 13,10%] p=0,8686	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4880
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	58/135 (43,0%)	12,22 [7,26; NA]	47/135 (34,8%)	20,73 [6,47; NA]	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1959	1,22 [0,90; 1,66] p=0,1998	7,70% [-4,00%; 19,40%] p=0,1961	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6233

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	61/135 (45,2%)	6,54 [3,38; NA]	55/135 (40,7%)	10,97 [6,08; NA]	1,21 [0,75; 1,97] p=0,4322	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4306	4,80% [-7,10%; 16,60%] p=0,4288	1,01 [0,69; 1,46] p=0,9741
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	54/135 (40,0%)	18,69 [7,42; NA]	46/135 (34,1%)	20,11 [7,29; NA]	1,26 [0,77; 2,07] p=0,3639	1,16 [0,84; 1,58] p=0,3669	5,30% [-6,20%; 16,80%] p=0,3642	0,95 [0,63; 1,42] p=0,7878
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	47/135 (34,8%)	NA [13,67; NA]	40/135 (29,6%)	NA [14,52; NA]	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3596	1,18 [0,82; 1,68] p=0,3714	5,20% [-6,10%; 16,60%] p=0,3675	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7312
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	59/135 (43,7%)	12,19 [4,63; NA]	43/135 (31,9%)	NA [8,38; NA]	1,64 [1,01; 2,67] p=0,0424	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0489	12,00% [0,30%; 23,80%] p=0,0447	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1321

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (51,1 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,62 Monate im Behandlungsarm und 3,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,63; 1,25]; p=0,4880).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (43,0 %) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (34,8 %). 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 12,22 Monate im Behandlungsarm und 20,73 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,74; 1,64]; p=0,6233).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (45,2 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (40,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,54 Monate im Behandlungsarm und 10,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,69; 1,46]; p=0,9741).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (40,0 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (34,1 %). 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 18,69 Monate im Behandlungsarm und 20,11 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,63; 1,42]; p=0,7878).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (34,8 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (29,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,70; 1,66]; p=0,7312).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (43,7 %) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (31,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,64 [1,01; 2,67]; p=0,0424), das Relative Risiko (RR=1,38 [1,00; 1,89]; p=0,0489) und die Risikodifferenz (RD=12,00 % [0,30 %; 23,80 %]; p=0,0447) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,19 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,91; 2,03]; p=0,1321).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verschlechterung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >=MCID 10 Punkte								
APOLLO	75/135 (55,6%)	4,37 [2,23; 10,68]	81/135 (60,0%)	4,76 [3,15; 6,08]	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4460	0,92 [0,76; 1,13] p=0,4428	-4,50% [-16,20%; 7,10%] p=0,4423	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5506
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	85/135 (63,0%)	3,94 [2,83; 6,50]	77/135 (57,0%)	4,67 [2,86; 6,70]	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2734	1,11 [0,92; 1,35] p=0,2734	6,50% [-5,10%; 18,10%] p=0,2717	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8540
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	86/135 (63,7%)	2,92 [1,94; 4,89]	80/135 (59,3%)	3,22 [2,37; 5,06]	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4794	1,07 [0,88; 1,30] p=0,4807	4,20% [-7,50%; 16,00%] p=0,4809	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9359
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	71/135 (52,6%)	6,08 [4,73; 11,89]	73/135 (54,1%)	4,01 [3,48; 7,16]	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8714	0,98 [0,79; 1,23] p=0,8710	-1,00% [-13,00%; 11,00%] p=0,8713	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3130

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	85/135 (63,0%)	4,37 [2,86; 6,08]	76/135 (56,3%)	4,76 [2,76; 6,01]	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2703	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2685	6,50% [-5,00%; 18,10%] p=0,2666	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9383
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	85/135 (63,0%)	3,19 [2,17; 5,75]	84/135 (62,2%)	2,37 [1,94; 3,94]	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8161	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8157	1,40% [-10,20%; 13,00%] p=0,8157	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3916

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (55,6 %) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (60,0 %). 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 4,37 Monate im Behandlungsarm und 4,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,66; 1,25]; p=0,5506).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (63,0 %) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (57,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,94 Monate im Behandlungsarm und 4,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,75; 1,41]; p=0,8540).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 86 Ereignisse (63,7 %) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (59,3 %). 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 2,92 Monate im Behandlungsarm und 3,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,74; 1,39]; p=0,9359).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (52,6 %) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (54,1 %). 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 6,08 Monate im Behandlungsarm und 4,01 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,60; 1,18]; p=0,3130).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (63,0 %) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (56,3 %). 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 4,37 Monate im Behandlungsarm und 4,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,72; 1,36]; p=0,9383).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (63,0 %) und im Kontrollarm 84 Ereignisse (62,2 %). 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 3,19 Monate im Behandlungsarm und 2,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,64; 1,19]; p=0,3916).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	69/135 (51,1%)	5,62 [3,09; 17,48]	68/135 (50,4%)	3,75 [2,66; 5,78]	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8682	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8690	1,00% [-11,00%; 13,10%] p=0,8686	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4880
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	40/135 (29,6%)	NA [16,85; NA]	29/135 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,89; 2,64] p=0,1204	1,38 [0,91; 2,11] p=0,1293	8,30% [-2,30%; 18,80%] p=0,1241	1,22 [0,75; 1,99] p=0,4211
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	61/135 (45,2%)	6,54 [3,38; NA]	55/135 (40,7%)	10,97 [6,08; NA]	1,21 [0,75; 1,97] p=0,4322	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4306	4,80% [-7,10%; 16,60%] p=0,4288	1,01 [0,69; 1,46] p=0,9741
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	53/135 (39,3%)	18,69 [8,31; NA]	46/135 (34,1%)	20,11 [7,29; NA]	1,22 [0,74; 2,01] p=0,4350	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4375	4,60% [-6,90%; 16,00%] p=0,4353	0,92 [0,61; 1,39] p=0,7035

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	47/135 (34,8%)	NA [13,67; NA]	40/135 (29,6%)	NA [14,52; NA]	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3596	1,18 [0,82; 1,68] p=0,3714	5,20% [-6,10%; 16,60%] p=0,3675	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7312
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	59/135 (43,7%)	12,19 [4,63; NA]	43/135 (31,9%)	NA [8,38; NA]	1,64 [1,01; 2,67] p=0,0424	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0489	12,00% [0,30%; 23,80%] p=0,0447	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1321

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (51,1 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (50,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,62 Monate im Behandlungsarm und 3,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,63; 1,25]; p=0,4880).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (29,6 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (21,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,75; 1,99]; p=0,4211).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (45,2 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (40,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,54 Monate im Behandlungsarm und 10,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,69; 1,46]; p=0,9741).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (39,3 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (34,1 %). 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 18,69 Monate im Behandlungsarm und 20,11 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,61; 1,39]; p=0,7035).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (34,8 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (29,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,70; 1,66]; p=0,7312).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (43,7 %) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (31,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,64 [1,01; 2,67]; p=0,0424), das Relative Risiko (RR=1,38 [1,00; 1,89]; p=0,0489) und die Risikodifferenz (RD=12,00 % [0,30 %; 23,80 %]; p=0,0447) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,19 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,91; 2,03]; p=0,1321).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	75/135 (55,6%)	4,37 [2,23; 10,68]	81/135 (60,0%)	4,76 [3,15; 6,08]	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4460	0,92 [0,76; 1,13] p=0,4428	-4,50% [-16,20%; 7,10%] p=0,4423	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5506
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	63/135 (46,7%)	12,91 [5,36; 17,08]	62/135 (45,9%)	7,75 [4,67; 11,11]	1,04 [0,65; 1,69] p=0,8584	1,02 [0,79; 1,32] p=0,8582	1,10% [-10,90%; 13,00%] p=0,8583	0,88 [0,62; 1,26] p=0,4987
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	86/135 (63,7%)	2,92 [1,94; 4,89]	80/135 (59,3%)	3,22 [2,37; 5,06]	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4794	1,07 [0,88; 1,30] p=0,4807	4,20% [-7,50%; 16,00%] p=0,4809	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9359
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	71/135 (52,6%)	6,47 [4,73; 11,40]	73/135 (54,1%)	4,01 [3,48; 7,16]	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8714	0,98 [0,79; 1,23] p=0,8710	-1,00% [-13,00%; 11,00%] p=0,8713	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2192

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	85/135 (63,0%)	4,37 [2,86; 6,08]	76/135 (56,3%)	4,76 [2,76; 6,01]	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2703	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2685	6,50% [-5,00%; 18,10%] p=0,2666	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9383
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	85/135 (63,0%)	3,19 [2,17; 5,75]	84/135 (62,2%)	2,37 [1,94; 3,94]	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8161	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8157	1,40% [-10,20%; 13,00%] p=0,8157	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3916

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (55,6 %) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (60,0 %). 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 4,37 Monate im Behandlungsarm und 4,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,66; 1,25]; p=0,5506).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (46,7 %) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (45,9 %). 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 12,91 Monate im Behandlungsarm und 7,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,62; 1,26]; p=0,4987).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 86 Ereignisse (63,7 %) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (59,3 %). 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 2,92 Monate im Behandlungsarm und 3,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,74; 1,39]; p=0,9359).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (52,6 %) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (54,1 %). 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 6,47 Monate im Behandlungsarm und 4,01 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,58; 1,13]; p=0,2192).

Zum 1 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (63,0 %) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (56,3 %). 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 4,37 Monate im Behandlungsarm und 4,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,72; 1,36]; p=0,9383).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (63,0 %) und im Kontrollarm 84 Ereignisse (62,2 %). 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 3,19 Monate im Behandlungsarm und 2,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,64; 1,19]; p=0,3916).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* 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 klinische Studie (APOLLO) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 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 4-82: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Instrument EORTC QLQ-MY20 ist ein speziell für Patienten mit MM entwickeltes PRO Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Bewertung der HRQoL verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung), 1 Funktionsskala (Zukunftsperspektive) und eine Single-Item Funktionsskala zum Körperbild abgeleitet werden. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Die Einzelfragen werden anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet, die von "überhaupt nicht" bis "sehr viel" reicht. Die Ergebnisse der Skalen und Items werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl steht für ein höheres (schlechteres) Symptomniveau, höhere (bessere) Funktionsfähigkeit und ein besseres Körperbild. EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen: Eine höhere Punktezahl in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des EORTC QLQ-MY20 durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression Die Rücklaufquote wird zu jedem Erhebungszeitpunkt aus der Anzahl der erhaltenen, beantworteten Fragebögen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl, die sich aus der ITT 3L+ Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ergibt, berechnet. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Myeloma Module 20; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MM: Multiples Myelom; PRO: patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)	

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 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
APOLLO	niedrig	nein	Ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt *EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in der ITT 3L+ Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT 3L+ Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT 3L+ Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 aus der ITT 3L+ Population herausgerechnet. Tabelle 4-63 stellt für das Instrument EORTC QLQ-MY20 sowohl die gemäß SAP definierten Rücklaufquoten als auch die Rücklaufquoten der ITT 3L+ Population abzüglich der Todesfälle für den 1. Datenschnitt dar.

In der Population unter Behandlung liegt zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Studienarmen bei ca. 95 % (96,3 % im D-Pd-Arm, 94,8 % im Pd-Arm). In beiden Studienarmen liegt zu allen Erhebungszeitpunkte vor Ende der Behandlung eine Rücklaufquote oberhalb von 80 % vor. Zum Behandlungsende liegt für den D-Pd-Arm eine Rücklaufquote von 61,0 % und für den Pd-Arm eine Rücklaufquote von 70,1 % für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 vor.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT 3L+ 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 3L+ Population abgezogen wird. In der ITT 3L+ Population liegt für den 1. Datenschnitt zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Studienarmen ebenfalls bei ca. 95 % (96,3 % im D-Pd-Arm, 94,8 % im Pd-Arm). Im D-Pd-Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 oberhalb von 70 % und bis Zyklus 15 oberhalb von 50 %. Für den Pd-Arm lassen sich bis Rücklaufquoten oberhalb von 70 % bis Zyklus 5 und Rücklaufquoten oberhalb von 50 % bis Zyklus 9 beobachten.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-Pd-Arm für 125 Studienteilnehmer (92,6 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den Pd-Arm ist dieses für 120 Studienteilnehmer (88,9 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Weitere verzerrende Effekte für die Studie APOLLO liegen nicht vor.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

4.3.1.3.1.11.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20-Verlaufswerte

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-MY20 Zukunfts-perspektive	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	130	63,111	25,058	126	61,363	26,877
Zyklus 2 Tag 1	123	63,765	25,798	119	68,102	24,240
Zyklus 3 Tag 1	119	66,881	25,089	109	68,851	23,382
Zyklus 4 Tag 1	113	68,915	22,929	97	68,778	25,124
Zyklus 5 Tag 1	99	68,459	22,818	89	68,672	26,050
Zyklus 6 Tag 1	91	72,525	23,684	78	68,373	24,374
Zyklus 7 Tag 1	86	72,090	23,233	73	68,636	23,543
Zyklus 8 Tag 1	83	75,086	19,611	63	70,367	22,931
Zyklus 9 Tag 1	82	74,928	20,355	59	67,612	26,030
Zyklus 10 Tag 1	68	75,820	19,578	50	67,981	27,177
Zyklus 11 Tag 1	68	76,393	20,959	49	69,389	25,220
Zyklus 12 Tag 1	67	74,444	20,382	45	69,135	25,067
Zyklus 13 Tag 1	61	75,865	20,562	37	70,253	23,594
Zyklus 14 Tag 1	61	73,766	23,411	36	73,140	19,421
Zyklus 15 Tag 1	53	73,574	22,043	33	72,556	23,331

APOLLO						
Zyklus 16 Tag 1	50	72,208	23,671	31	71,679	19,002
Zyklus 17 Tag 1	44	73,471	21,075	24	71,765	22,200
Zyklus 18 Tag 1	36	72,825	20,503	21	69,302	23,026
Zyklus 19 Tag 1	31	70,969	21,421	18	72,853	21,953
Zyklus 20 Tag 1	24	69,904	22,349	14	71,811	19,287
Zyklus 21 Tag 1	21	68,780	19,747	12	72,223	23,447
Zyklus 22 Tag 1	18	72,206	18,371	11	74,728	23,369
Zyklus 23 Tag 1	13	61,514	25,115	6	70,390	24,000
Zyklus 24 Tag 1	9	67,890	21,125	4	77,835	20,264
Zyklus 25 Tag 1	7	68,287	18,666	4	63,918	27,768
Zyklus 26 Tag 1	8	70,835	20,512	3	74,113	23,083
Zyklus 27 Tag 1	6	62,947	11,471	3	74,113	23,083
Zyklus 28 Tag 1	6	61,113	15,286	2	83,335	23,568
Zyklus 29 Tag 1	5	57,802	14,486	1	66,670	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	63,920	5,500	1	66,670	NA
Zyklus 31 Tag 1	4	55,585	15,717	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	48,110	16,988	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	88,835	15,790	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	77,835	15,790	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	66,670	0	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	66,670	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

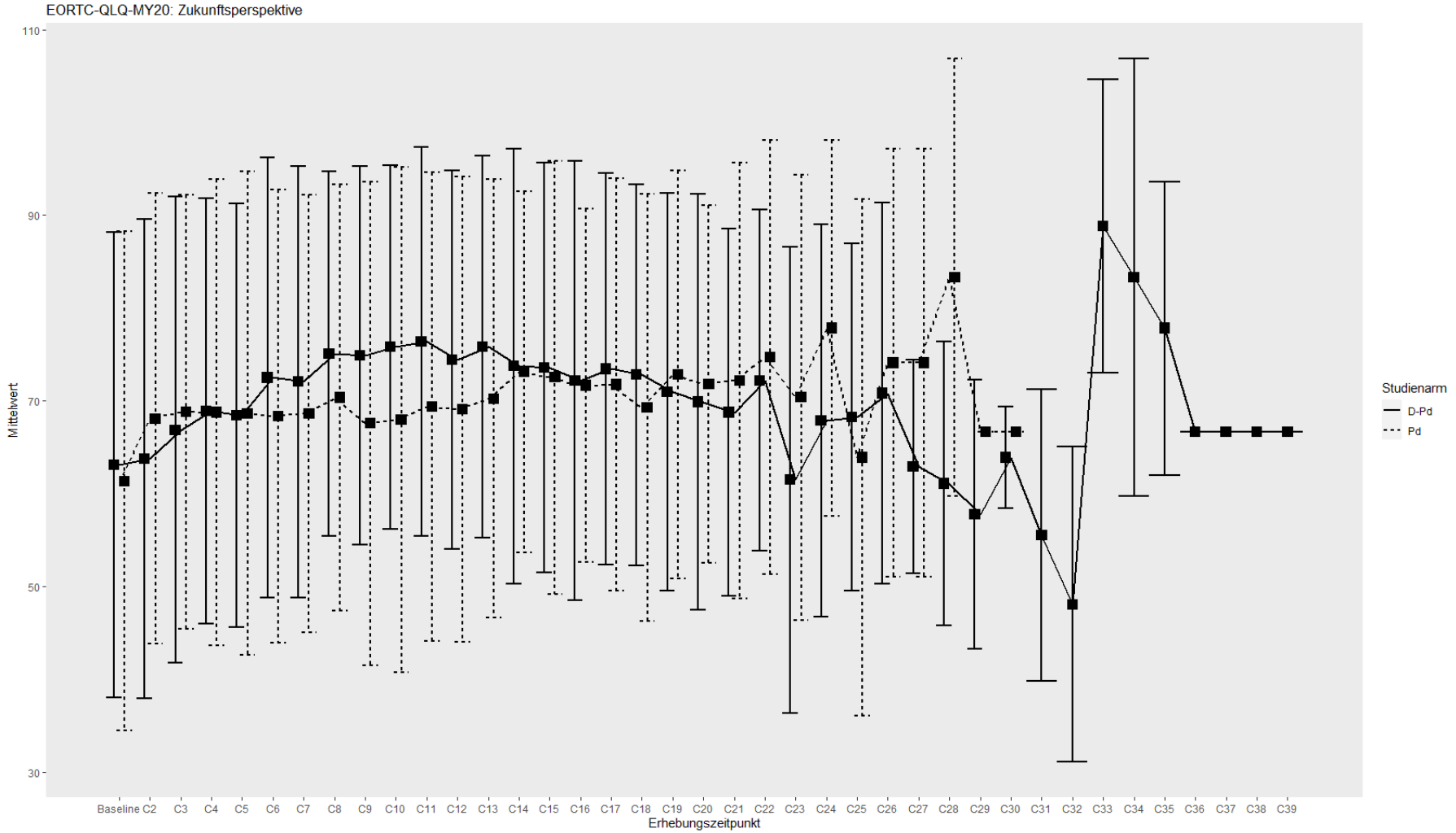


Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Körperliche Selbstwahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

APOLLO						
EORTC QLQ-MY20 Körperliche Selbstwahr-nehmung	**D-Pd**			**Pd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT 3L+ Population	135			135		
Baseline	129	83,463	27,678	125	79,467	28,330
Zyklus 2 Tag 1	121	81,819	26,874	118	81,639	26,002
Zyklus 3 Tag 1	119	78,992	27,742	108	83,025	24,327
Zyklus 4 Tag 1	112	81,250	26,006	97	80,069	25,757
Zyklus 5 Tag 1	96	76,042	29,698	89	79,776	29,991
Zyklus 6 Tag 1	90	78,149	27,894	78	79,061	29,478
Zyklus 7 Tag 1	86	79,070	28,490	71	78,874	29,406
Zyklus 8 Tag 1	81	82,305	24,202	63	79,365	29,590
Zyklus 9 Tag 1	80	81,667	25,380	59	77,966	28,775
Zyklus 10 Tag 1	68	85,785	21,791	50	74,000	31,795
Zyklus 11 Tag 1	68	84,805	19,473	49	78,232	27,681
Zyklus 12 Tag 1	67	84,080	24,175	45	76,297	30,668
Zyklus 13 Tag 1	61	84,154	20,733	36	77,779	26,428
Zyklus 14 Tag 1	61	85,247	19,743	36	80,556	26,874
Zyklus 15 Tag 1	53	81,762	23,174	33	81,819	26,472
Zyklus 16 Tag 1	49	80,273	25,384	31	81,721	25,588
Zyklus 17 Tag 1	44	83,334	20,958	24	77,778	30,562
Zyklus 18 Tag 1	35	80,001	23,151	21	77,779	28,545
Zyklus 19 Tag 1	29	79,312	20,728	18	81,482	28,519
Zyklus 20 Tag 1	24	81,945	21,933	14	85,715	21,540
Zyklus 21 Tag 1	21	74,605	20,829	12	88,890	16,411
Zyklus 22 Tag 1	18	79,631	23,260	11	84,850	17,406
Zyklus 23 Tag 1	13	71,795	26,689	6	88,890	17,212
Zyklus 24 Tag 1	9	77,779	23,570	4	91,668	16,665
Zyklus 25 Tag 1	7	76,191	25,198	4	75,003	16,665
Zyklus 26 Tag 1	8	75,000	29,548	3	88,890	19,243
Zyklus 27 Tag 1	6	83,335	18,256	3	77,780	19,243
Zyklus 28 Tag 1	6	94,445	13,607	2	83,335	23,568
Zyklus 29 Tag 1	5	86,668	18,256	1	66,670	NA
Zyklus 30 Tag 1	4	91,668	16,665	1	66,670	MA

APOLLO						
Zyklus 31 Tag 1	4	83,335	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 32 Tag 1	3	88,890	19,243	NA	NA	NA
Zyklus 33 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 34 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 35 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 36 Tag 1	2	83,335	23,568	NA	NA	NA
Zyklus 37 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 38 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA
Zyklus 39 Tag 1	1	100	NA	NA	NA	NA

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

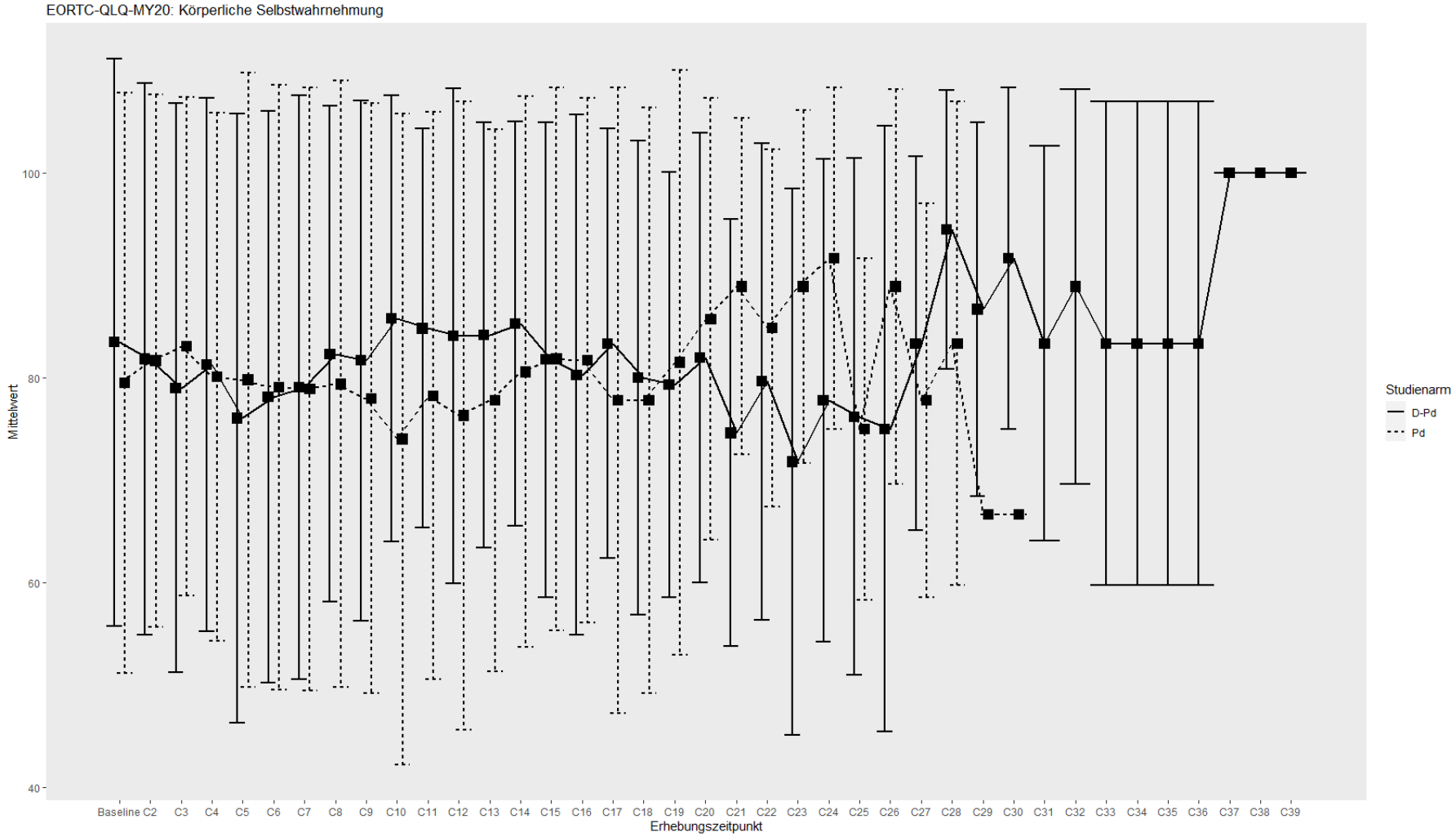


Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 *Körperliche Selbstwahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.11.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Responderanalysen

Verbesserung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	90/135 (66,7%)	2,20 [1,94; 2,89]	78/135 (57,8%)	2,14 [1,87; 3,75]	1,45 [0,89; 2,38] p=0,1370	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1406	8,80% [-2,80%; 20,40%] p=0,1360	1,02 [0,75; 1,40] p=0,8967
Körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,78] p=0,9645	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9642	0,20% [-9,90%; 10,30%] p=0,9641	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5712

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).							

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 90 Ereignisse (66,7 %) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (57,8 %). 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 2,20 Monate im Behandlungsarm und 2,14 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,75; 1,40]; p=0,8967).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (24,4 %) und im Kontrollarm 33 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 wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,53; 1,42]; p=0,5712).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verschlechterung >= MCID 10 Punkte

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	72/135 (53,3%)	5,16 [3,22; 12,32]	74/135 (54,8%)	3,94 [2,92; 6,50]	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8625	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8628	-1,10% [-13,10%; 11,00%] p=0,8632	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6151
Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
APOLLO	70/135 (51,9%)	5,82 [4,01; 13,60]	56/135 (41,5%)	7,88 [4,76; NA]	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0960	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0957	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0916	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2771

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (54,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,16 Monate im Behandlungsarm und 3,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,66; 1,28]; p=0,6151).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (51,9 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (41,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,82 Monate im Behandlungsarm und 7,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,85; 1,75]; p=0,2771).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	61/135 (45,2%)	9,30 [4,63; NA]	60/135 (44,4%)	7,72 [4,01; 15,84]	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9390	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9390	0,50% [-11,40%; 12,30%] p=0,9389	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4051
Körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,78] p=0,9645	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9642	0,20% [-9,90%; 10,30%] p=0,9641	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5712

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (45,2 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (44,4 %). 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 9,30 Monate im Behandlungsarm und 7,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,60; 1,23]; p=0,4051).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (24,4 %) und im Kontrollarm 33 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 wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,53; 1,42]; p=0,5712).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung* kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	43/135 (31,9%)	NA [17,08; NA]	44/135 (32,6%)	NA [7,95; NA]	0,97 [0,59; 1,61] p=0,9177	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9180	-0,60% [-11,90%; 10,80%] p=0,9182	0,86 [0,56; 1,32] p=0,5007
Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
APOLLO	70/135 (51,9%)	5,82 [4,01; 13,60]	56/135 (41,5%)	7,88 [4,76; NA]	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0960	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0957	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0916	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2771

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (31,9 %) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (32,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,56; 1,32]; p=0,5007).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (51,9 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (41,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,82 Monate im Behandlungsarm und 7,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,85; 1,75]; p=0,2771).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie APOLLO für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung* für den 1. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung* 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 klinische Studie (APOLLO) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.12 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 4-90: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Alle Unerwünschten Ereignisse (UE), ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Antimyelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert. Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA nach SOC und PT. Sofern nicht anders angegeben, wird ein Studienteilnehmer auf jeder Ebene (SOC und/oder PT) bei der Angabe der Inzidenz unerwünschter Ereignisse einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse erfasst wurden. Für die Zusammenfassung neu auftretender Ereignisse wird für den jeweiligen Studienteilnehmer die Berichterstattung der Ereignisse zu denselben PT durch das Anfangs- und Enddatum verknüpft. Wenn auf ein Ereignis ein weiteres Ereignis desselben PT folgt, dessen Anfangsdatum (oder Datum/Uhrzeit) gleich oder 1 Tag (oder 1 Minute, falls zutreffend) nach dem Enddatum (oder Datum/ Uhrzeit) der vorgehenden Berichterstattung liegt und die Merkmale des unerwünschten Ereignisses (z.B. Toxizitätsgrad, Schweregrad, ergriffene Maßnahme) zwischen diesen beiden unterschiedlich sind, werden diese beiden Berichterstattungen miteinander verknüpft und als 1 Ereignis gezählt. Die unerwünschten Ereignisse werden als TEAE dargestellt. Diese sind definiert als • jedes nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignis, oder • jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) medikamentenbezogen ist, oder • ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird Die Darstellung der UE erfolgt als Gesamtrate für: • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch des gesamten Therapieregimes) • UE, die zum Therapieabbruch führen (>= eine Therapiekomponente) Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: • Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Studie	Operationalisierung
	• Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente) ohne Schwellenwert • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank übersetzt. Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse: Für die Studie APOLLO sind gemäß Statistischem Analyseplan insgesamt vier Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zur statischen Analyse präspezifiziert (66). Diese Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen: • Infusionsreaktionen (UE die im CRF als mit Daratumumab assoziierte Infusionsreaktionen gekennzeichnet wurden) • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (UE die im CRF als mit Daratumumab s.c. assoziierte Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Sekundärmalignome (UE die im CRF als Sekundärmalignome berichtet wurden; ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens). Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse werden für das gegenständliche Nutzenbewertungsdossier ergänzend die Analysen zu den nicht präspezifizierten Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt, die als PT-Aggregation oder SMQ definiert sind und dem „Programming Specification“-Dokument zu entnehmen sind (64). Diese umfassen: • Zytopenie (PT-Aggregation) • Pneumonie (PT-Aggregation) • Blutungen (SMQ) • Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) • Virale Infektionen (PT-Aggregation). Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen PT-Aggregationen. Die entsprechenden Angaben aller aggregierten PT befinden sich in Anhang 4-I. Die Darstellung erfolgt jeweils für: • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) • UE, die zum Therapieabbruch führen (>= eine Therapiekomponente) Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020 (ergänzende Darstellung) 2. Datenschnitt: 15.11.2020 (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen (electronic Case report Form); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse.

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
APOLLO						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE-Grad >=3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen [a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

[a] Angaben geltend für alle Analysen zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten; >= 1 Therapiekomponente)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie APOLLO 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. Anschließend erfolgt eine Kodierung dieser nach MedDRA. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety 3L+ Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der Safety 3L+ Population beträgt für die Studie APOLLO für den 2. Datenschnitt für den D-Pd-Arm 1,5 % ((135-133)/135) und für den Pd-Arm 2,2 % ((135-132)/135). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis

auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) und die Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie APOLLO unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in der 3L+ Population in den beiden Studienarmen (1. und 2. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden, da sowohl im D-Pd-Arm als auch im Pd-Arm zum 2. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren haben (D-Pd-Arm: 97,7 %, Pd-Arm: 97,7 %) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad >=3) weisen zum 1. und 2. Datenschnitt im D-Pd-Arm 88,0 % und im Pd-Arm 85,6 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch jeweils ca. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad >=3)* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad >=3)* ist mit 0,69 Monaten (D-Pd-Arm) bzw. 0,72 Monaten (Pd-Arm) im 1. und 2. Datenschnitt weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-Pd: 17,18 Monate, Pd: 16,20 Monate, Gesamt: 16,82 Monate; 2. Datenschnitt: Gesamt: 20,9 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 1. und 2. Datenschnitt seltener auf (D-Pd-Arm: 51,9 %, Pd-Arm: 41,7 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* liegt mit 13,60 Monaten (D-Pd-Arm) bzw. 14,88 Monaten (Pd-Arm) im 1. und 2. Datenschnitt unter den medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-Pd: 17,18 Monate, Pd: 16,20 Monate, Gesamt:

16,82 Monate; 2. Datenschnitt: Gesamt: 20,9 Monate). Eine potenziell informative Zensierung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie APOLLO für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad >=3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

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

4.3.1.3.1.12.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate - RCT

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	129/132 (97,7%)	0,25 [0,13; 0,26]	0,97 [0,19; 5,00] p=0,9703	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9701	-0,10% [-3,60%; 3,50%] p=0,9701	1,13 [0,85; 1,51] p=0,3929
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	117/133 (88,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	113/132 (85,6%)	0,72 [0,72; 0,95]	1,22 [0,59; 2,49] p=0,5974	1,03 [0,93; 1,13] p=0,5942	2,20% [-5,90%; 10,30%] p=0,5947	1,25 [0,94; 1,65] p=0,1249
Schwerwiegende UE								
APOLLO	69/133 (51,9%)	13,60 [7,98; 17,71]	55/132 (41,7%)	14,88 [9,17; NA]	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0777	1,26 [0,97; 1,62] p=0,0776	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0739	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3430
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)								
APOLLO	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,62 [0,81; 8,46] p=0,0958	2,52 [0,81; 7,84] p=0,1117	4,60% [-0,80%; 10,00%] p=0,0963	2,99 [0,82; 10,92] p=0,0974

	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,09] p=0,6619	0,67 [0,12; 3,96] p=0,6622	-0,70% [-4,00%; 2,50%] p=0,6595	0,66 [0,11; 3,97] p=0,6528
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	129/132 (97,7%)	0,25 [0,10; 0,26]	0,97 [0,19; 5,00] p=0,9703	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9701	-0,10% [-3,60%; 3,50%] p=0,9701	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4518
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	117/133 (88,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	113/132 (85,6%)	0,72 [0,72; 0,85]	1,22 [0,59; 2,49] p=0,5974	1,03 [0,93; 1,13] p=0,5942	2,20% [-5,90%; 10,30%] p=0,5947	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1590
Schwerwiegende UE								
APOLLO	69/133 (51,9%)	13,60 [7,98; 17,71]	55/132 (41,7%)	14,88 [9,17; NA]	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0777	1,26 [0,97; 1,62] p=0,0776	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0739	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3202
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)								
APOLLO	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,79; 6,76] p=0,1174	2,22 [0,79; 6,25] p=0,1306	4,60% [-1,20%; 10,40%] p=0,1176	1,81 [0,62; 5,27] p=0,2738

	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,78] p=0,4206	0,51 [0,09; 2,73] p=0,4283	-1,50% [-5,10%; 2,10%] p=0,4173	0,34 [0,06; 2,02] p=0,2378

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 130 Ereignisse (97,7 %) und im Kontrollarm 129 Ereignisse (97,7 %). 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 0,26 Monate im Behandlungsarm und 0,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,85; 1,51]; p=0,3929).

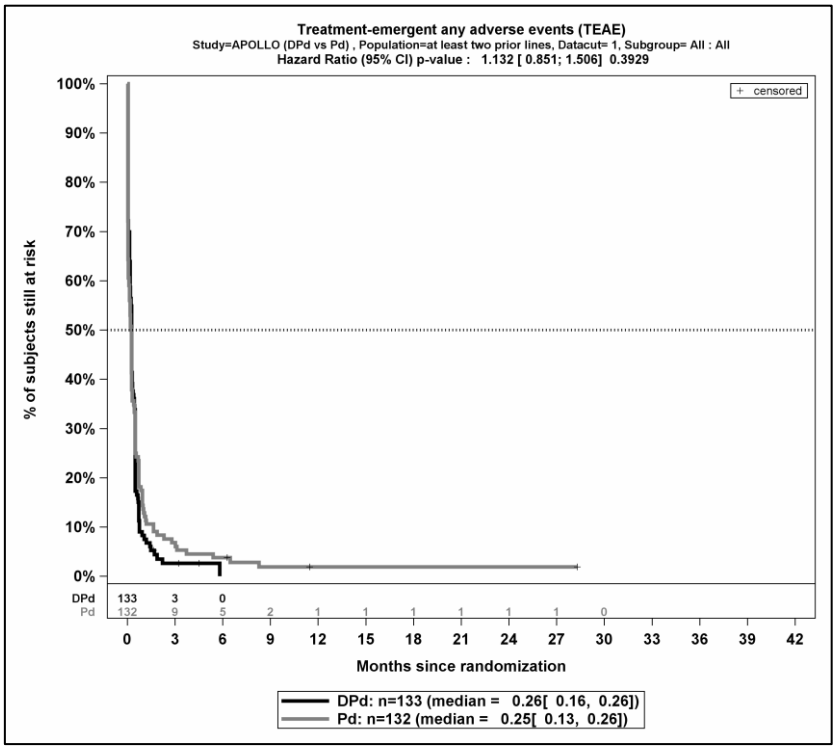
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (88,0 %) und im Kontrollarm 113 Ereignisse (85,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,69 Monate im Behandlungsarm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,94; 1,65]; p=0,1249).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (51,9 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (41,7 %). 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 13,60 Monate im Behandlungsarm und 14,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,83; 1,71]; p=0,3430).

Zum 1 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (7,5 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,0 %). 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=2,99 [0,82; 10,92]; p=0,0974).

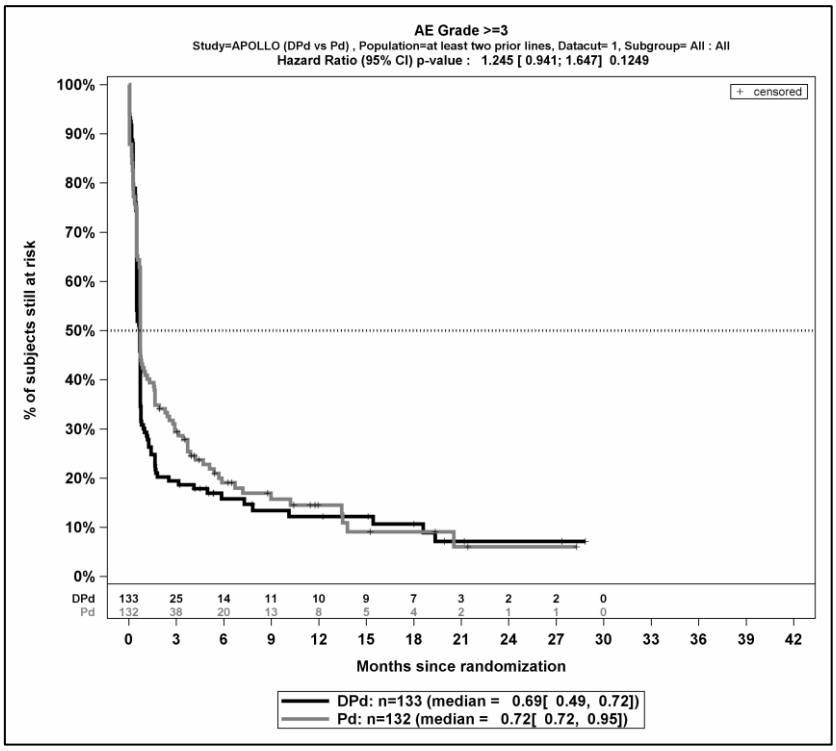
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,11; 3,97]; p=0,6528).

Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-35 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten der Verträglichkeit des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population.



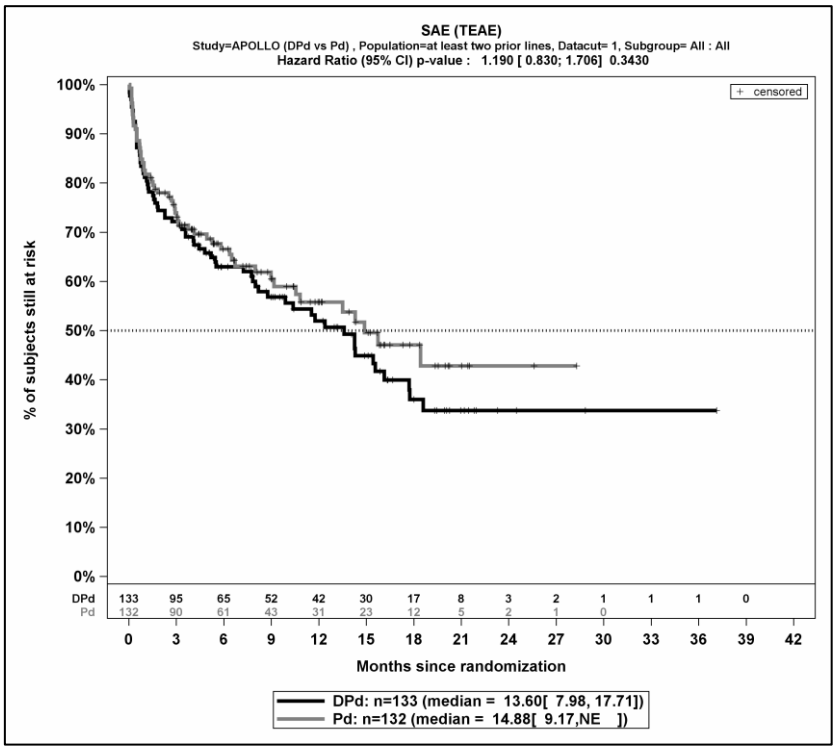
Quelle: (67)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



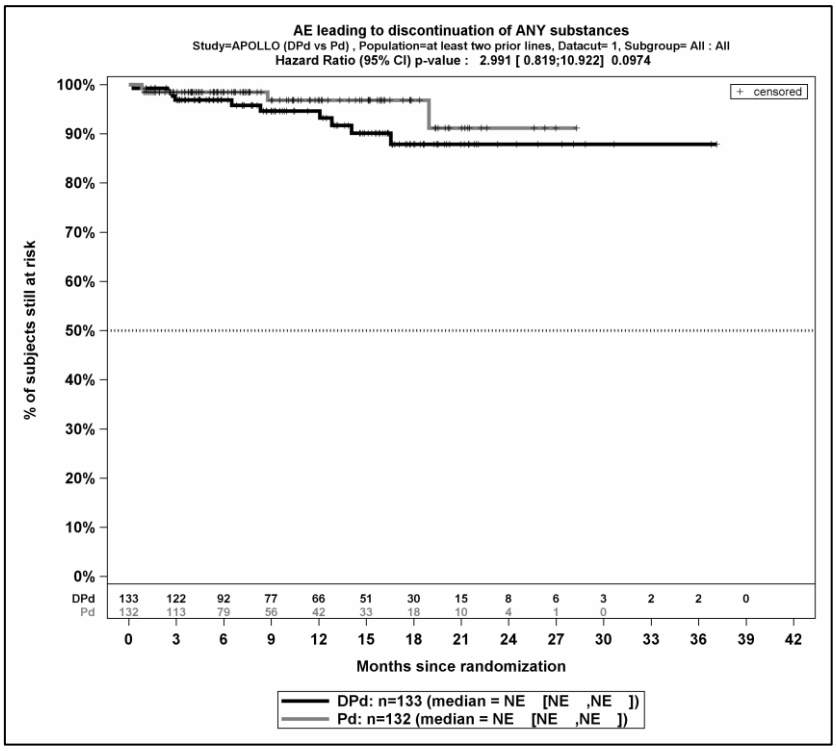
Quelle: (67)

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



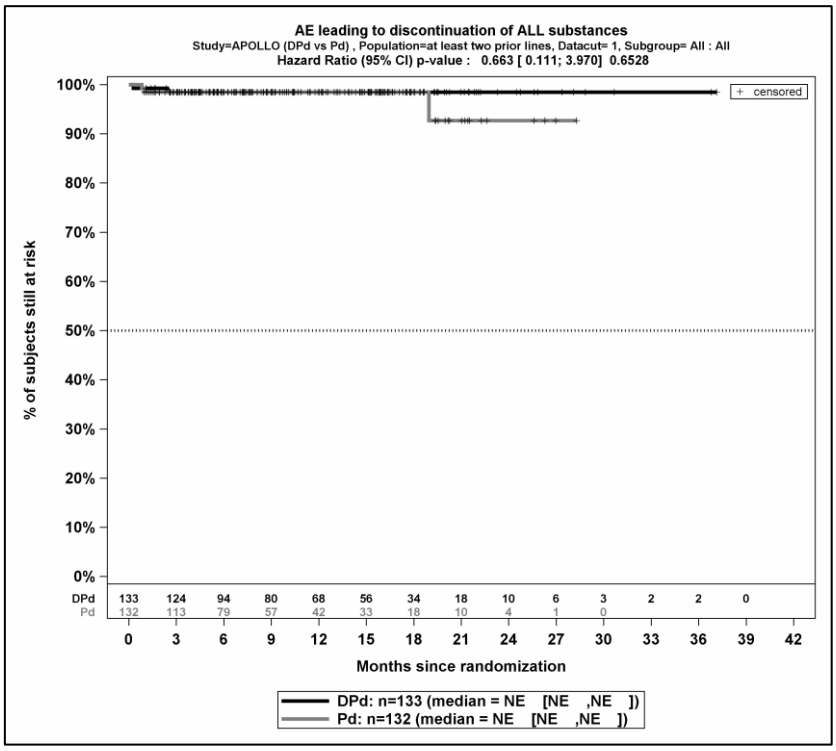
Quelle: (67)

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 145 Ereignisse (97,3 %) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (97,3 %). 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 0,26 Monate im Behandlungsarm und 0,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,90; 1,44]; p=0,2937).

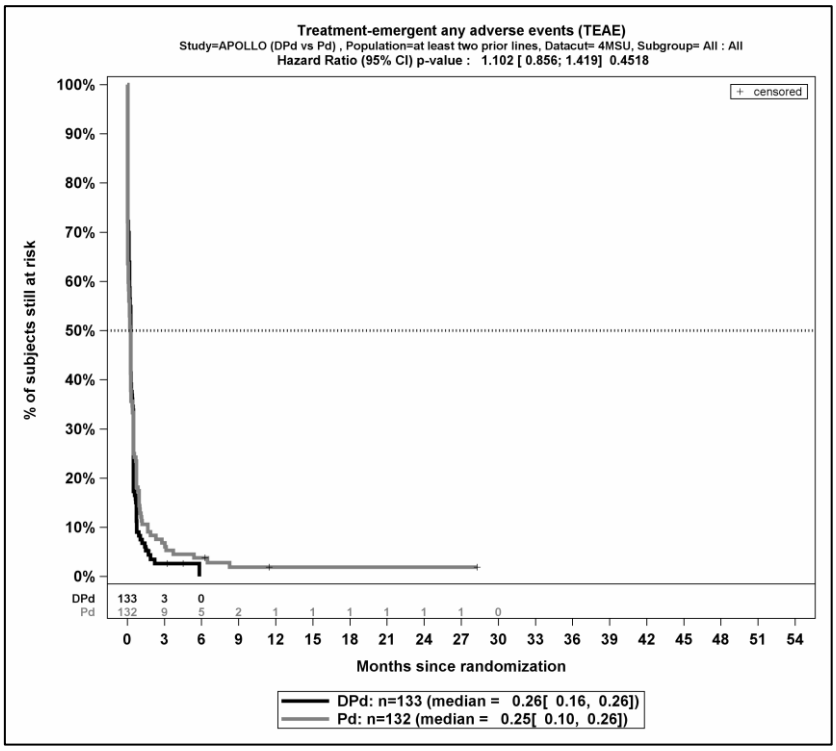
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE Grad >=3)* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (88,0 %) und im Kontrollarm 113 Ereignisse (85,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,69 Monate im Behandlungsarm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,93; 1,57]; p=0,1590).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (51,9 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (41,7 %). 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 13,60 Monate im Behandlungsarm und 14,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,84; 1,72]; p=0,3202).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (8,3 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (3,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [0,62; 5,27]; p=0,2738).

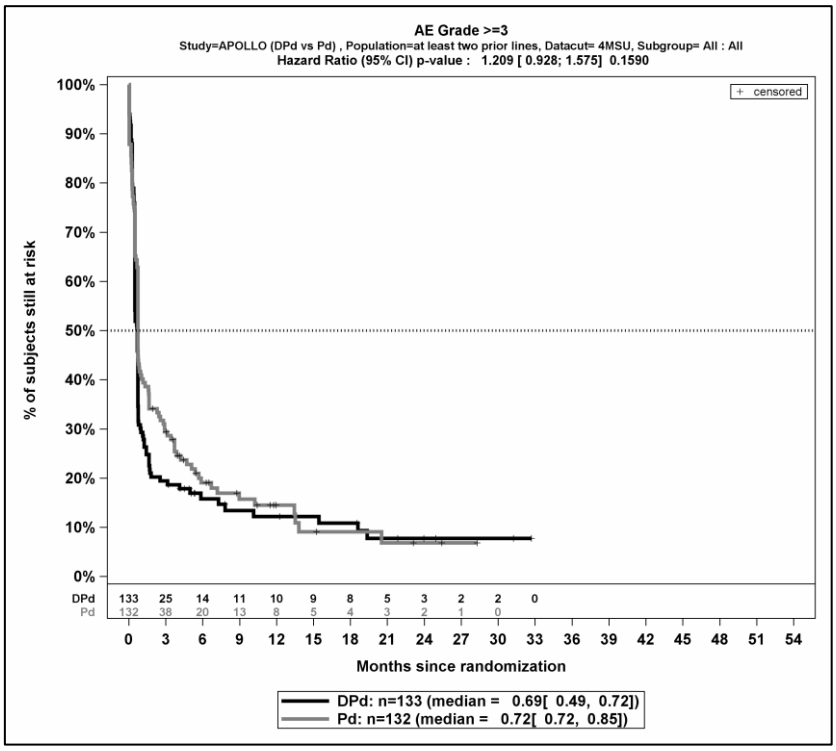
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten 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=0,34 [0,06; 2,02]; p=0,2378).

Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-40 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten der Verträglichkeit des 2. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population.



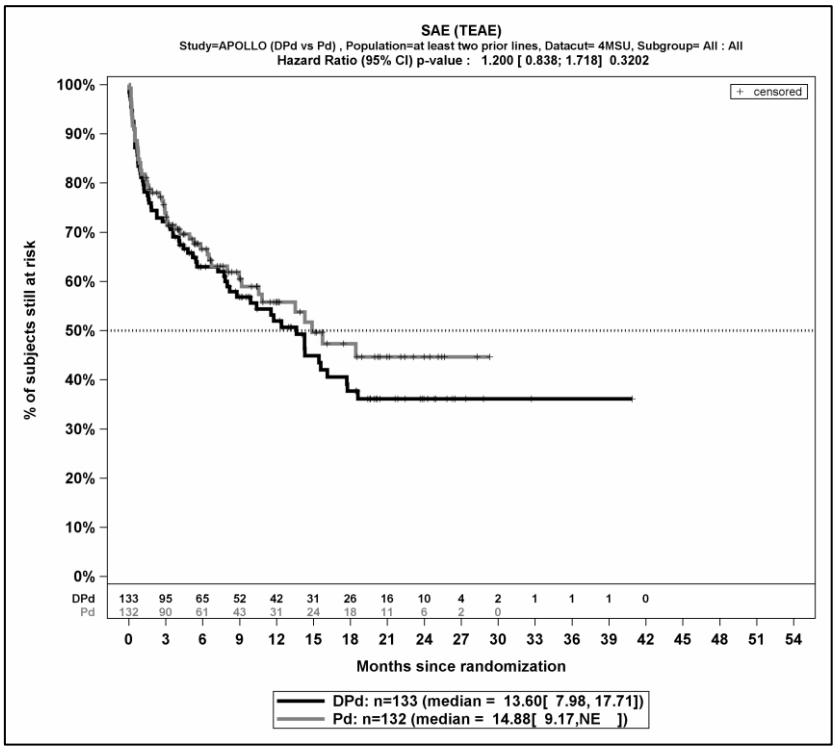
Quelle: (67)

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



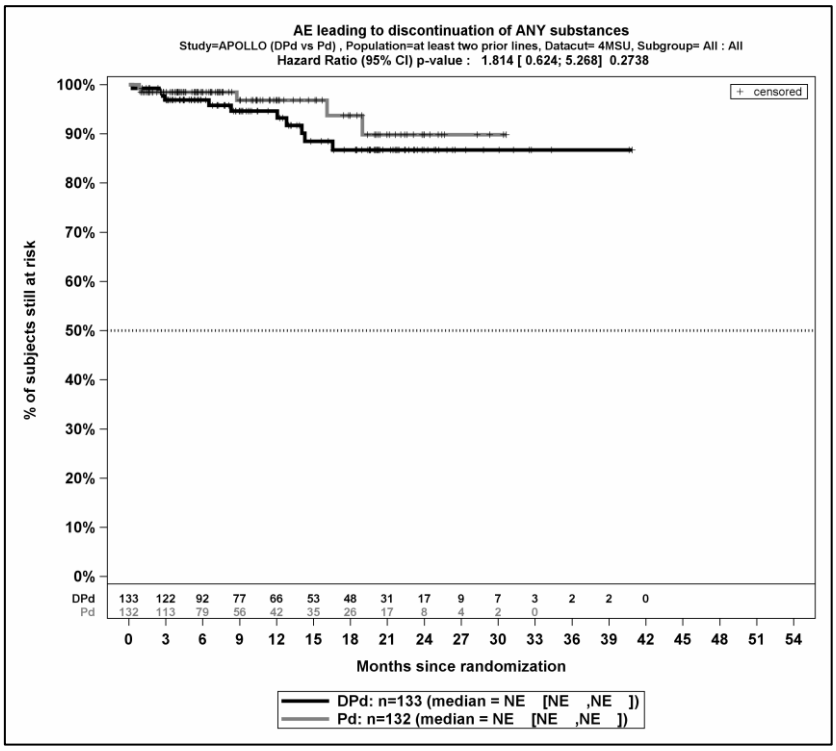
Quelle: (67)

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



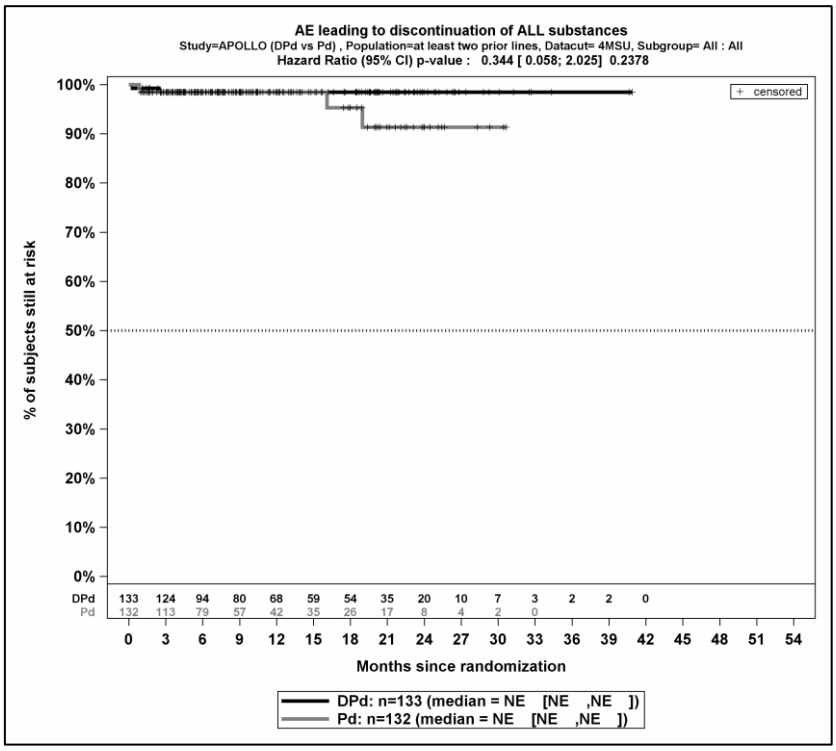
Quelle: (67)

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Gesamtrate, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.1.12.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

4.3.1.3.1.12.2.1 Jegliche UE

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Gesamtrate	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	129/132 (97,7%)	0,25 [0,13; 0,26]	0,97 [0,19; 5,00] p=0,9703	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9701	-0,10% [-3,60%; 3,50%] p=0,9701	1,13 [0,85; 1,51] p=0,3929
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	117/133 (88,0%)	0,53 [0,49; 0,72]	109/132 (82,6%)	0,72 [0,49; 0,72]	1,52 [0,76; 3,02] p=0,2309	1,06 [0,96; 1,18] p=0,2328	5,30% [-3,30%; 13,80%] p=0,2289	1,27 [0,96; 1,70] p=0,0962
Neutropenie	93/133 (69,9%)	0,79 [0,72; 1,64]	78/132 (59,1%)	2,00 [0,72; 5,88]	1,59 [0,95; 2,65] p=0,0787	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0793	10,30% [-1,00%; 21,70%] p=0,0751	1,41 [1,02; 1,96] p=0,0379
Anämie	49/133 (36,8%)	NA [19,35; NA]	59/132 (44,7%)	10,58 [6,50; NA]	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1538	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1536	-8,50% [-20,00%; 3,00%] p=0,1494	0,71 [0,48; 1,05] p=0,0843
Thrombozytopenie	42/133 (31,6%)	NA [NA; NA]	48/132 (36,4%)	NA [17,48; NA]	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3657	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3662	-5,20% [-16,60%; 6,10%] p=0,3655	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3254

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Leukopenie	32/133 (24,1%)	NA [NA; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,07; 3,81] p=0,0287	1,78 [1,05; 3,03] p=0,0320	10,60% [1,20%; 20,10%] p=0,0266	1,86 [1,04; 3,34] p=0,0371
Lymphopenie	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,96; 4,78] p=0,0590	1,97 [0,96; 4,06] p=0,0651	7,40% [-0,20%; 15,00%] p=0,0562	2,08 [0,96; 4,49] p=0,0616
Febrile Neutropenie	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,25; 15,14] p=0,0099	4,21 [1,24; 14,28] p=0,0209	7,60% [1,80%; 13,40%] p=0,0105	4,15 [1,18; 14,58] p=0,0266
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	77/132 (58,3%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,83 [1,09; 3,07] p=0,0211	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0219	13,60% [2,20%; 25,00%] p=0,0191	1,45 [1,07; 1,97] p=0,0171
Infektion der oberen Atemwege	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	23/132 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,79; 2,61] p=0,2397	1,34 [0,82; 2,18] p=0,2460	5,80% [-3,90%; 15,60%] p=0,2396	1,25 [0,73; 2,17] p=0,4157
Pneumonie	29/133 (21,8%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,99; 3,69] p=0,0493	1,70 [0,99; 2,93] p=0,0546	9,10% [0,00%; 18,20%] p=0,0492	1,63 [0,89; 2,97] p=0,1137
Infektion der unteren Atemwege	26/133 (19,5%)	NA [NA; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,68; 2,42] p=0,4529	1,22 [0,73; 2,05] p=0,4521	3,50% [-5,60%; 12,70%] p=0,4507	1,15 [0,64; 2,07] p=0,6380
Bronchitis	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,46; 1,92] p=0,8641	0,95 [0,51; 1,75] p=0,8631	-0,70% [-8,90%; 7,40%] p=0,8632	0,85 [0,44; 1,66] p=0,6379

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Nasopharyngitis	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,61; 4,49] p=0,3236	1,57 [0,64; 3,88] p=0,3257	3,00% [-2,90%; 9,00%] p=0,3190	1,42 [0,55; 3,68] p=0,4687
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	87/133 (65,4%)	4,17 [2,76; 6,11]	71/132 (53,8%)	7,82 [2,56; 12,68]	1,62 [0,99; 2,67] p=0,0583	1,21 [0,99; 1,48] p=0,0577	11,50% [-0,20%; 23,30%] p=0,0543	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4890
Ermüdung	34/133 (25,6%)	NA [NA; NA]	32/132 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,63; 1,91] p=0,7517	1,07 [0,71; 1,62] p=0,7500	1,70% [-8,80%; 12,20%] p=0,7504	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8705
Asthenie	29/133 (21,8%)	NA [NA; NA]	22/132 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,73; 2,57] p=0,3299	1,28 [0,78; 2,09] p=0,3304	4,60% [-4,70%; 13,90%] p=0,3281	1,17 [0,67; 2,06] p=0,5809
Fieber	23/133 (17,3%)	NA [25,43; NA]	20/132 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,57; 2,15] p=0,7575	1,09 [0,62; 1,91] p=0,7573	1,40% [-7,40%; 10,20%] p=0,7568	0,87 [0,46; 1,62] p=0,6547
Ödem peripher	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,02; 4,74] p=0,0398	2,01 [1,02; 3,97] p=0,0448	8,40% [0,50%; 16,40%] p=0,0379	1,99 [0,96; 4,12] p=0,0624
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	61/133 (45,9%)	15,41 [8,38; 26,58]	47/132 (35,6%)	NA [8,84; NA]	1,53 [0,92; 2,52] p=0,0984	1,28 [0,95; 1,71] p=0,1008	9,80% [-1,80%; 21,50%] p=0,0964	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4407

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Diarrhoe	30/133 (22,6%)	NA [26,58; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,98; 3,57] p=0,0541	1,67 [0,98; 2,83] p=0,0585	9,10% [-0,10%; 18,30%] p=0,0528	1,42 [0,78; 2,57] p=0,2477
Obstipation	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,52; 1,94] p=0,9979	1,00 [0,58; 1,74] p=0,9979	0,00% [-8,80%; 8,80%] p=0,9979	0,96 [0,52; 1,76] p=0,8959
Übelkeit	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,40; 2,50] p=0,9911	1,00 [0,43; 2,34] p=0,9910	0,00% [-6,40%; 6,40%] p=0,9910	0,84 [0,34; 2,04] p=0,6930
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	58/133 (43,6%)	14,85 [6,96; NA]	57/132 (43,2%)	12,09 [8,08; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9080	1,02 [0,78; 1,33] p=0,9075	0,70% [-11,10%; 12,50%] p=0,9075	0,92 [0,63; 1,32] p=0,6372
Rückenschmerzen	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,43; 2,23] p=0,9509	0,98 [0,48; 2,01] p=0,9504	-0,20% [-7,30%; 6,80%] p=0,9503	0,93 [0,43; 2,03] p=0,8611
Knochenschmerzen	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	16/132 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,37; 1,73] p=0,5678	0,82 [0,41; 1,63] p=0,5678	-2,20% [-9,70%; 5,30%] p=0,5666	0,71 [0,34; 1,50] p=0,3722
Muskelspasmen	12/133 (9,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,68; 4,76] p=0,2369	1,70 [0,70; 4,13] p=0,2420	3,70% [-2,40%; 9,90%] p=0,2346	1,56 [0,61; 3,97] p=0,3503
Schmerz in einer Extremität	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,30; 2,06] p=0,6241	0,80 [0,32; 1,98] p=0,6247	-1,50% [-7,60%; 4,60%] p=0,6230	0,48 [0,17; 1,34] p=0,1630

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	40/133 (30,1%)	NA [17,28; NA]	31/132 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,82; 2,46] p=0,2125	1,29 [0,86; 1,94] p=0,2143	6,80% [-3,80%; 17,50%] p=0,2092	1,14 [0,71; 1,83] p=0,5968
Tremor	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,56; 3,14] p=0,5112	1,30 [0,58; 2,91] p=0,5151	2,30% [-4,50%; 9,10%] p=0,5114	1,23 [0,54; 2,83] p=0,6246
Periphere sensorische Neuropathie	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,50; 3,10] p=0,6364	1,23 [0,52; 2,88] p=0,6381	1,50% [-4,90%; 8,00%] p=0,6370	1,10 [0,46; 2,67] p=0,8275
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	40/133 (30,1%)	NA [NA; NA]	37/132 (28,0%)	NA [17,08; NA]	1,11 [0,66; 1,89] p=0,6906	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6901	2,20% [-8,70%; 13,20%] p=0,6896	0,94 [0,60; 1,49] p=0,7993
Hyperglykämie	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	16/132 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,40; 1,83] p=0,6843	0,87 [0,44; 1,71] p=0,6837	-1,60% [-9,20%; 6,00%] p=0,6825	0,80 [0,39; 1,66] p=0,5535
Hypokaliämie	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,54; 3,96] p=0,4478	1,43 [0,56; 3,62] p=0,4535	2,30% [-3,60%; 8,20%] p=0,4511	1,20 [0,45; 3,21] p=0,7101
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	41/133 (30,8%)	NA [24,38; NA]	33/132 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,76; 2,24] p=0,3397	1,21 [0,82; 1,79] p=0,3377	5,30% [-5,50%; 16,10%] p=0,3353	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5507

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Husten	15/133 (11,3%)	NA [24,38; NA]	8/132 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,81; 4,86] p=0,1303	1,88 [0,82; 4,32] p=0,1371	5,30% [-1,50%; 12,10%] p=0,1259	1,64 [0,69; 3,91] p=0,2682
Dyspnoe	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,52; 2,79] p=0,6590	1,19 [0,55; 2,57] p=0,6595	1,60% [-5,40%; 8,50%] p=0,6590	1,12 [0,50; 2,50] p=0,7848
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	26/132 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,51; 1,79] p=0,8761	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8753	-0,70% [-10,00%; 8,50%] p=0,8754	0,92 [0,53; 1,59] p=0,7546
Schlaflosigkeit	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,26; 1,35] p=0,2097	0,65 [0,32; 1,29] p=0,2131	-4,60% [-11,70%; 2,50%] p=0,2075	0,57 [0,26; 1,23] p=0,1498
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	29/133 (21,8%)	NA [NA; NA]	27/132 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,60; 1,99] p=0,7759	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7742	1,40% [-8,30%; 11,10%] p=0,7739	0,96 [0,56; 1,63] p=0,8684
Ausschlag	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	8/132 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,49; 3,23] p=0,6294	1,24 [0,50; 3,07] p=0,6359	1,50% [-4,70%; 7,70%] p=0,6364	1,14 [0,45; 2,89] p=0,7898
Untersuchungen								
Gesamte SOC	26/133 (19,5%)	NA [NA; NA]	29/132 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,47; 1,56] p=0,6119	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6104	-2,50% [-12,20%; 7,20%] p=0,6109	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4673

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,20; 1,32] p=0,1569	0,54 [0,22; 1,29] p=0,1653	-4,60% [-11,00%; 1,80%] p=0,1582	0,49 [0,19; 1,25] p=0,1346
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	15/132 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,67; 2,81] p=0,3857	1,32 [0,70; 2,48] p=0,3872	3,60% [-4,60%; 11,80%] p=0,3837	1,11 [0,56; 2,20] p=0,7706
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	17/133 (12,8%)	NA [24,64; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,62; 2,86] p=0,4593	1,30 [0,65; 2,58] p=0,4613	2,90% [-4,80%; 10,60%] p=0,4580	1,10 [0,53; 2,29] p=0,8004
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,52; 2,77] p=0,6753	1,18 [0,54; 2,56] p=0,6749	1,50% [-5,50%; 8,50%] p=0,6735	0,95 [0,42; 2,14] p=0,8970
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,68; 5,21] p=0,2184	1,83 [0,69; 4,86] p=0,2259	3,80% [-2,20%; 9,70%] p=0,2151	1,59 [0,58; 4,34] p=0,3654
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Gesamtrate	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	129/132 (97,7%)	0,25 [0,10; 0,26]	0,97 [0,19; 5,00] p=0,9703	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9701	-0,10% [-3,60%; 3,50%] p=0,9701	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4518

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	117/133 (88,0%)	0,53 [0,49; 0,72]	109/132 (82,6%)	0,72 [0,49; 0,72]	1,52 [0,76; 3,02] p=0,2309	1,06 [0,96; 1,18] p=0,2328	5,30% [-3,30%; 13,80%] p=0,2289	1,22 [0,94; 1,60] p=0,1384
Neutropenie	93/133 (69,9%)	0,79 [0,72; 1,64]	78/132 (59,1%)	2,00 [0,72; 5,88]	1,59 [0,95; 2,65] p=0,0787	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0793	10,30% [-1,00%; 21,70%] p=0,0751	1,34 [0,99; 1,82] p=0,0553
Anämie	50/133 (37,6%)	NA [19,09; NA]	59/132 (44,7%)	10,58 [6,50; NA]	0,71 [0,43; 1,18] p=0,1938	0,83 [0,62; 1,10] p=0,1931	-7,70% [-19,20%; 3,80%] p=0,1894	0,71 [0,49; 1,05] p=0,0863
Thrombozytopenie	43/133 (32,3%)	NA [NA; NA]	49/132 (37,1%)	22,83 [20,53; NA]	0,79 [0,48; 1,32] p=0,3690	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3695	-5,20% [-16,70%; 6,20%] p=0,3690	0,81 [0,53; 1,22] p=0,3087
Leukopenie	32/133 (24,1%)	NA [NA; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,07; 3,81] p=0,0287	1,78 [1,05; 3,03] p=0,0320	10,60% [1,20%; 20,10%] p=0,0266	1,84 [1,03; 3,29] p=0,0389
Lymphopenie	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,96; 4,78] p=0,0590	1,97 [0,96; 4,06] p=0,0651	7,40% [-0,20%; 15,00%] p=0,0562	2,04 [0,96; 4,37] p=0,0652
Febrile Neutropenie	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	3,30 [1,07; 10,10] p=0,0244	3,18 [1,07; 9,43] p=0,0371	6,80% [0,80%; 12,80%] p=0,0258	3,05 [0,99; 9,38] p=0,0516

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	80/132 (60,6%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,67 [0,99; 2,80] p=0,0525	1,19 [1,00; 1,41] p=0,0533	11,30% [0,00%; 22,60%] p=0,0498	1,38 [1,02; 1,87] p=0,0355
Infektion der oberen Atemwege	32/133 (24,1%)	NA [29,18; NA]	23/132 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,82; 2,72] p=0,1869	1,38 [0,85; 2,24] p=0,1939	6,60% [-3,20%; 16,40%] p=0,1869	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3623
Pneumonie	29/133 (21,8%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,99; 3,69] p=0,0493	1,70 [0,99; 2,93] p=0,0546	9,10% [0,00%; 18,20%] p=0,0492	1,66 [0,91; 3,02] p=0,1000
Infektion der unteren Atemwege	26/133 (19,5%)	NA [NA; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,68; 2,42] p=0,4529	1,22 [0,73; 2,05] p=0,4521	3,50% [-5,60%; 12,70%] p=0,4507	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6736
Bronchitis	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,46; 1,92] p=0,8641	0,95 [0,51; 1,75] p=0,8631	-0,70% [-8,90%; 7,40%] p=0,8632	0,87 [0,45; 1,69] p=0,6719
Nasopharyngitis	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,61; 4,49] p=0,3236	1,57 [0,64; 3,88] p=0,3257	3,00% [-2,90%; 9,00%] p=0,3190	1,42 [0,55; 3,68] p=0,4693
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	88/133 (66,2%)	4,17 [2,76; 6,11]	72/132 (54,5%)	7,82 [2,56; 12,68]	1,62 [0,99; 2,67] p=0,0581	1,21 [0,99; 1,48] p=0,0574	11,50% [-0,20%; 23,20%] p=0,0540	1,12 [0,81; 1,53] p=0,4915

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Ermüdung	37/133 (27,8%)	NA [23,06; NA]	32/132 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,71; 2,12] p=0,4671	1,16 [0,78; 1,75] p=0,4652	4,00% [-6,70%; 14,60%] p=0,4647	1,00 [0,62; 1,62] p=0,9987
Asthenie	29/133 (21,8%)	NA [NA; NA]	23/132 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,69; 2,42] p=0,4182	1,22 [0,75; 1,99] p=0,4172	3,90% [-5,50%; 13,20%] p=0,4158	1,13 [0,65; 1,97] p=0,6649
Fieber	23/133 (17,3%)	NA [NA; NA]	22/132 (16,7%)	NA [22,87; NA]	0,99 [0,52; 1,89] p=0,9766	0,99 [0,58; 1,71] p=0,9766	-0,10% [-9,10%; 8,90%] p=0,9765	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4387
Ödem peripher	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,95; 4,23] p=0,0645	1,84 [0,95; 3,56] p=0,0694	7,70% [-0,40%; 15,70%] p=0,0622	1,81 [0,89; 3,67] p=0,0993
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	61/133 (45,9%)	15,41 [8,38; 26,58]	48/132 (36,4%)	18,63 [8,84; NA]	1,48 [0,89; 2,44] p=0,1272	1,25 [0,94; 1,67] p=0,1290	9,10% [-2,50%; 20,70%] p=0,1248	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5410
Diarrhoe	30/133 (22,6%)	NA [26,58; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,93; 3,34] p=0,0793	1,58 [0,94; 2,65] p=0,0833	8,40% [-0,90%; 17,60%] p=0,0774	1,34 [0,75; 2,40] p=0,3286
Obstipation	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,52; 1,94] p=0,9979	1,00 [0,58; 1,74] p=0,9979	0,00% [-8,80%; 8,80%] p=0,9979	0,96 [0,52; 1,76] p=0,8962
Übelkeit	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,40; 2,50] p=0,9911	1,00 [0,43; 2,34] p=0,9910	0,00% [-6,40%; 6,40%] p=0,9910	0,84 [0,34; 2,05] p=0,7046

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	59/133 (44,4%)	14,85 [6,96; NA]	58/132 (43,9%)	12,09 [8,08; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9079	1,02 [0,78; 1,33] p=0,9074	0,70% [-11,10%; 12,50%] p=0,9073	0,91 [0,63; 1,31] p=0,6211
Rückenschmerzen	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,43; 2,23] p=0,9509	0,98 [0,48; 2,01] p=0,9504	-0,20% [-7,30%; 6,80%] p=0,9503	0,93 [0,43; 2,03] p=0,8612
Knochenschmerzen	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,34; 1,60] p=0,4504	0,77 [0,39; 1,52] p=0,4515	-2,90% [-10,60%; 4,70%] p=0,4490	0,68 [0,33; 1,41] p=0,3027
Muskelspasmen	12/133 (9,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,68; 4,76] p=0,2369	1,70 [0,70; 4,13] p=0,2420	3,70% [-2,40%; 9,90%] p=0,2346	1,56 [0,61; 3,96] p=0,3510
Schmerz in einer Extremität	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,28; 1,82] p=0,4738	0,72 [0,30; 1,76] p=0,4766	-2,30% [-8,60%; 4,00%] p=0,4732	0,49 [0,19; 1,28] p=0,1462
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	42/133 (31,6%)	25,99 [17,28; NA]	31/132 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,88; 2,63] p=0,1304	1,36 [0,91; 2,02] p=0,1327	8,30% [-2,40%; 19,10%] p=0,1270	1,19 [0,75; 1,91] p=0,4589
Tremor	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,52; 2,77] p=0,6643	1,19 [0,54; 2,59] p=0,6675	1,50% [-5,40%; 8,50%] p=0,6656	1,08 [0,48; 2,44] p=0,8511

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Periphere sensorische Neuropathie	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,50; 3,10] p=0,6364	1,23 [0,52; 2,88] p=0,6381	1,50% [-4,90%; 8,00%] p=0,6370	1,08 [0,45; 2,63] p=0,8579
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	42/133 (31,6%)	NA [NA; NA]	39/132 (29,5%)	22,87 [17,08; NA]	1,11 [0,66; 1,88] p=0,6972	1,07 [0,75; 1,54] p=0,6961	2,20% [-8,90%; 13,30%] p=0,6955	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6762
Hyperglykämie	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,41; 1,81] p=0,6924	0,88 [0,46; 1,68] p=0,6924	-1,60% [-9,40%; 6,20%] p=0,6912	0,79 [0,39; 1,58] p=0,5027
Hypokaliämie	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	8/132 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,49; 3,31] p=0,6238	1,25 [0,51; 3,06] p=0,6273	1,50% [-4,60%; 7,60%] p=0,6271	1,02 [0,40; 2,63] p=0,9607
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	42/133 (31,6%)	NA [23,92; NA]	33/132 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,79; 2,32] p=0,2780	1,24 [0,84; 1,83] p=0,2758	6,00% [-4,80%; 16,90%] p=0,2727	1,17 [0,74; 1,86] p=0,5034
Husten	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	8/132 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,81; 4,86] p=0,1303	1,88 [0,82; 4,32] p=0,1371	5,30% [-1,50%; 12,10%] p=0,1259	1,64 [0,69; 3,91] p=0,2682
Dyspnoe	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,52; 2,79] p=0,6590	1,19 [0,55; 2,57] p=0,6595	1,60% [-5,40%; 8,50%] p=0,6590	1,12 [0,50; 2,50] p=0,7848

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	26/132 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,51; 1,79] p=0,8761	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8753	-0,70% [-10,00%; 8,50%] p=0,8754	0,92 [0,53; 1,59] p=0,7582
Schlaflosigkeit	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,26; 1,35] p=0,2097	0,65 [0,32; 1,29] p=0,2131	-4,60% [-11,70%; 2,50%] p=0,2075	0,57 [0,27; 1,23] p=0,1538
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	29/133 (21,8%)	NA [NA; NA]	28/132 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,57; 1,89] p=0,8945	1,03 [0,66; 1,62] p=0,8936	0,70% [-9,10%; 10,40%] p=0,8935	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7435
Ausschlag	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	8/132 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,49; 3,23] p=0,6294	1,24 [0,50; 3,07] p=0,6359	1,50% [-4,70%; 7,70%] p=0,6364	1,14 [0,45; 2,90] p=0,7840
Untersuchungen								
Gesamte SOC	27/133 (20,3%)	NA [NA; NA]	29/132 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,49; 1,63] p=0,7248	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7232	-1,80% [-11,50%; 8,00%] p=0,7238	0,83 [0,49; 1,41] p=0,4905
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,20; 1,32] p=0,1569	0,54 [0,22; 1,29] p=0,1653	-4,60% [-11,00%; 1,80%] p=0,1582	0,50 [0,20; 1,25] p=0,1377

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	15/132 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,67; 2,81] p=0,3857	1,32 [0,70; 2,48] p=0,3872	3,60% [-4,60%; 11,80%] p=0,3837	1,10 [0,55; 2,18] p=0,7860
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,62; 2,86] p=0,4593	1,30 [0,65; 2,58] p=0,4613	2,90% [-4,80%; 10,60%] p=0,4580	1,09 [0,52; 2,28] p=0,8147
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,57; 2,84] p=0,5500	1,25 [0,60; 2,58] p=0,5492	2,20% [-5,10%; 9,60%] p=0,5469	0,97 [0,45; 2,09] p=0,9323
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	12/133 (9,0%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,76; 5,64] p=0,1503	2,00 [0,76; 5,22] p=0,1594	4,50% [-1,60%; 10,60%] p=0,1470	1,71 [0,64; 4,60] p=0,2869

Jegliche UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (67).

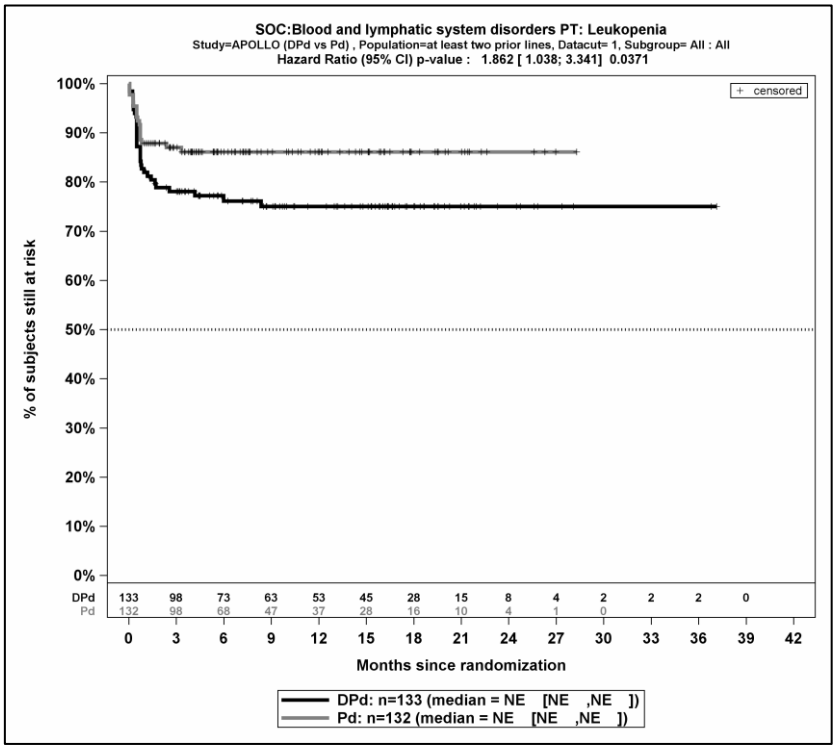
Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Leukopenie* (OR=2,02 [1,07; 3,81]; p=0,0287, RR=1,78 [1,05; 3,03]; p=0,0320), *Febrile Neutropenie* (OR=4,35 [1,25; 15,14]; p=0,0099, RR=4,21 [1,24; 14,28]; p=0,0209). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Leukopenie* (HR=1,86 [1,04; 3,34]; p=0,0371), *Febrile Neutropenie* (HR=4,15 [1,18; 14,58]; p=0,0266), *Neutropenie* (HR=1,41 [1,02; 1,96]; p=0,0379).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,83 [1,09; 3,07]; p=0,0211, RR=1,23 [1,03; 1,47]; p=0,0219), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,45 [1,07; 1,97]; p=0,0171). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,91 [0,99; 3,69]; p=0,0493, RR=1,70 [0,99; 2,93]; p=0,0546).

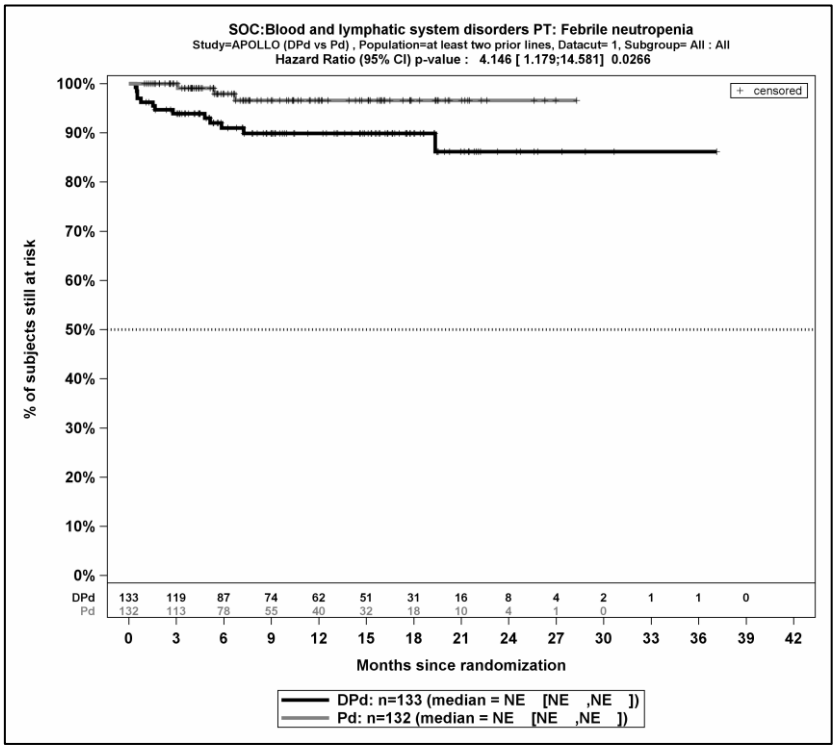
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ödem peripher* (OR=2,20 [1,02; 4,74]; p=0,0398, RR=2,01 [1,02; 3,97]; p=0,0448).

Abbildung 4-41 bis Abbildung 4-44 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für die signifikanten SOC und PT für den Endpunkt *Jegliche UE* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population. Die Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven aller nicht signifikanten SOC und PT für den Endpunkt Jegliche UE des 1. Datenschnittes befinden sich in Anhang 4-H.



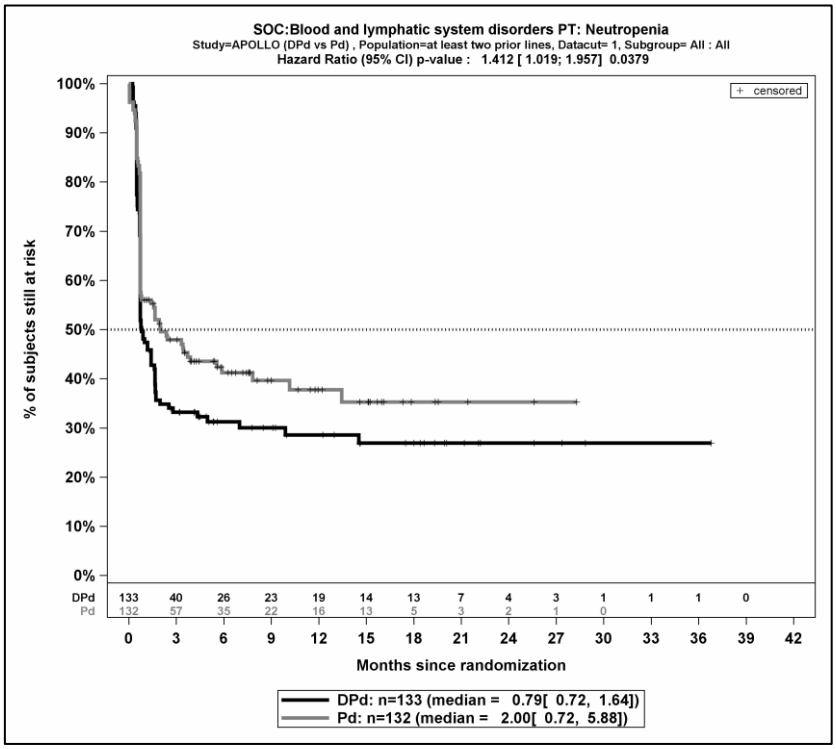
Quelle: (67)

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



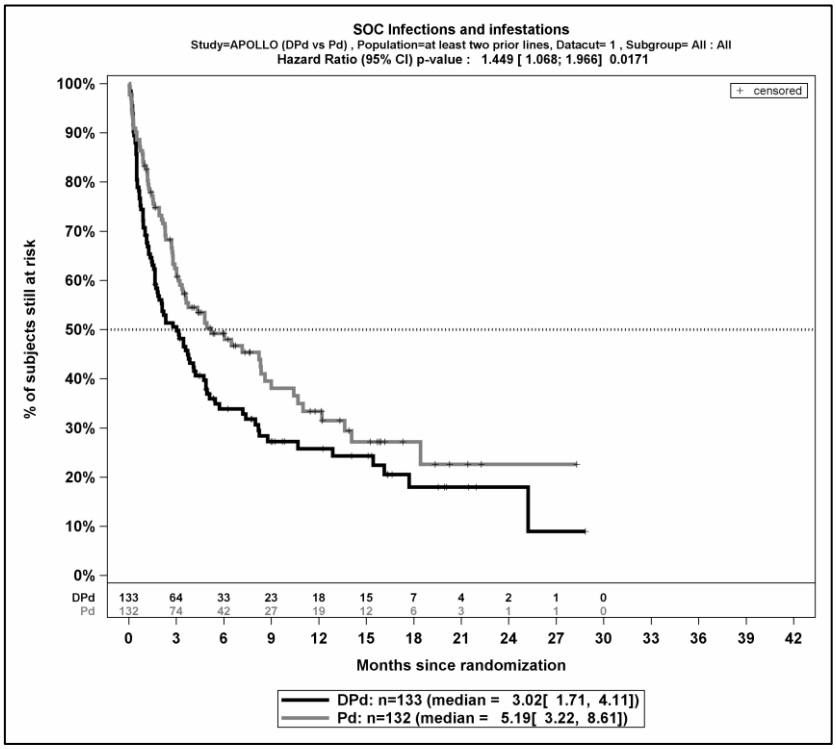
Quelle: (67)

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Febrile Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



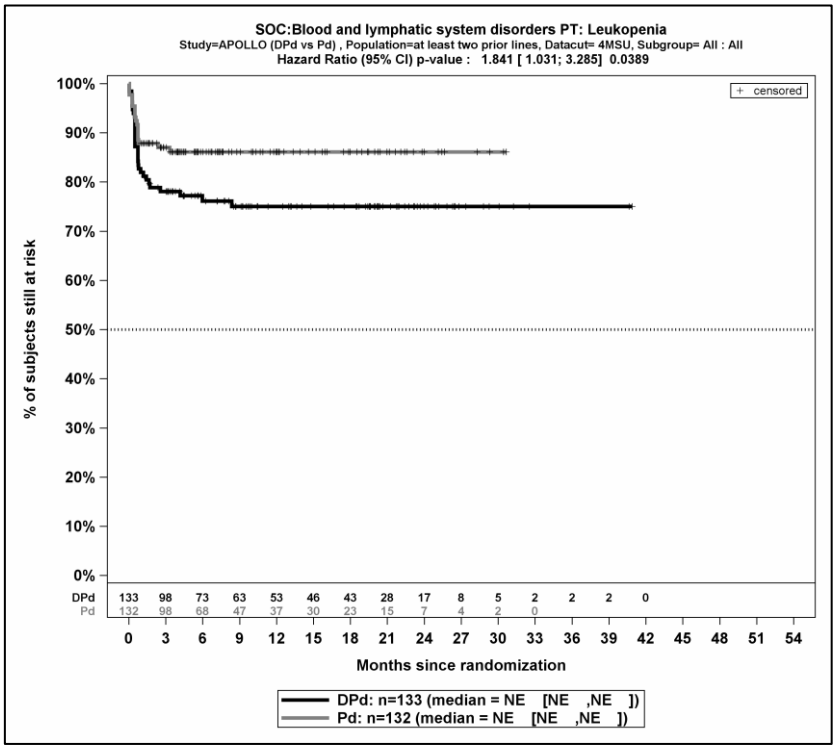
Quelle: (67)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Leukopenie* (OR=2,02 [1,07; 3,81]; p=0,0287, RR=1,78 [1,05; 3,03]; p=0,0320), *Febrile Neutropenie* (OR=3,30 [1,07; 10,10]; p=0,0244, RR=3,18 [1,07; 9,43]; p=0,0371). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Leukopenie* (HR=1,84 [1,03; 3,29]; p=0,0389).

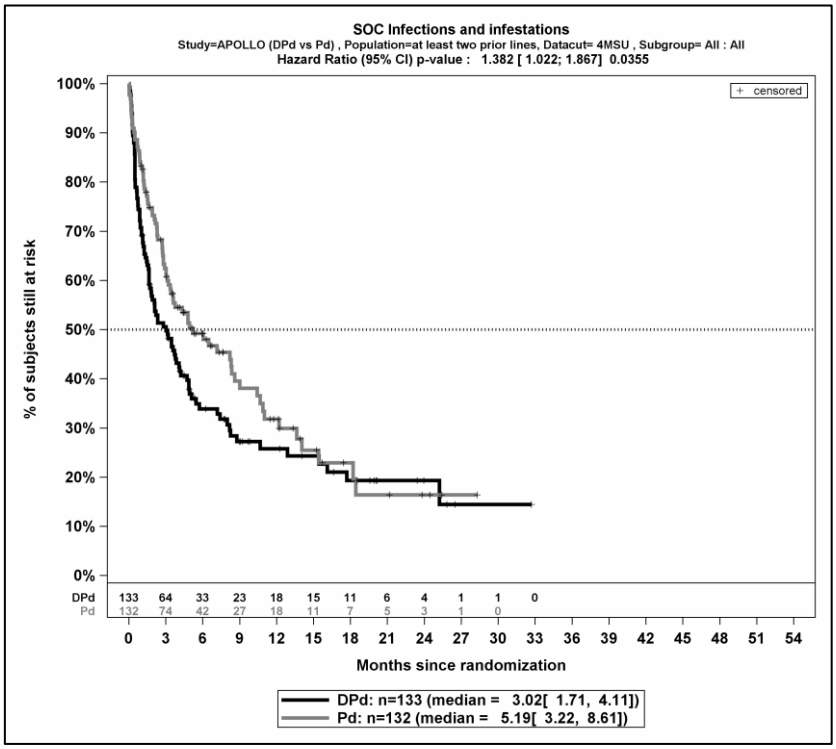
Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR=1,38 [1,02; 1,87]; p=0,0355). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,91 [0,99; 3,69]; p=0,0493, RR=1,70 [0,99; 2,93]; p=0,0546).

Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für die signifikanten SOC und PT für den Endpunkt *Jegliche UE* des 2. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population. Die Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven aller nicht signifikanten SOC und PT für den Endpunkt Jegliche UE des 2. Datenschnittes befinden sich in Anhang 4-H.



Quelle: (67)

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.1.12.2.2 Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3),* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Gesamtrate	117/133 (88,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	113/132 (85,6%)	0,72 [0,72; 0,95]	1,22 [0,59; 2,49] p=0,5974	1,03 [0,93; 1,13] p=0,5942	2,20% [-5,90%; 10,30%] p=0,5947	1,25 [0,94; 1,65] p=0,1249
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	99/133 (74,4%)	0,72 [0,69; 0,76]	92/132 (69,7%)	1,58 [0,72; 3,45]	1,25 [0,73; 2,14] p=0,4204	1,06 [0,92; 1,24] p=0,4193	4,50% [-6,40%; 15,30%] p=0,4175	1,26 [0,93; 1,70] p=0,1411
Neutropenie	89/133 (66,9%)	1,18 [0,72; 1,68]	74/132 (56,1%)	3,71 [1,58; 13,44]	1,56 [0,94; 2,58] p=0,0834	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0834	10,40% [-1,20%; 22,00%] p=0,0794	1,40 [1,01; 1,95] p=0,0453
Thrombozytopenie	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	26/132 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,47; 1,61] p=0,6465	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6458	-2,20% [-11,60%; 7,20%] p=0,6464	0,86 [0,49; 1,53] p=0,6170
Anämie	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	31/132 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,35; 1,19] p=0,1601	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1626	-6,90% [-16,40%; 2,70%] p=0,1576	0,62 [0,35; 1,08] p=0,0892

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Leukopenie	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,31; 8,05] p=0,0085	2,84 [1,25; 6,46] p=0,0127	9,80% [2,60%; 16,90%] p=0,0073	2,99 [1,26; 7,09] p=0,0129
Lymphopenie	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,26 [1,79; 21,90] p=0,0013	5,65 [1,69; 18,91] p=0,0050	10,60% [4,30%; 16,80%] p=0,0009	5,86 [1,71; 20,07] p=0,0049
Febrile Neutropenie	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,25; 15,14] p=0,0099	4,21 [1,24; 14,28] p=0,0209	7,60% [1,80%; 13,40%] p=0,0105	4,15 [1,18; 14,58] p=0,0266
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	40/133 (30,1%)	29,08 [29,08; NA]	33/132 (25,0%)	NA [18,43; NA]	1,31 [0,76; 2,26] p=0,3341	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3358	5,20% [-5,40%; 15,90%] p=0,3349	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5995
Pneumonie	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,07; 5,73] p=0,0277	2,21 [1,06; 4,60] p=0,0341	8,40% [0,90%; 15,80%] p=0,0276	2,17 [0,98; 4,78] p=0,0554
Infektion der unteren Atemwege	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,53; 2,51] p=0,7150	1,14 [0,56; 2,30] p=0,7156	1,40% [-6,10%; 8,90%] p=0,7167	1,02 [0,48; 2,17] p=0,9537
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,73; 3,56] p=0,2305	1,55 [0,75; 3,18] p=0,2361	4,60% [-2,90%; 12,10%] p=0,2312	1,39 [0,65; 3,00] p=0,3950

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Ermüdung	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,68; 5,07] p=0,2182	1,81 [0,69; 4,76] p=0,2281	3,80% [-2,30%; 9,80%] p=0,2211	1,52 [0,56; 4,16] p=0,4109
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,93; 4,96] p=0,0722	1,99 [0,93; 4,29] p=0,0783	6,80% [-0,50%; 14,00%] p=0,0684	1,74 [0,77; 3,94] p=0,1842
Hyperglykämie	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,38; 3,59] p=0,7890	1,16 [0,40; 3,37] p=0,7883	0,70% [-4,50%; 5,90%] p=0,7874	1,12 [0,37; 3,36] p=0,8404
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,46; 3,98] p=0,5872	1,33 [0,47; 3,74] p=0,5889	1,50% [-3,90%; 6,90%] p=0,5872	1,15 [0,40; 3,32] p=0,8030
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,48; 3,59] p=0,5988	1,29 [0,49; 3,42] p=0,6036	1,50% [-4,30%; 7,30%] p=0,6015	1,16 [0,43; 3,13] p=0,7723
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,47; 3,71] p=0,6087	1,28 [0,50; 3,27] p=0,6088	1,50% [-4,20%; 7,10%] p=0,6072	1,26 [0,47; 3,40] p=0,6427

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Schlaflosigkeit	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,51; 6,66] p=0,3483	1,74 [0,54; 5,63] p=0,3538	2,30% [-2,40%; 6,90%] p=0,3458	1,75 [0,51; 5,96] p=0,3744
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,45; 3,91] p=0,5988	1,32 [0,47; 3,68] p=0,5988	1,50% [-4,00%; 6,90%] p=0,5992	1,28 [0,44; 3,69] p=0,6512
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,52; 5,20] p=0,4036	1,59 [0,54; 4,71] p=0,4044	2,20% [-2,90%; 7,40%] p=0,3978	1,22 [0,38; 3,94] p=0,7347
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Gesamtrate	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	129/132 (97,7%)	0,25 [0,10; 0,26]	0,97 [0,19; 5,00] p=0,9703	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9701	-0,10% [-3,60%; 3,50%] p=0,9701	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4518
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	99/133 (74,4%)	0,72 [0,69; 0,76]	92/132 (69,7%)	1,41 [0,72; 3,45]	1,25 [0,73; 2,14] p=0,4204	1,06 [0,92; 1,24] p=0,4193	4,50% [-6,40%; 15,30%] p=0,4175	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1618
Neutropenie	89/133 (66,9%)	1,18 [0,72; 1,68]	74/132 (56,1%)	3,71 [1,41; 13,44]	1,56 [0,94; 2,58] p=0,0834	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0834	10,40% [-1,20%; 22,00%] p=0,0794	1,35 [0,99; 1,84] p=0,0601

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Thrombozytopenie	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	27/132 (20,5%)	NA [22,87; NA]	0,82 [0,45; 1,53] p=0,5401	0,85 [0,52; 1,41] p=0,5397	-3,00% [-12,50%; 6,50%] p=0,5400	0,82 [0,47; 1,43] p=0,4788
Anämie	23/133 (17,3%)	NA [NA; NA]	31/132 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,37; 1,25] p=0,2134	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2158	-6,10% [-15,70%; 3,50%] p=0,2117	0,62 [0,36; 1,08] p=0,0923
Leukopenie	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,31; 8,05] p=0,0085	2,84 [1,25; 6,46] p=0,0127	9,80% [2,60%; 16,90%] p=0,0073	2,97 [1,26; 7,03] p=0,0132
Lymphopenie	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,26 [1,79; 21,90] p=0,0013	5,65 [1,69; 18,91] p=0,0050	10,60% [4,30%; 16,80%] p=0,0009	5,76 [1,69; 19,66] p=0,0052
Febrile Neutropenie	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	3,30 [1,07; 10,10] p=0,0244	3,18 [1,07; 9,43] p=0,0371	6,80% [0,80%; 12,80%] p=0,0258	3,05 [0,99; 9,38] p=0,0516
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	42/133 (31,6%)	29,08 [19,65; NA]	33/132 (25,0%)	NA [18,43; NA]	1,40 [0,82; 2,42] p=0,2192	1,27 [0,87; 1,86] p=0,2208	6,80% [-4,00%; 17,50%] p=0,2184	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4876
Pneumonie	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,13; 6,00] p=0,0185	2,32 [1,12; 4,81] p=0,0239	9,10% [1,60%; 16,70%] p=0,0181	2,24 [1,02; 4,92] p=0,0438
Infektion der unteren Atemwege	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,53; 2,51] p=0,7150	1,14 [0,56; 2,30] p=0,7156	1,40% [-6,10%; 8,90%] p=0,7167	0,99 [0,47; 2,10] p=0,9807

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,79; 3,76] p=0,1698	1,64 [0,80; 3,33] p=0,1760	5,30% [-2,30%; 12,90%] p=0,1697	1,45 [0,68; 3,10] p=0,3323
Ermüdung	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,83; 5,97] p=0,1013	2,14 [0,84; 5,44] p=0,1110	5,30% [-1,00%; 11,50%] p=0,1007	1,69 [0,63; 4,50] p=0,2957
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,93; 4,96] p=0,0722	1,99 [0,93; 4,29] p=0,0783	6,80% [-0,50%; 14,00%] p=0,0684	1,73 [0,77; 3,91] p=0,1863
Hyperglykämie	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,38; 3,59] p=0,7890	1,16 [0,40; 3,37] p=0,7883	0,70% [-4,50%; 5,90%] p=0,7874	1,12 [0,38; 3,33] p=0,8414
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	6/132 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,46; 3,98] p=0,5872	1,33 [0,47; 3,74] p=0,5889	1,50% [-3,90%; 6,90%] p=0,5872	1,15 [0,40; 3,32] p=0,8030
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	8/132 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,43; 3,02] p=0,7918	1,13 [0,45; 2,89] p=0,7941	0,80% [-5,20%; 6,80%] p=0,7934	0,98 [0,38; 2,56] p=0,9741

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,47; 3,71] p=0,6087	1,28 [0,50; 3,27] p=0,6088	1,50% [-4,20%; 7,10%] p=0,6072	1,26 [0,47; 3,39] p=0,6430
Schlaflosigkeit	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,51; 6,66] p=0,3483	1,74 [0,54; 5,63] p=0,3538	2,30% [-2,40%; 6,90%] p=0,3458	1,75 [0,51; 5,96] p=0,3744
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,40; 3,19] p=0,8077	1,13 [0,42; 3,02] p=0,8072	0,70% [-4,90%; 6,30%] p=0,8080	1,04 [0,38; 2,90] p=0,9358
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,52; 5,20] p=0,4036	1,59 [0,54; 4,71] p=0,4044	2,20% [-2,90%; 7,40%] p=0,3978	1,22 [0,38; 3,94] p=0,7380

a: Safety Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

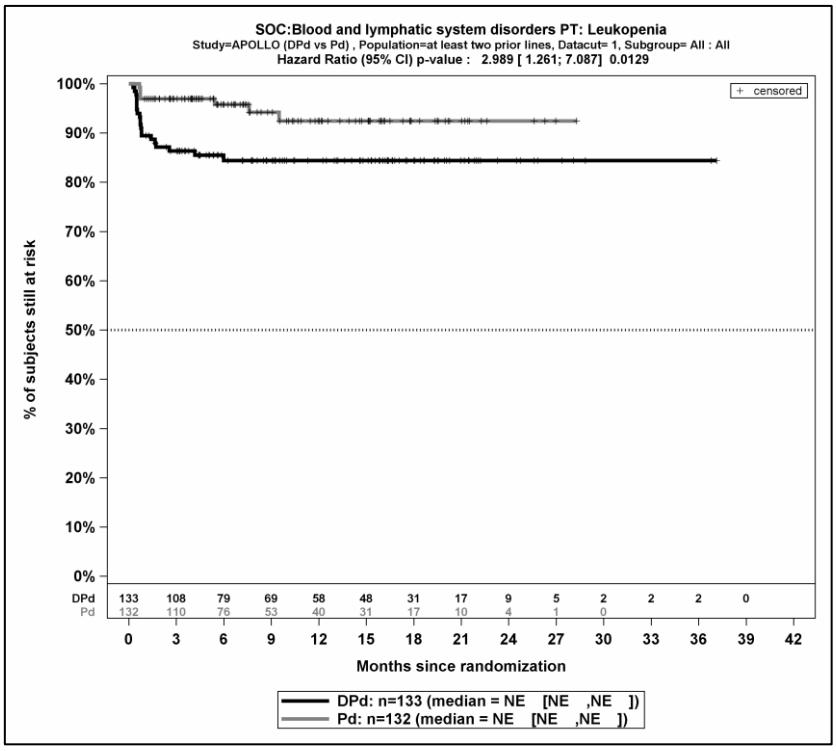
Quelle: (67).

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.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Leukopenie* (OR=3,25 [1,31; 8,05]; p=0,0085, RR=2,84 [1,25; 6,46]; p=0,0127), *Lymphopenie* (OR=6,26 [1,79; 21,90]; p=0,0013, RR=5,65 [1,69; 18,91]; p=0,0050), *Febrile Neutropenie* (OR=4,35 [1,25; 15,14]; p=0,0099, RR=4,21 [1,24; 14,28]; p=0,0209). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Leukopenie* (HR=2,99 [1,26; 7,09]; p=0,0129), *Lymphopenie* (HR=5,86 [1,71; 20,07]; p=0,0049), *Febrile Neutropenie* (HR=4,15 [1,18; 14,58]; p=0,0266), *Neutropenie* (HR=1,40 [1,01; 1,95]; p=0,0453).

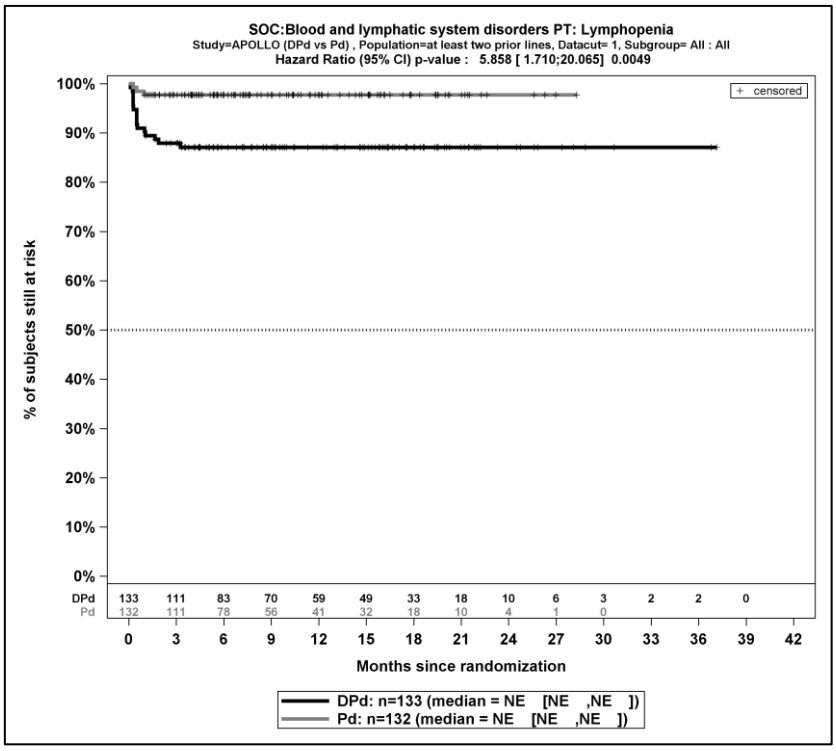
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,48 [1,07; 5,73]; p=0,0277, RR=2,21 [1,06; 4,60]; p=0,0341).

Abbildung 4-47 bis Abbildung 4-50 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für die signifikanten SOC und PT für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population. Die Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven aller nicht signifikanten SOC und PT für den Endpunkt Jegliche UE des 1. Datenschnittes befinden sich in Anhang 4-H.



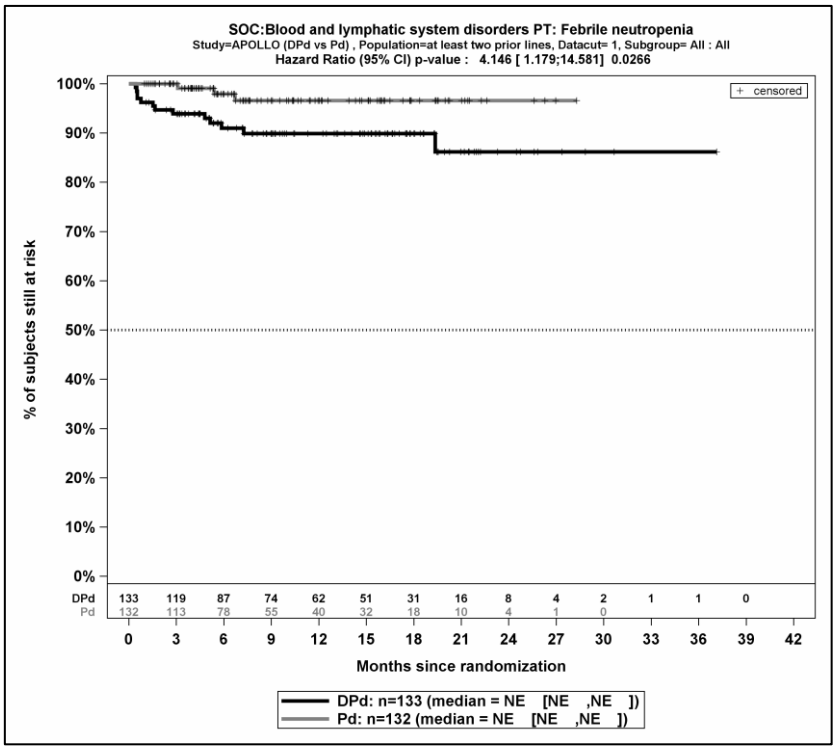
Quelle: (67)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



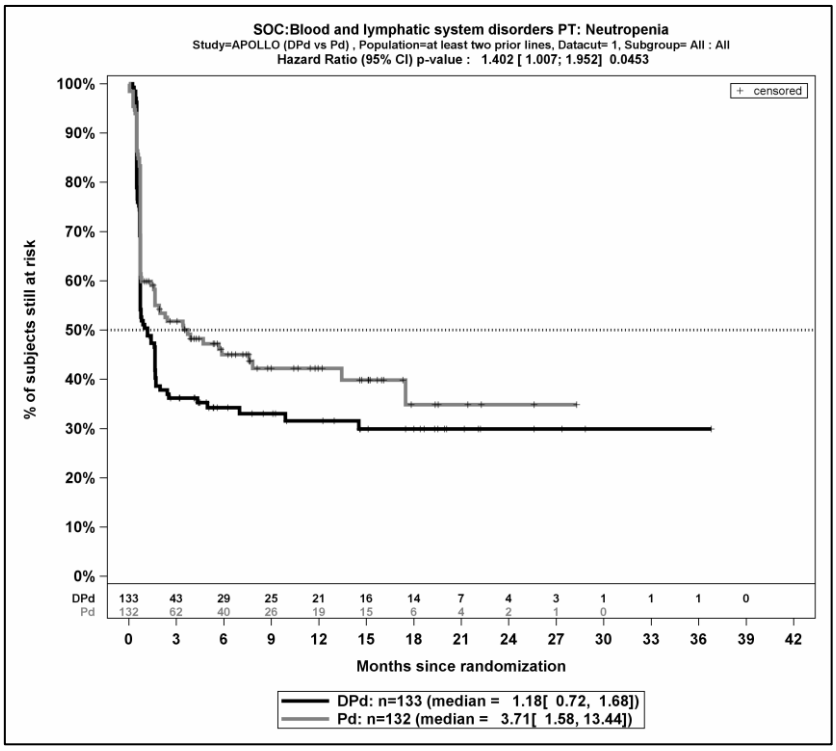
Quelle: (67)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Lymphopenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Febrile Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



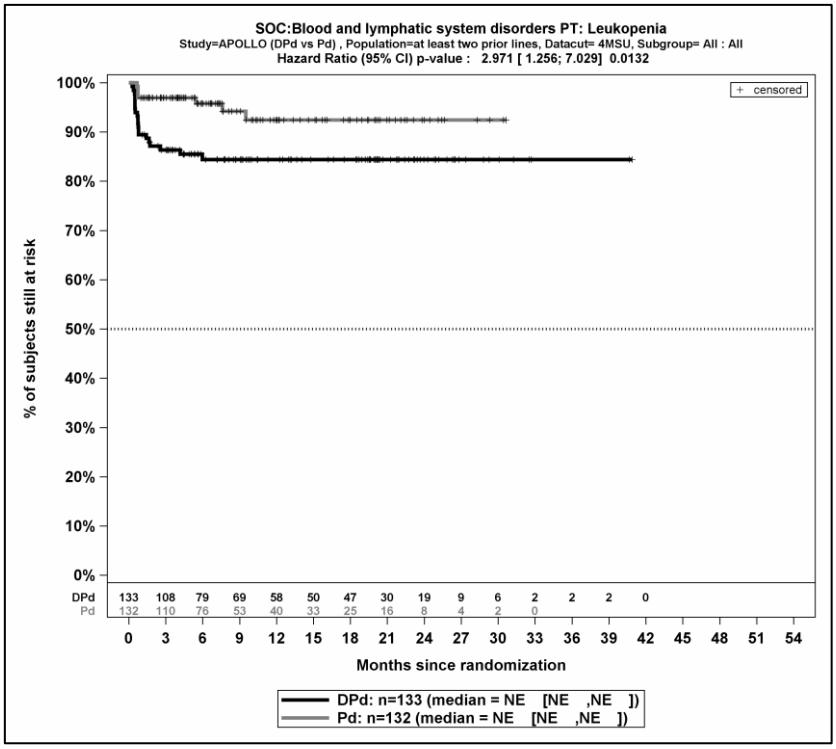
Quelle: (67)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Neutropenie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Leukopenie* (OR=3,25 [1,31; 8,05]; p=0,0085, RR=2,84 [1,25; 6,46]; p=0,0127), *Lymphopenie* (OR=6,26 [1,79; 21,90]; p=0,0013, RR=5,65 [1,69; 18,91]; p=0,0050), *Febrile Neutropenie* (OR=3,30 [1,07; 10,10]; p=0,0244, RR=3,18 [1,07; 9,43]; p=0,0371). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Leukopenie* (HR=2,97 [1,26; 7,03]; p=0,0132), *Lymphopenie* (HR=5,76 [1,69; 19,66]; p=0,0052).

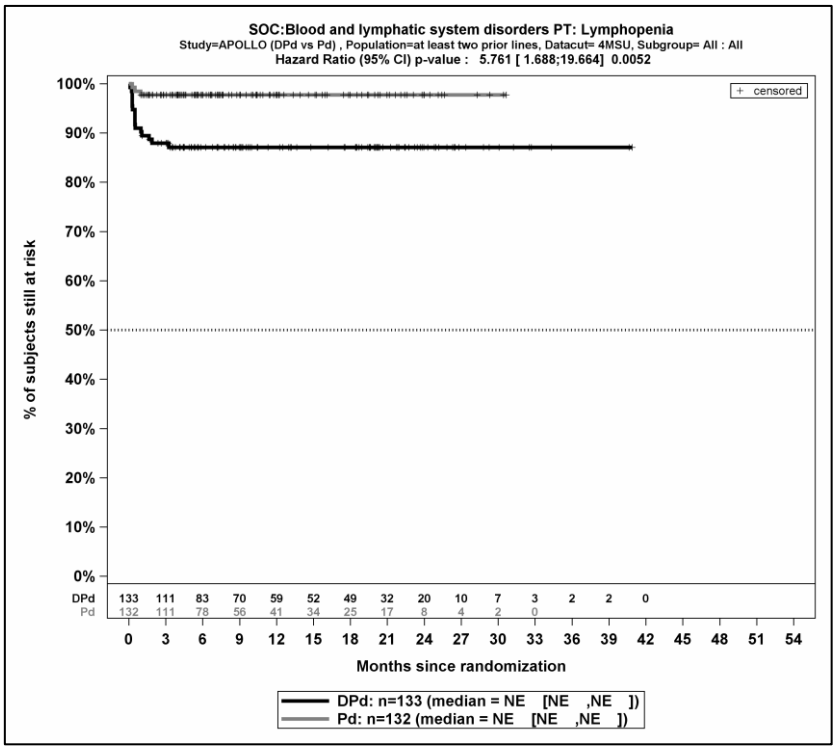
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,61 [1,13; 6,00]; p=0,0185, RR=2,32 [1,12; 4,81]; p=0,0239). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=2,24 [1,02; 4,92]; p=0,0438).

Abbildung 4-51 bis Abbildung 4-53 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für die signifikanten SOC und PT für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* des 2. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population. Die Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven aller nicht signifikanten SOC und PT für den Endpunkt Jegliche UE des 2. Datenschnittes befinden sich in Anhang 4-H.



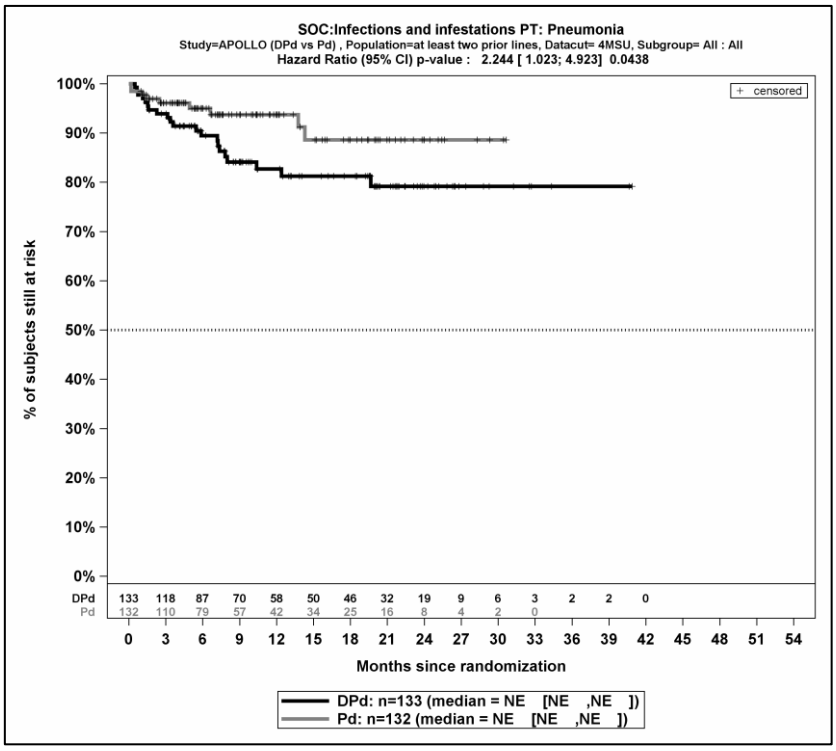
Quelle: (67)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Lymphopenie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Pneumonie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO.

4.3.1.3.1.12.2.3 Schwerwiegende UE

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE,* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Gesamtrate	69/133 (51,9%)	13,60 [7,98; 17,71]	55/132 (41,7%)	14,88 [9,17; NA]	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0777	1,26 [0,97; 1,62] p=0,0776	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0739	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3430
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	45/133 (33,8%)	29,08 [16,13; NA]	35/132 (26,5%)	NA [15,74; NA]	1,44 [0,84; 2,44] p=0,1797	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1818	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1789	1,17 [0,74; 1,84] p=0,4947
Pneumonie	23/133 (17,3%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,17; 5,67] p=0,0149	2,29 [1,14; 4,58] p=0,0196	9,90% [2,00%; 17,80%] p=0,0145	2,17 [1,03; 4,59] p=0,0428
Infektion der unteren Atemwege	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,58; 2,67] p=0,5762	1,22 [0,61; 2,42] p=0,5779	2,20% [-5,50%; 9,80%] p=0,5789	1,11 [0,53; 2,32] p=0,7841
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,19 [0,84; 12,08] p=0,0753	3,02 [0,83; 10,94] p=0,0919	4,60% [-0,40%; 9,60%] p=0,0726	3,07 [0,83; 11,36] p=0,0924

Schwerwiegende UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,52; 6,36] p=0,3483	1,77 [0,53; 5,91] p=0,3539	2,30% [-2,50%; 7,10%] p=0,3459	1,70 [0,49; 5,83] p=0,4000
Gastrointestinale Erkrankungen								
Gesamte SOC	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,44; 4,54] p=0,5597	1,40 [0,45; 4,29] p=0,5620	1,50% [-3,50%; 6,50%] p=0,5601	1,27 [0,40; 4,01] p=0,6848
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Gesamtrate	69/133 (51,9%)	13,60 [7,98; 17,71]	55/132 (41,7%)	14,88 [9,17; NA]	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0777	1,26 [0,97; 1,62] p=0,0776	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0739	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3202
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	45/133 (33,8%)	29,08 [16,13; NA]	35/132 (26,5%)	NA [15,74; NA]	1,44 [0,84; 2,44] p=0,1797	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1818	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1789	1,18 [0,75; 1,85] p=0,4688
Pneumonie	23/133 (17,3%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,17; 5,67] p=0,0149	2,29 [1,14; 4,58] p=0,0196	9,90% [2,00%; 17,80%] p=0,0145	2,21 [1,04; 4,66] p=0,0379
Infektion der unteren Atemwege	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,58; 2,67] p=0,5762	1,22 [0,61; 2,42] p=0,5779	2,20% [-5,50%; 9,80%] p=0,5789	1,08 [0,51; 2,25] p=0,8464

Schwerwiegende UE	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,71; 7,94] p=0,1535	2,26 [0,72; 7,12] p=0,1648	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1501	2,23 [0,69; 7,27] p=0,1818
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,52; 6,36] p=0,3483	1,77 [0,53; 5,91] p=0,3539	2,30% [-2,50%; 7,10%] p=0,3459	1,68 [0,49; 5,76] p=0,4124
Gastrointestinale Erkrankungen								
Gesamte SOC	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,44; 4,54] p=0,5597	1,40 [0,45; 4,29] p=0,5620	1,50% [-3,50%; 6,50%] p=0,5601	1,27 [0,40; 4,01] p=0,6848

a: Safety Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

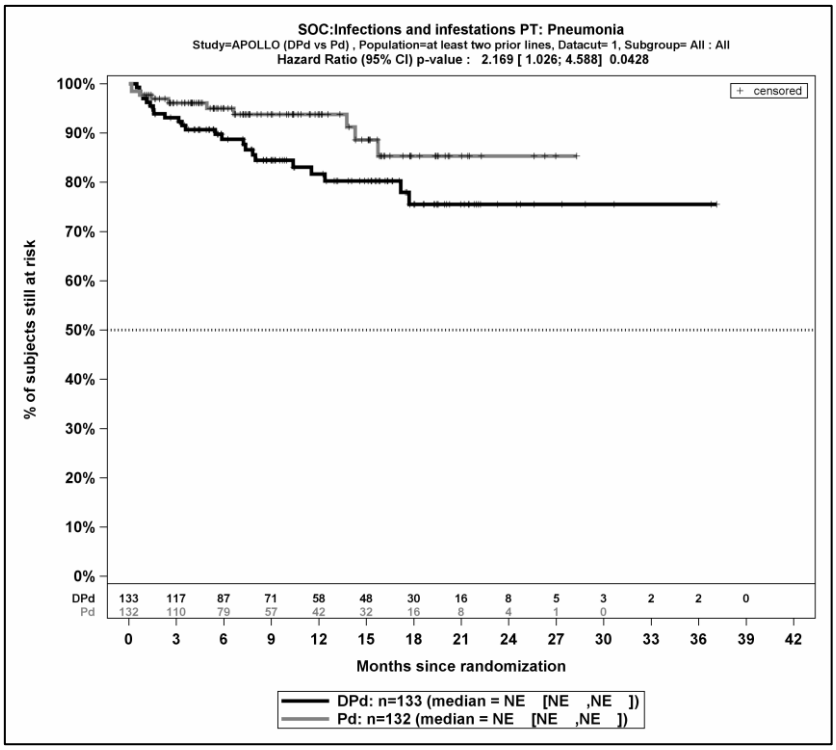
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

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.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,57 [1,17; 5,67]; p=0,0149, RR=2,29 [1,14; 4,58]; p=0,0196). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=2,17 [1,03; 4,59]; p=0,0428).

Abbildung 4-54 zeigt die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für die signifikante PT *Pneumonie* für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population. Die Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven aller nicht signifikanten SOC und PT für den Endpunkt Jegliche UE des 1. Datenschnittes befinden sich in Anhang 4-H.

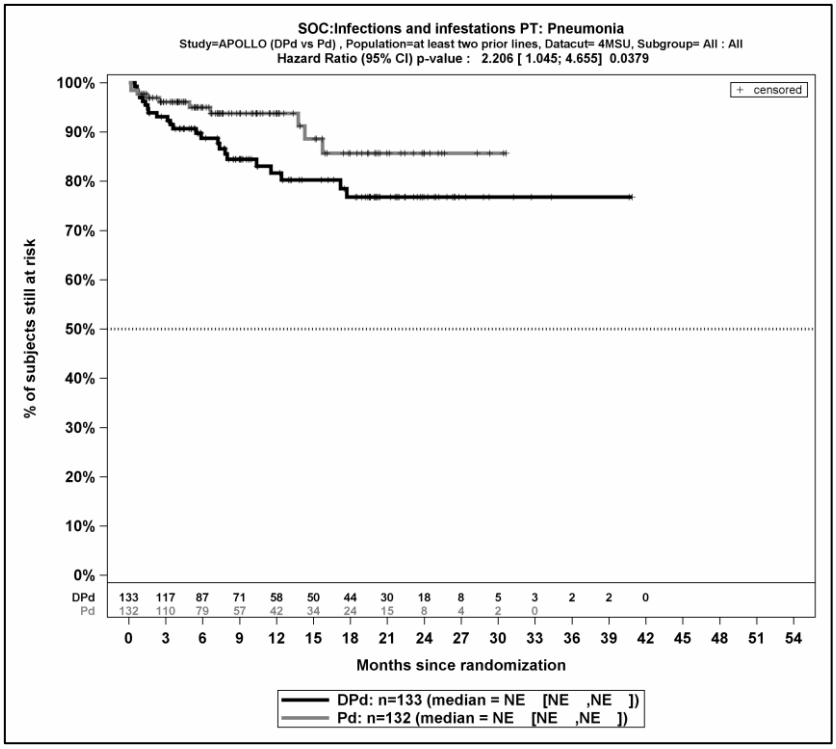


Quelle: (67)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – PT Pneumonie, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,57 [1,17; 5,67]; p=0,0149, RR=2,29 [1,14; 4,58]; p=0,0196). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=2,21 [1,04; 4,66]; p=0,0379).

Abbildung 4-55 zeigt die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für die signifikante PT *Pneumonie* für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* des 2. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population. Die Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven aller nicht signifikanten SOC und PT für den Endpunkt Jegliche UE des 2. Datenschnittes befinden sich in Anhang 4-H.



Quelle: (67)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – PT Pneumonie, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.1.12.2.4 UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Gesamtrate	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,62 [0,81; 8,46] p=0,0958	2,52 [0,81; 7,84] p=0,1117	4,60% [-0,80%; 10,00%] p=0,0963	2,99 [0,82; 10,92] p=0,0974
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,32; 30,48] p=0,3049	3,07 [0,32; 29,18] p=0,3284	1,60% [-1,40%; 4,50%] p=0,3025	2,80 [0,29; 27,14] p=0,3735
Neutropenie	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,19; 22,40] p=0,5514	2,04 [0,18; 22,67] p=0,5598	0,80% [-1,80%; 3,40%] p=0,5512	1,91 [0,17; 21,33] p=0,5981
Thrombozytopenie	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,30%; 4,80%] p=0,0815	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
COVID-19	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Infektion der unteren Atemwege	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Meningoenzephalitis bakteriell	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3110	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3110	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	NA [NA; NA] NA
Muskelatrophie	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000
Adenokarzinom des Kolons	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	NA [NA; NA] NA
Periphere sensorische Neuropathie	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Stimmungsänderung	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Akute Nierenschädigung	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,30%; 0,70%] p=0,3128	NA [NA; NA] p=0,9984
Palpitationen	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,30%; 0,70%] p=0,3128	NA [NA; NA] p=0,9984
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Gesamtrate	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,79; 6,76] p=0,1174	2,22 [0,79; 6,25] p=0,1306	4,60% [-1,20%; 10,40%] p=0,1176	1,81 [0,62; 5,27] p=0,2738
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,32; 30,48] p=0,3049	3,07 [0,32; 29,18] p=0,3284	1,60% [-1,40%; 4,50%] p=0,3025	2,80 [0,29; 27,14] p=0,3735

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Neutropenie	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,19; 22,40] p=0,5514	2,04 [0,18; 22,67] p=0,5598	0,80% [-1,80%; 3,40%] p=0,5512	1,91 [0,17; 21,33] p=0,5981
Thrombozytopenie	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,30%; 4,80%] p=0,0815	NA [NA; NA] NA
COVID-19	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Infektion der unteren Atemwege	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Meningoenzephalitis bakteriell	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,18; 23,27] p=0,5515	2,04 [0,19; 22,20] p=0,5581	0,80% [-1,80%; 3,30%] p=0,5492	1,24 [0,11; 13,73] p=0,8624

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]**
Schwindelgefühl	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Periphere sensorische Neuropathie	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	NA [NA; NA] NA
Koordination gestört	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9984
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Steroidentzugssyndrom	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3110	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3110	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	NA [NA; NA] NA
Muskelatrophie	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3155	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000
Adenokarzinom des Kolons	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Stimmungsänderung	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,30%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Akute Nierenschädigung	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,30%; 0,70%] p=0,3128	NA [NA; NA] p=0,9984
Palpitationen	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,30%; 0,70%] p=0,3128	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Safety Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Für die *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Weder zum 1. Datenschnitt noch zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.12.2.5 UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Gesamtrate	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,09] p=0,6619	0,67 [0,12; 3,96] p=0,6622	-0,70% [-4,00%; 2,50%] p=0,6595	0,66 [0,11; 3,97] p=0,6528
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Meningoenzephalitis bakteriell	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000
Adenokarzinom des Kolons	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Akute Nierenschädigung	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9975
Neutropenie	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9975
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Gesamtrate	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,78] p=0,4206	0,51 [0,09; 2,73] p=0,4283	-1,50% [-5,10%; 2,10%] p=0,4173	0,34 [0,06; 2,02] p=0,2378
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA

***UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten*)**	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Meningoenzephalitis bakteriell	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000
Adenokarzinom des Kolons	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3200	NA [NA; NA] p=1,0000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Akute Nierenschädigung	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 15,79] p=0,9958	1,01 [0,07; 15,48] p=0,9958	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9958	1,01 [0,06; 16,11] p=0,9958
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9975
Neutropenie	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9975

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9984
Koordination gestört	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Für die *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Weder zum 1. Datenschnitt noch zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.12.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Für die Studie APOLLO sind gemäß Statistischem Analyseplan insgesamt vier Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zur statischen Analyse präspezifiziert (66). Diese Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen:

- Infusionsreaktionen (UE die im CRF als mit Daratumumab assoziierte Infusionsreaktionen gekennzeichnet wurden)
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (UE die im CRF als mit Daratumumab s.c. assoziierte Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Sekundärmalignome (UE die im CRF als Sekundärmalignome berichtet wurden; ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens).

Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse werden für das gegenständliche Nutzenbewertungsdossier ergänzend die Analysen zu den nicht präspezifizierten Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt, die als PT-Aggregation oder SMQ definiert sind und dem „Programming Specification“-Dokument zu entnehmen sind (64). Diese umfassen:

- Zytopenie (PT-Aggregation)
- Pneumonie (PT-Aggregation)
- Blutungen (SMQ)
- Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)
- Virale Infektionen (PT-Aggregation).

Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen PT-Aggregationen. Die entsprechenden Angaben aller aggregierten PT befinden sich in Anhang 4-I.

Die Darstellung erfolgt jeweils für:

- Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
    - UE, die zum Therapieabbruch führen (>= eine Therapiekomponente)

Tabelle 4-98 bis Tabelle 4-106 zeigen die Ergebnisse der zeitadjustierten Analysen der *UE von besonderem Interesse* über die Gesamtraten der Verträglichkeit. Die UE von besonderem Interesse werden in diesem Abschnitt nicht nach primärer SOC und jeweiligem PT aufgeschlüsselt dargestellt. Handelt es sich um eine SOC, so sind diese unter Berücksichtigung der Kriterien gemäß Modulvorlage bereits zusätzlich in Abschnitt 0 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 0. Für alle anderen UE von besonderem Interesse befindet sich in Anhang 4-H eine Auflistung der unter dem Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aggregierten PT, welche folglich ebenfalls in Abschnitt 0 unter Berücksichtigung der Kriterien gemäß Modulvorlage unter dem entsprechenden Schweregrad mit den jeweiligen PT aufgeführt sind.

Infusionsreaktionen

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [2,00%; 10,10%] p=0,0035	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
APOLLO	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [-0,60%; 3,60%] p=0,1522	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [2,00%; 10,10%] p=0,0035	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
APOLLO	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [-0,60%; 3,60%] p=0,1522	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (6,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (6,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

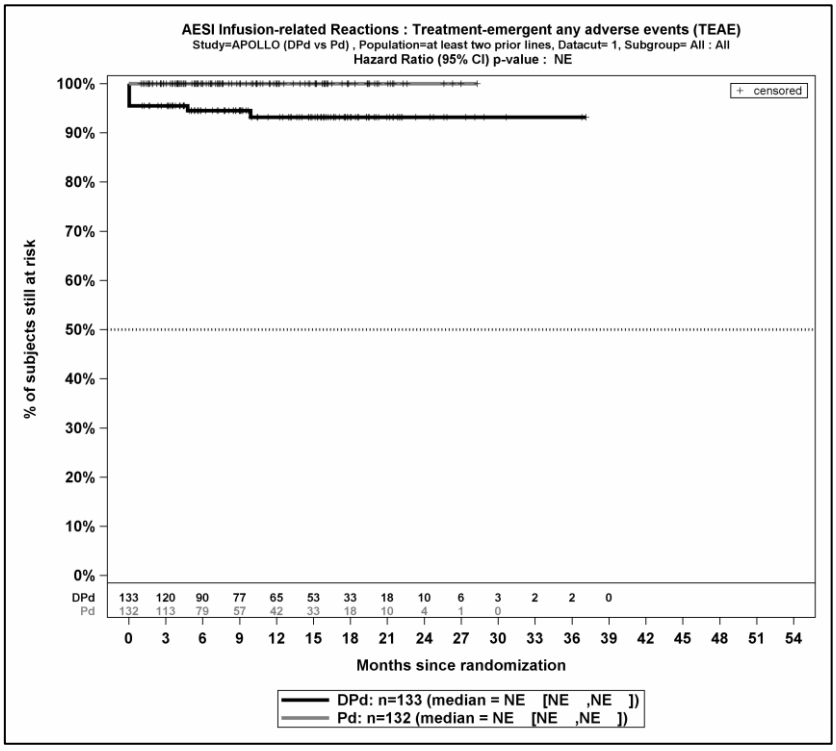
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

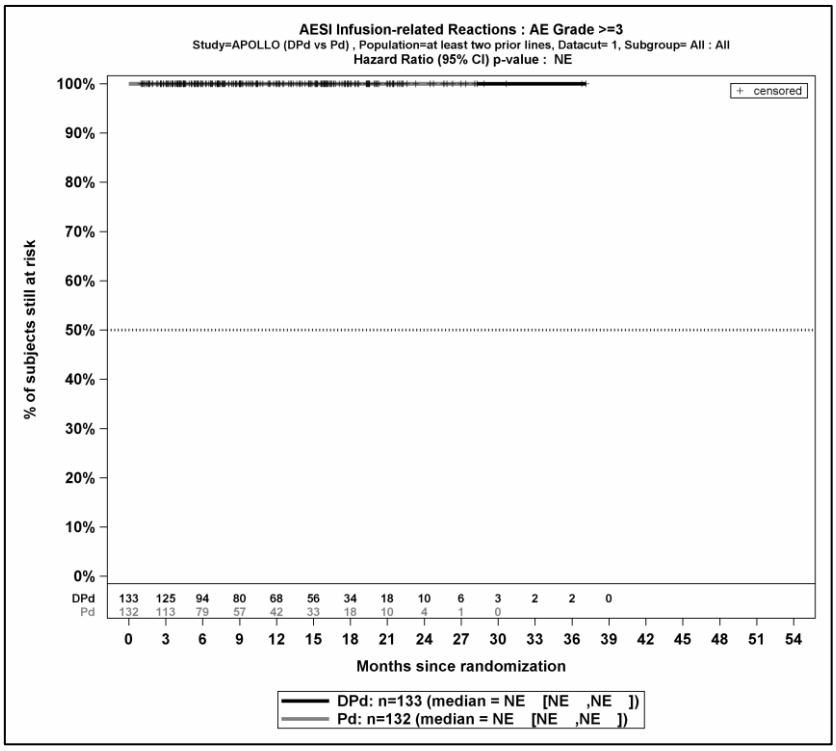
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-60 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-61 bis Abbildung 4-65.



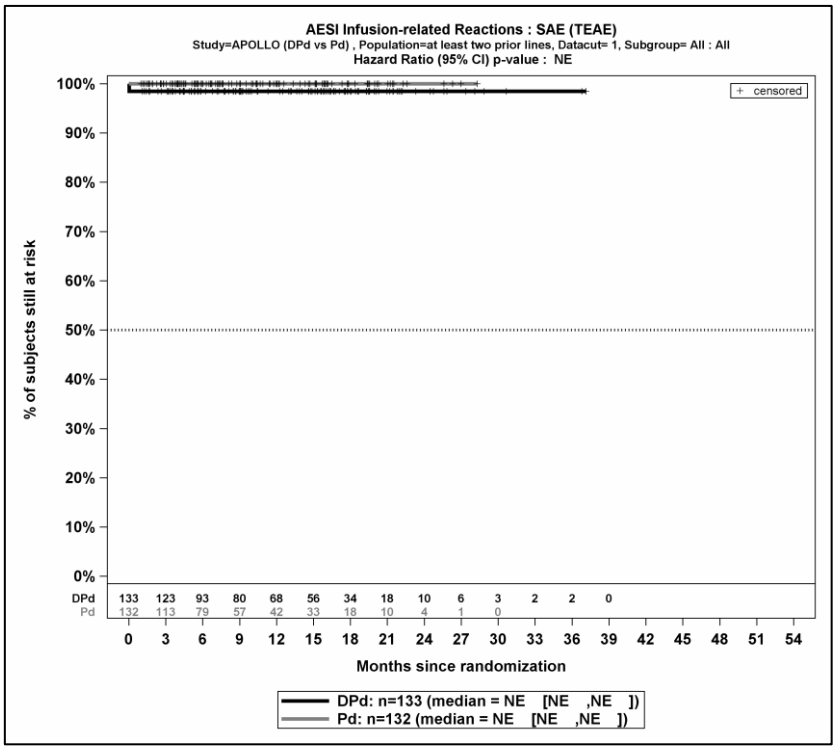
Quelle: (67)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



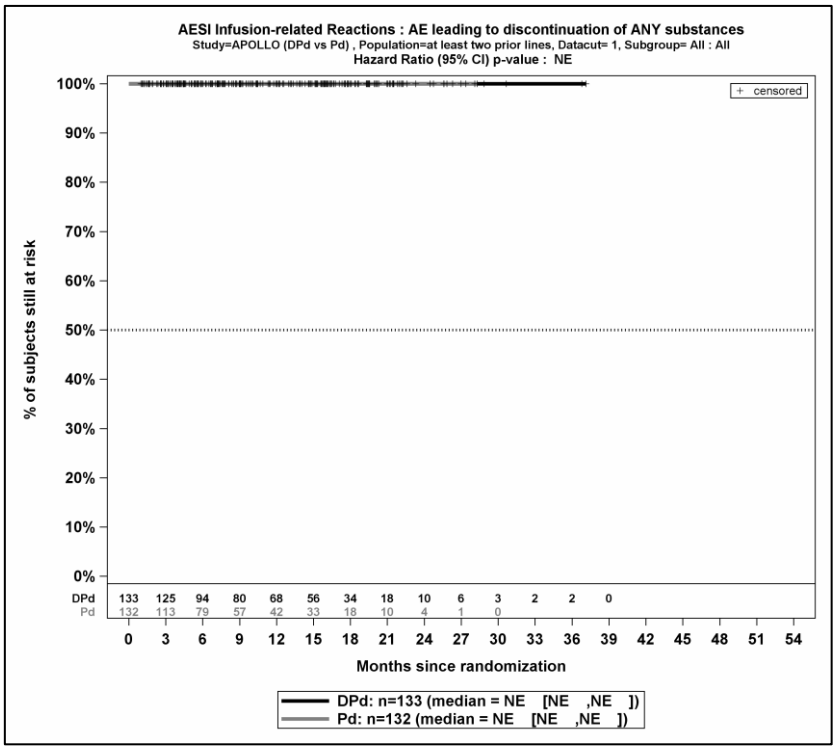
Quelle: (67)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



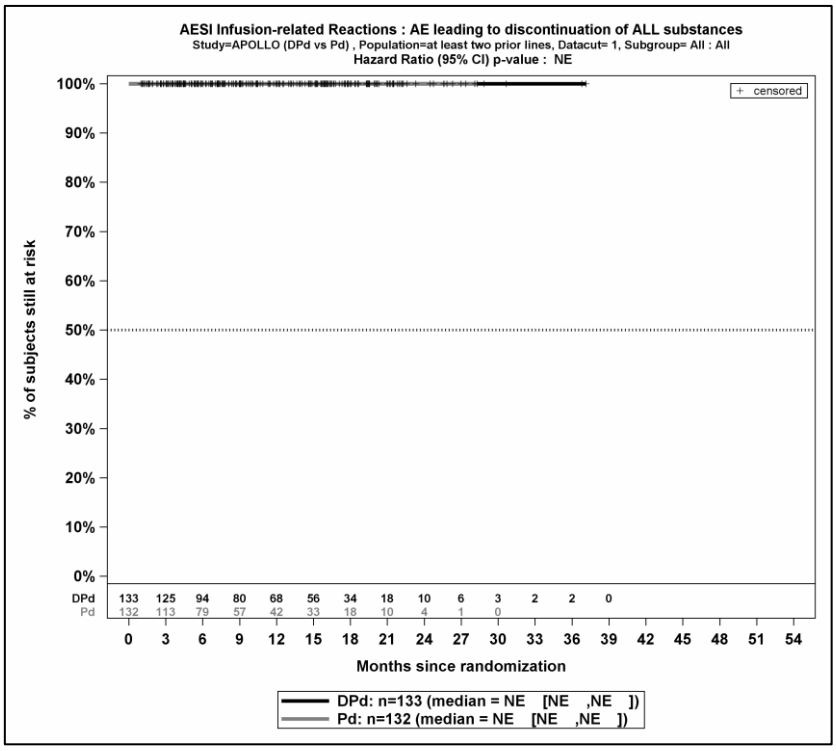
Quelle: (67)

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



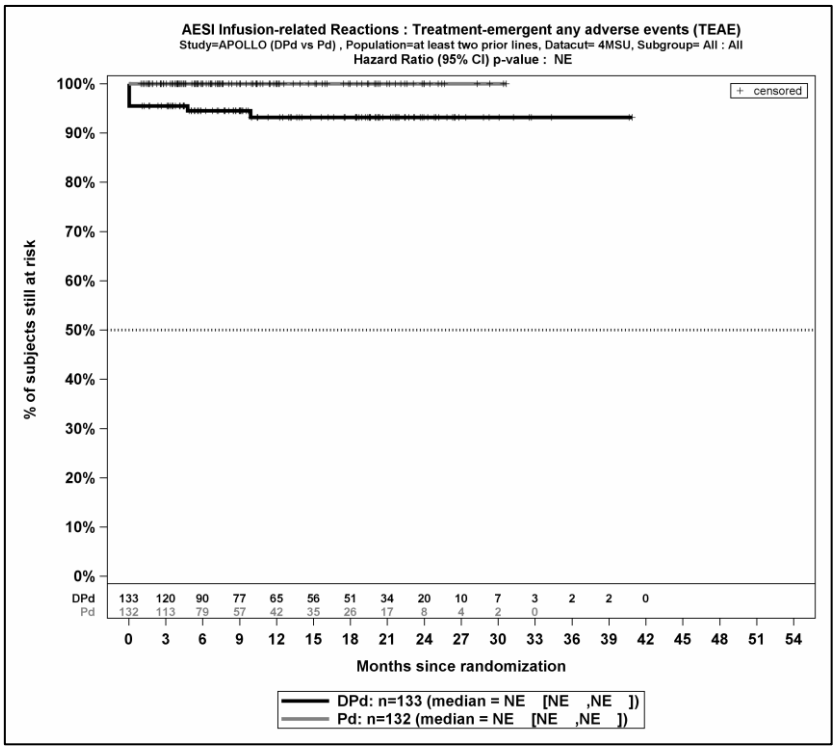
Quelle: (67)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



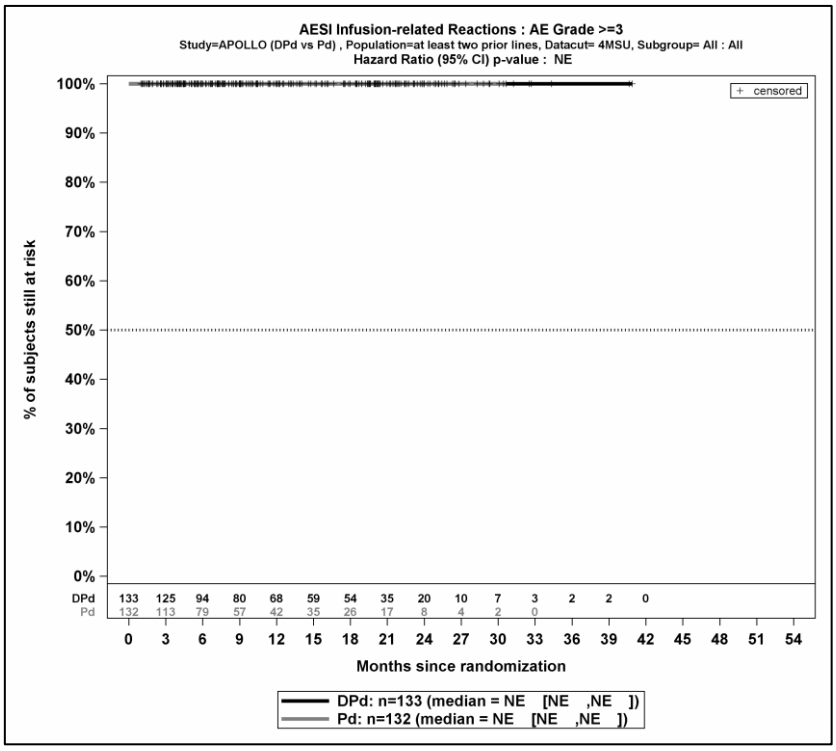
Quelle: (67)

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



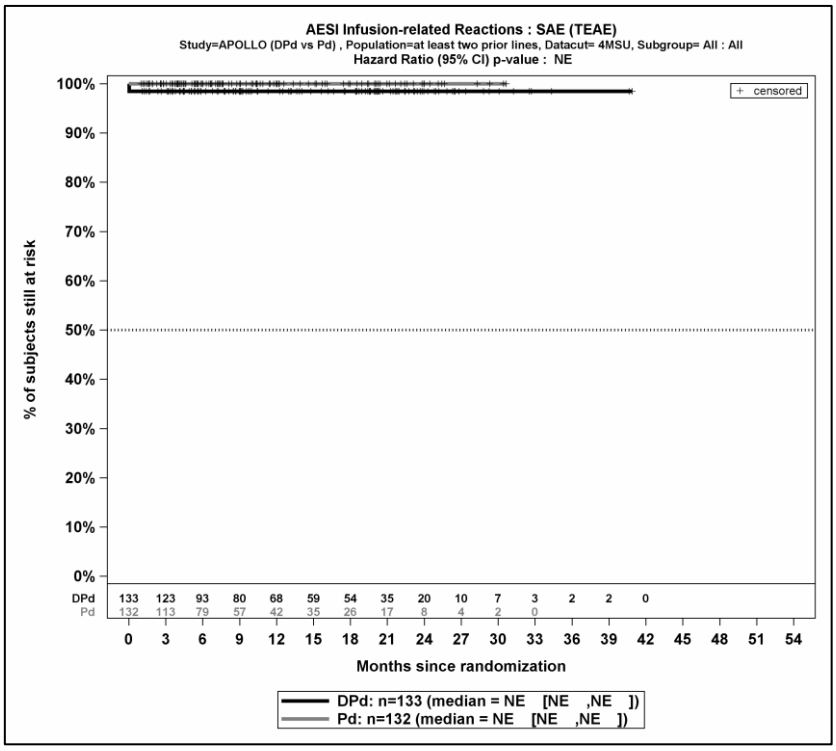
Quelle: (67)

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



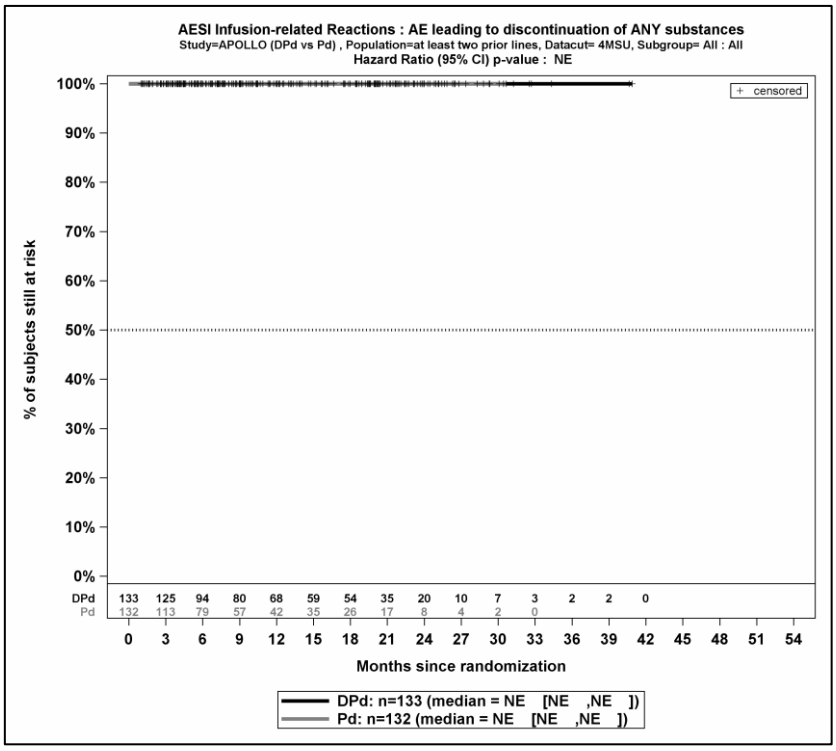
Quelle: (67)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



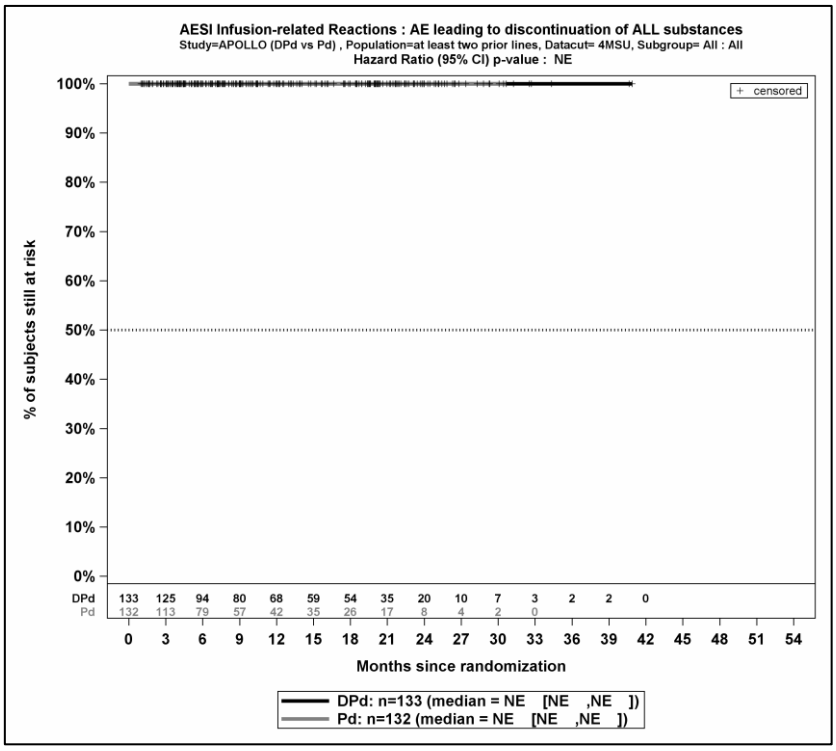
Quelle: (67)

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,30%; 4,80%] p=0,0815	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,30%; 4,80%] p=0,0815	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,3 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,3 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

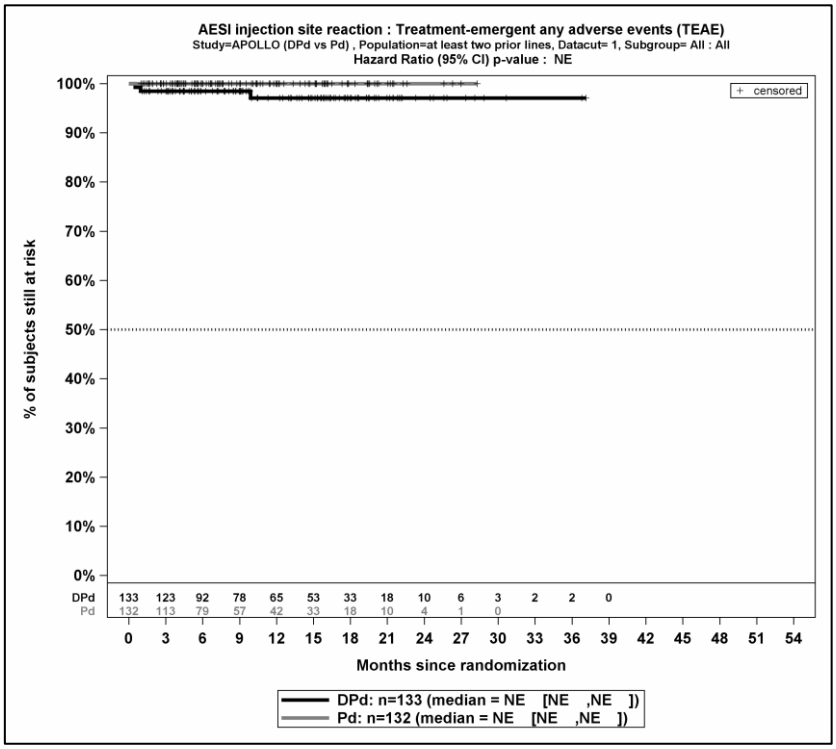
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

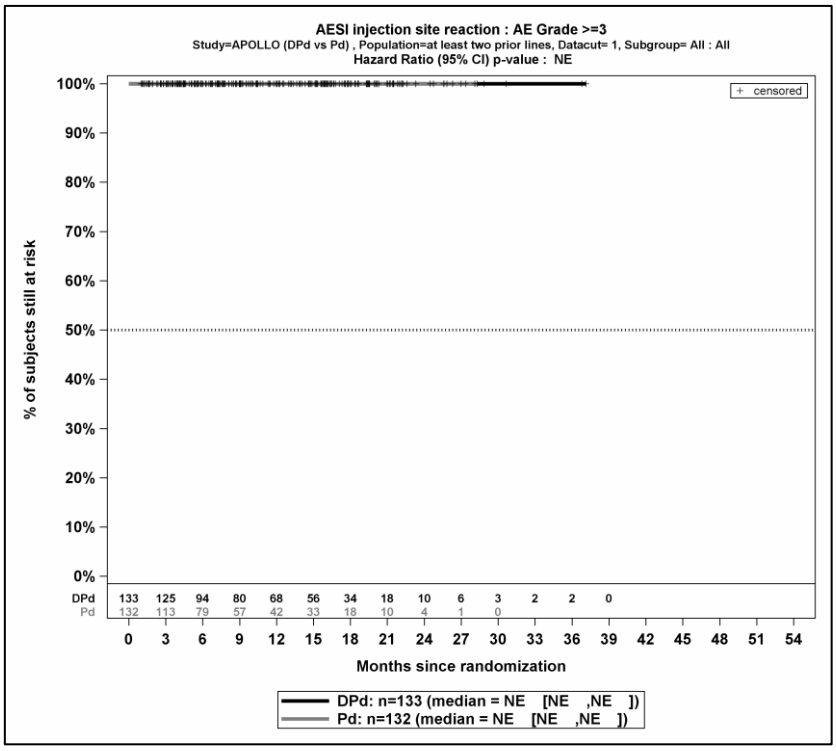
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-66 bis Abbildung 4-70 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-71 bis Abbildung 4-75.



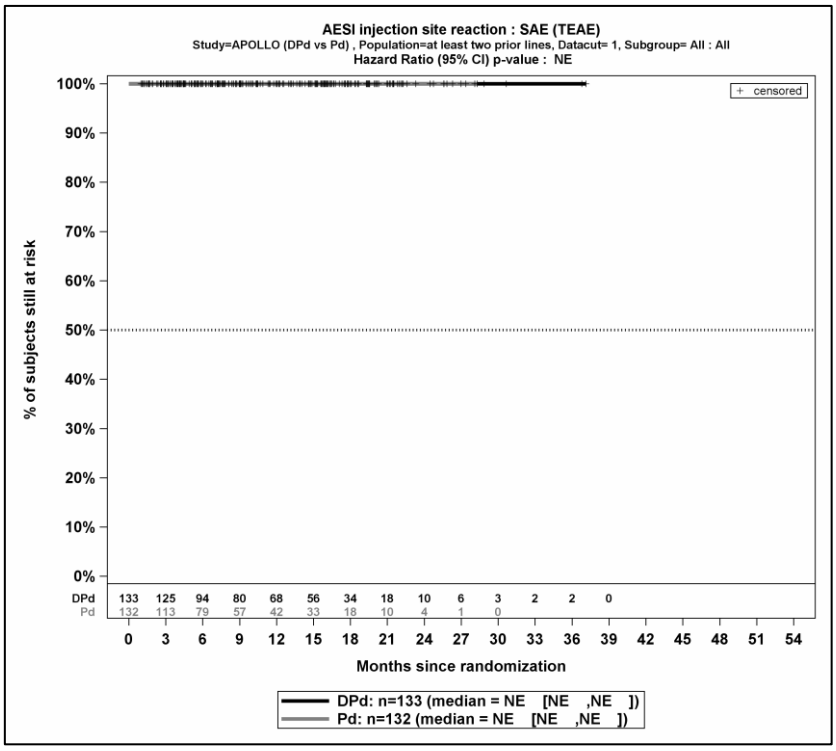
Quelle: (67)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



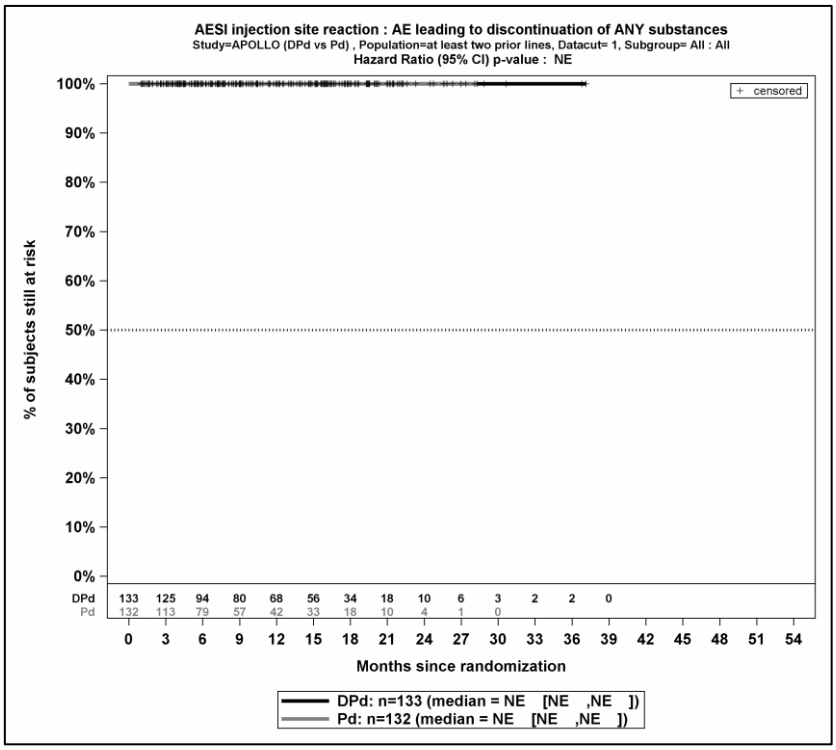
Quelle: (67)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



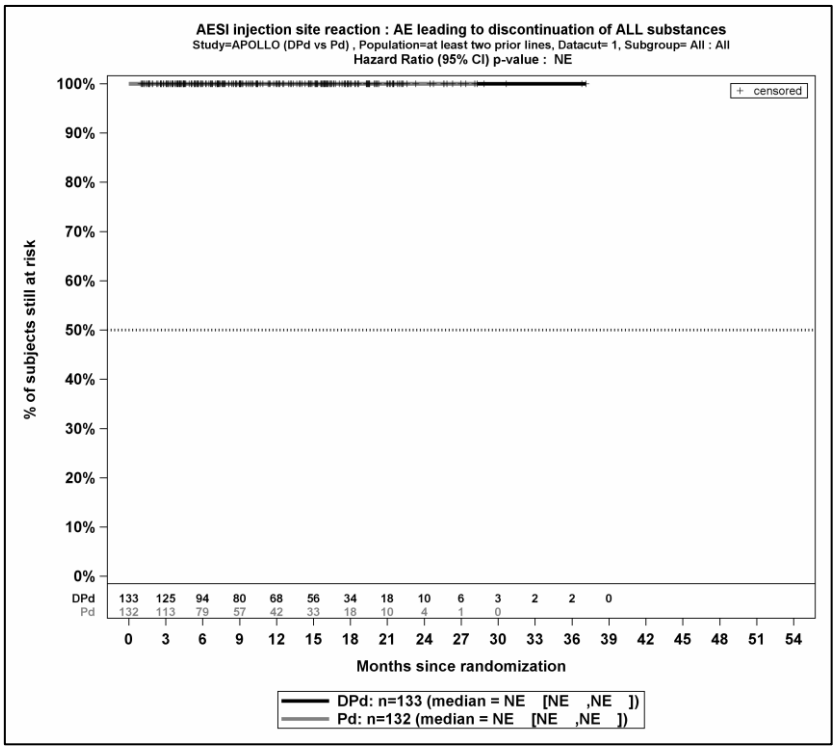
Quelle: (67)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



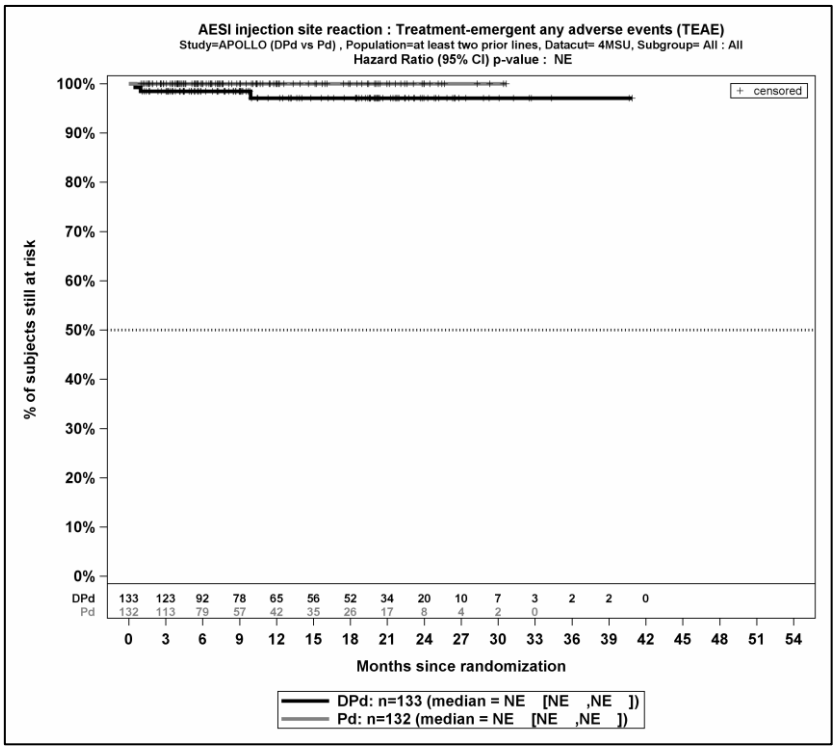
Quelle: (67)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



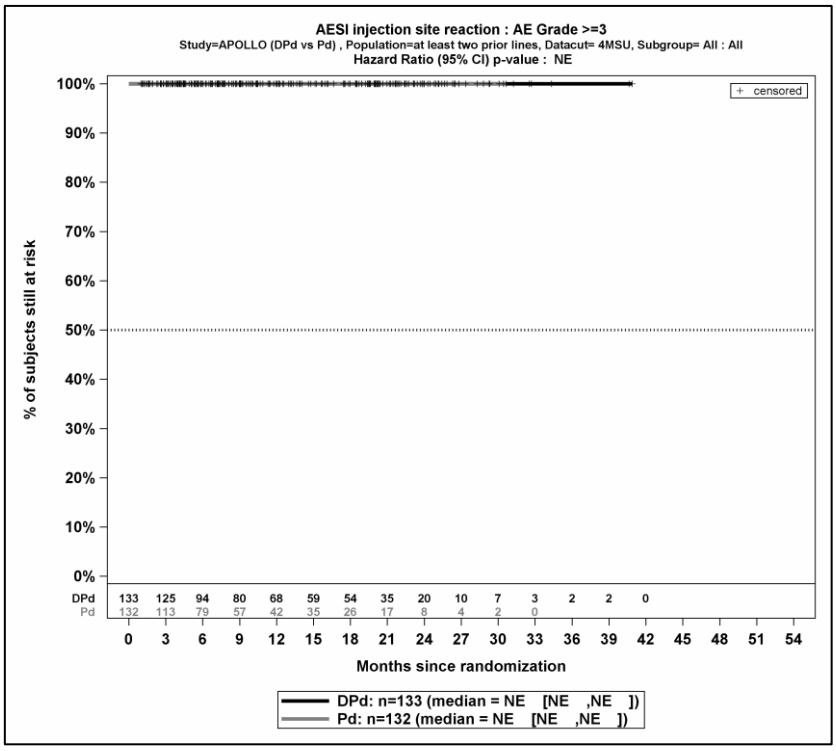
Quelle: (67)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



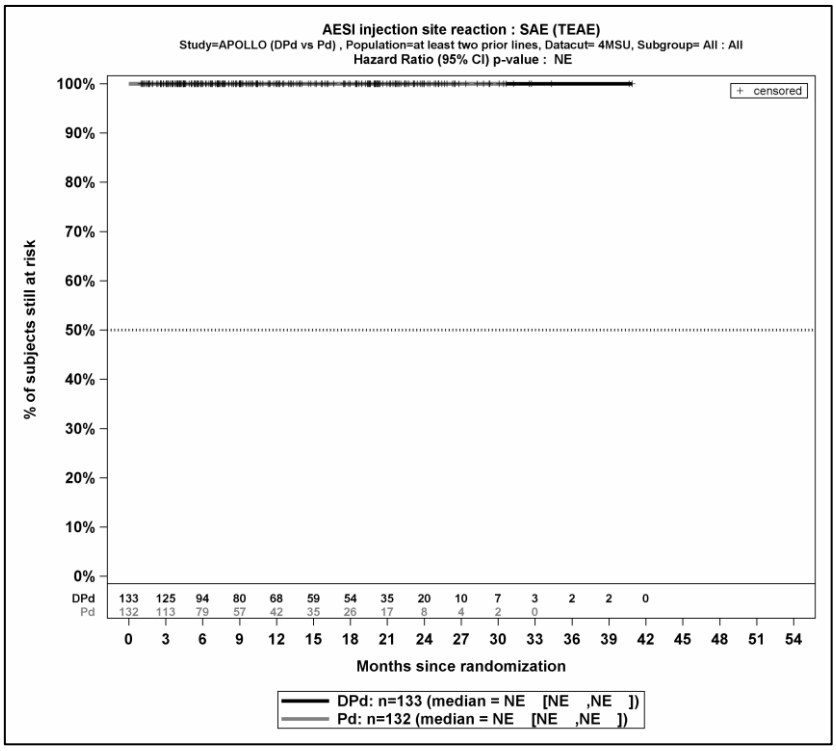
Quelle: (67)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



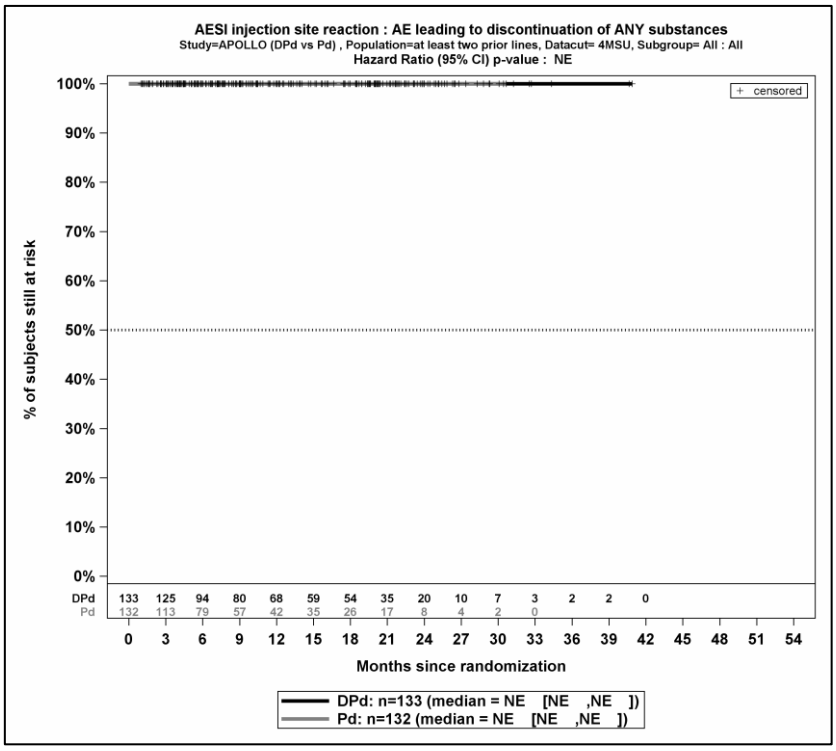
Quelle: (67)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



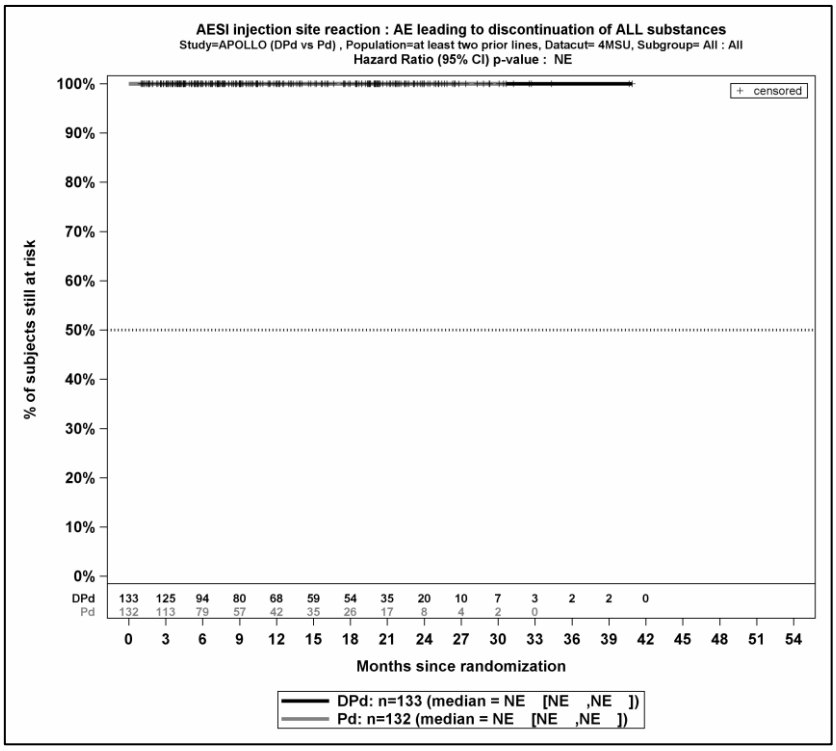
Quelle: (67)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**OR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RD [95%-KI] p-Wert** [c]	**HR [95%-KI] p-Wert** [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	77/132 (58,3%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,83 [1,09; 3,07] p=0,0211	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0219	13,60% [2,20%; 25,00%] p=0,0191	1,45 [1,07; 1,96] p=0,0173
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	40/133 (30,1%)	29,08 [29,08; NA]	33/132 (25,0%)	NA [18,43; NA]	1,31 [0,76; 2,26] p=0,3341	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3358	5,20% [-5,40%; 15,90%] p=0,3349	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5997
Schwerwiegende UE								
APOLLO	45/133 (33,8%)	29,08 [16,13; NA]	35/132 (26,5%)	NA [15,74; NA]	1,44 [0,84; 2,44] p=0,1797	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1818	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1789	1,17 [0,74; 1,84] p=0,4948
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,30%; 4,80%] p=0,0815	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	80/132 (60,6%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,67 [0,99; 2,80] p=0,0525	1,19 [1,00; 1,41] p=0,0533	11,30% [0,00%; 22,60%] p=0,0498	1,38 [1,02; 1,87] p=0,0355
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	42/133 (31,6%)	29,08 [19,65; NA]	33/132 (25,0%)	NA [18,43; NA]	1,40 [0,82; 2,42] p=0,2192	1,27 [0,87; 1,86] p=0,2208	6,80% [-4,00%; 17,50%] p=0,2184	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4876
Schwerwiegende UE								
APOLLO	45/133 (33,8%)	29,08 [16,13; NA]	35/132 (26,5%)	NA [15,74; NA]	1,44 [0,84; 2,44] p=0,1797	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1818	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1789	1,18 [0,75; 1,85] p=0,4688
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,30%; 4,80%] p=0,0815	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**OR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RD [95%-KI] p-Wert** [c]	**HR [95%-KI] p-Wert** [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (72,2 %) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (58,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,83 [1,09; 3,07]; p=0,0211), das Relative Risiko (RR=1,23 [1,03; 1,47]; p=0,0219) und die Risikodifferenz (RD=13,60% [2,20%; 25,00%]; p=0,0191) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,02 Monate im Behandlungsarm und 5,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,45 [1,07; 1,96]; p=0,0173).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (30,1 %) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (25,0 %). 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 29,08 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,71; 1,82]; p=0,5997).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (33,8 %) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (26,5 %). 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 29,08 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 [0,74; 1,84]; p=0,4948).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,3 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (72,2 %) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (60,6 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=11,30% [0,00%; 22,60%]; p=0,0498). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,02 Monate im Behandlungsarm und 5,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,38 [1,02; 1,87]; p=0,0355).

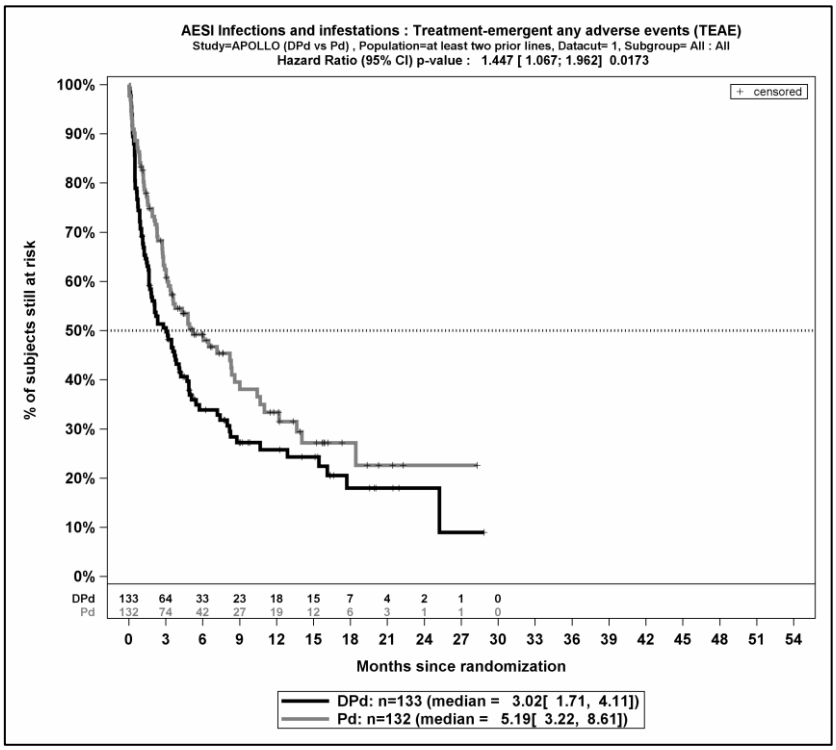
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (31,6 %) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (25,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 29,08 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,74; 1,88]; p=0,4876).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (33,8 %) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (26,5 %). 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 29,08 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,75; 1,85]; p=0,4688).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,3 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

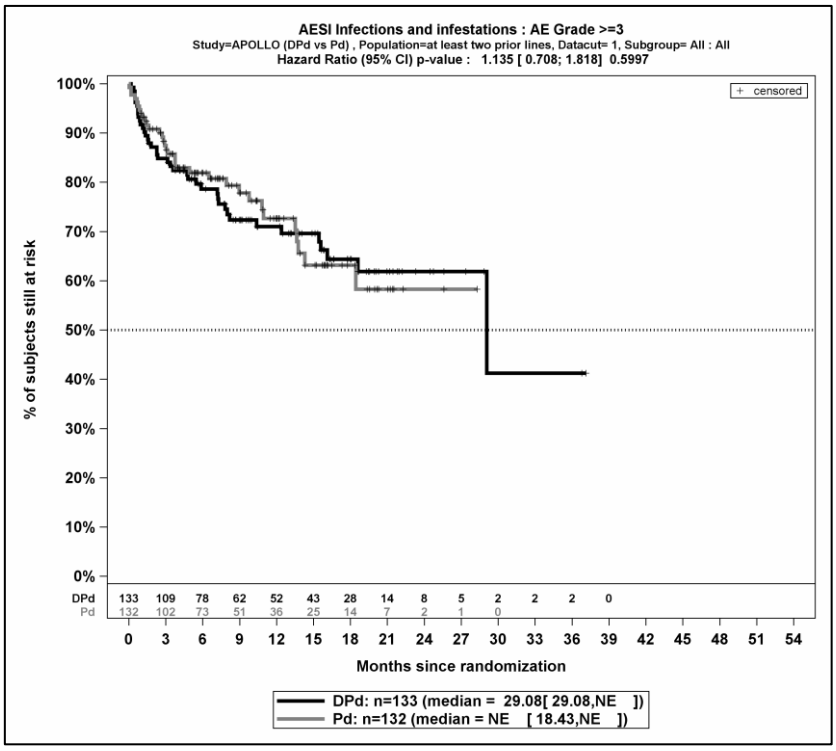
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-76 bis Abbildung 4-80 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in *Abbildung 4-81* bis *Abbildung 4-85*.



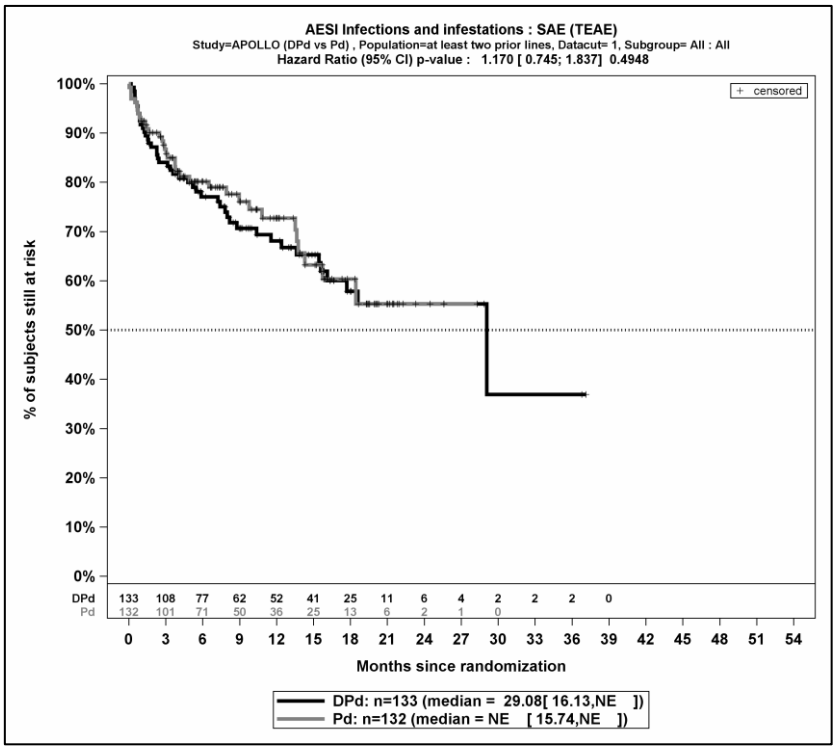
Quelle: (67)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Jegliche UE, Safety Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



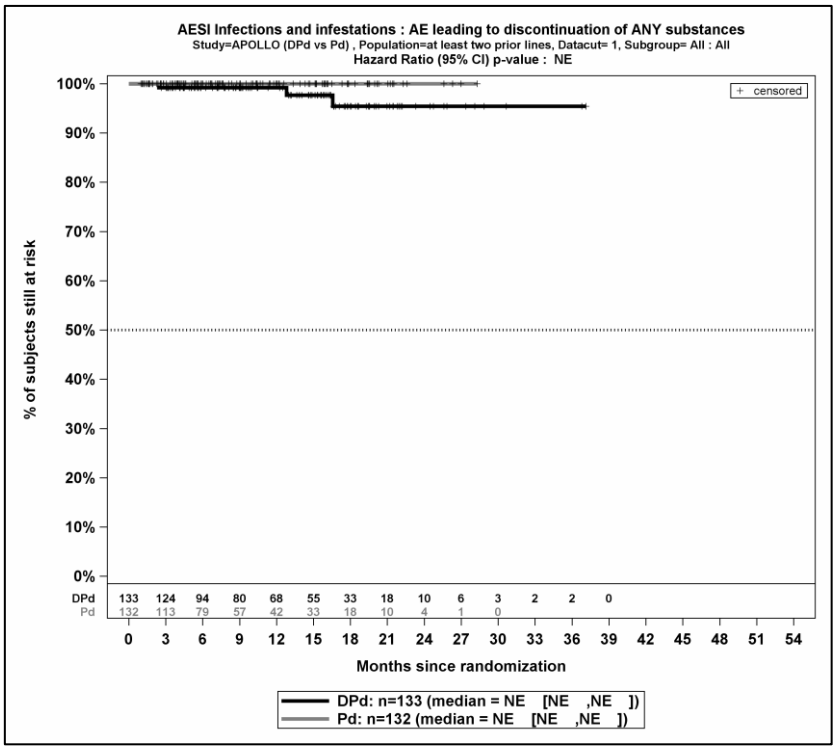
Quelle: (67)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



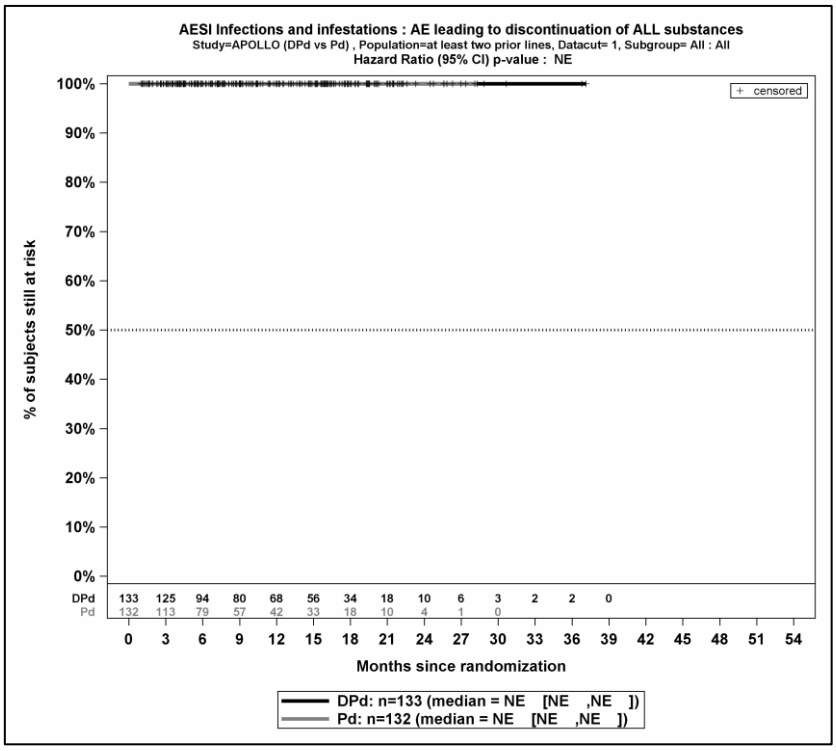
Quelle: (67)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



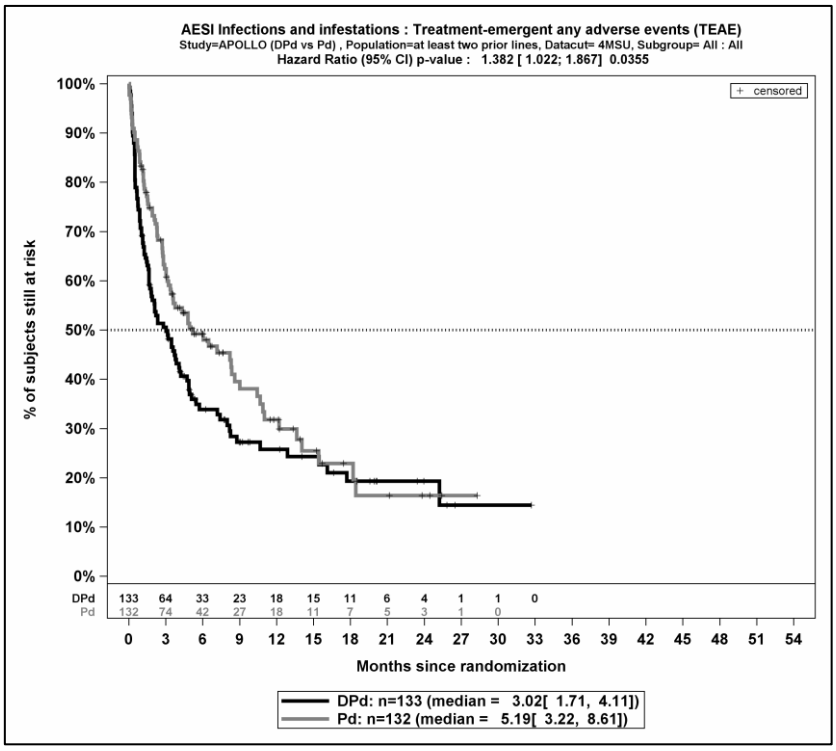
Quelle: (67)

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



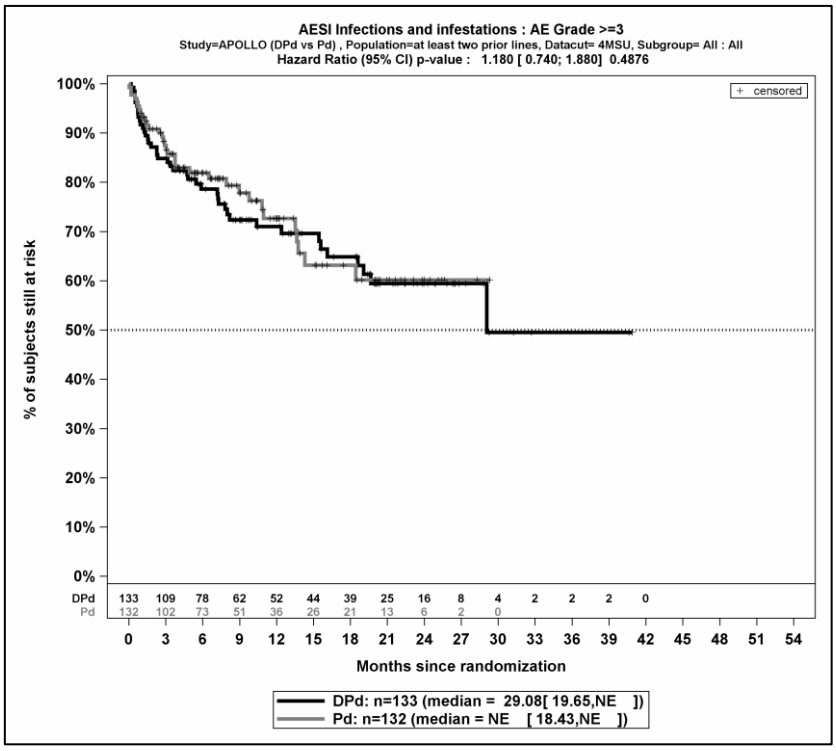
Quelle: (67)

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



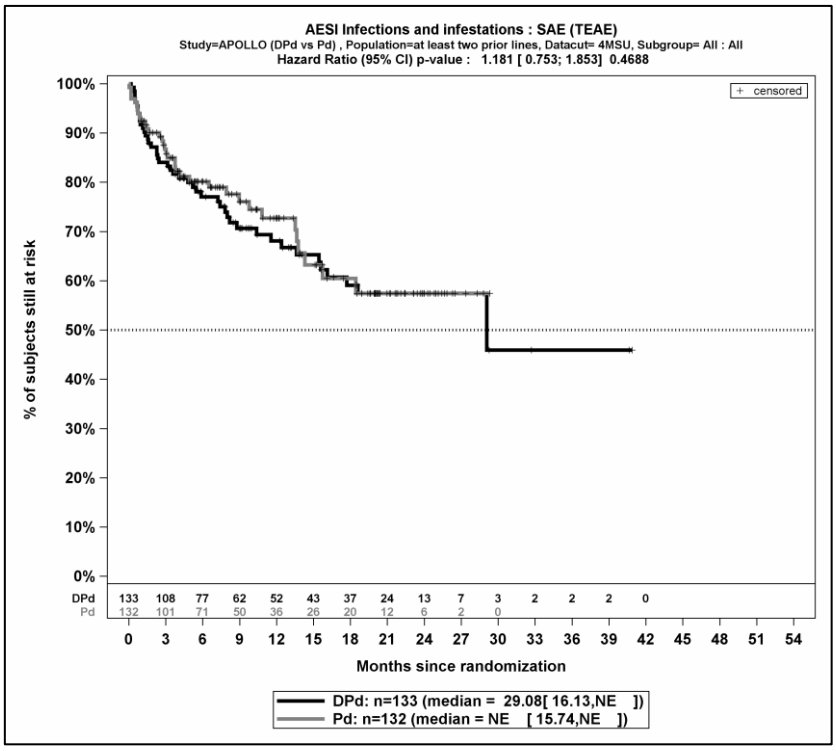
Quelle: (67)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



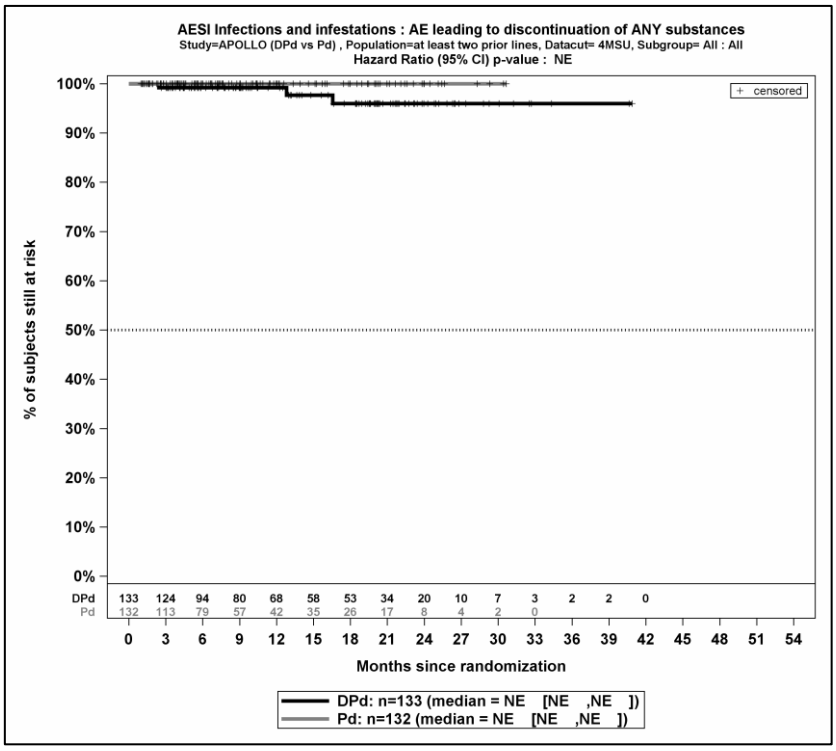
Quelle: (67)

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



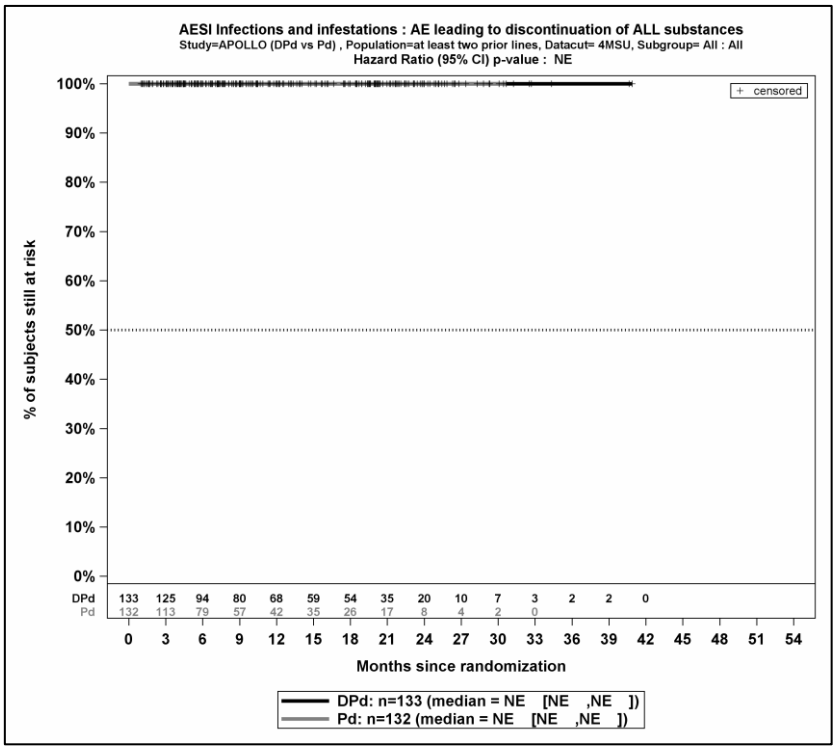
Quelle: (67)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Sekundärmalignome

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,02] p=0,6572	0,67 [0,12; 4,07] p=0,6601	-0,80% [-4,10%; 2,60%] p=0,6560	0,70 [0,11; 4,41] p=0,7051
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,20; 5,00] p=0,9998	1,00 [0,20; 5,04] p=0,9998	0,00% [-3,60%; 3,60%] p=0,9998	0,97 [0,20; 4,84] p=0,9732

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

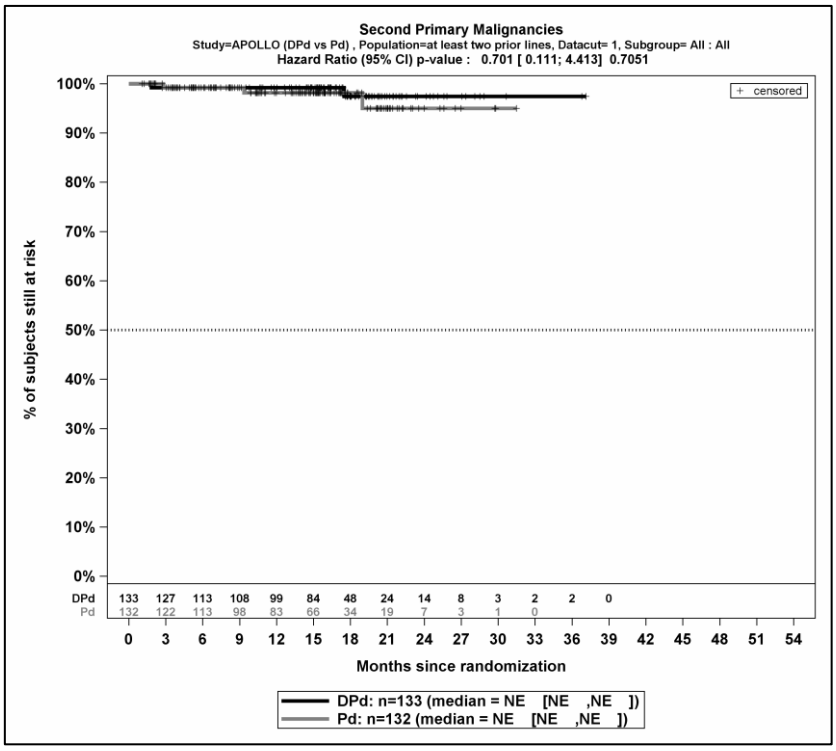
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,11; 4,41]; p=0,7051).

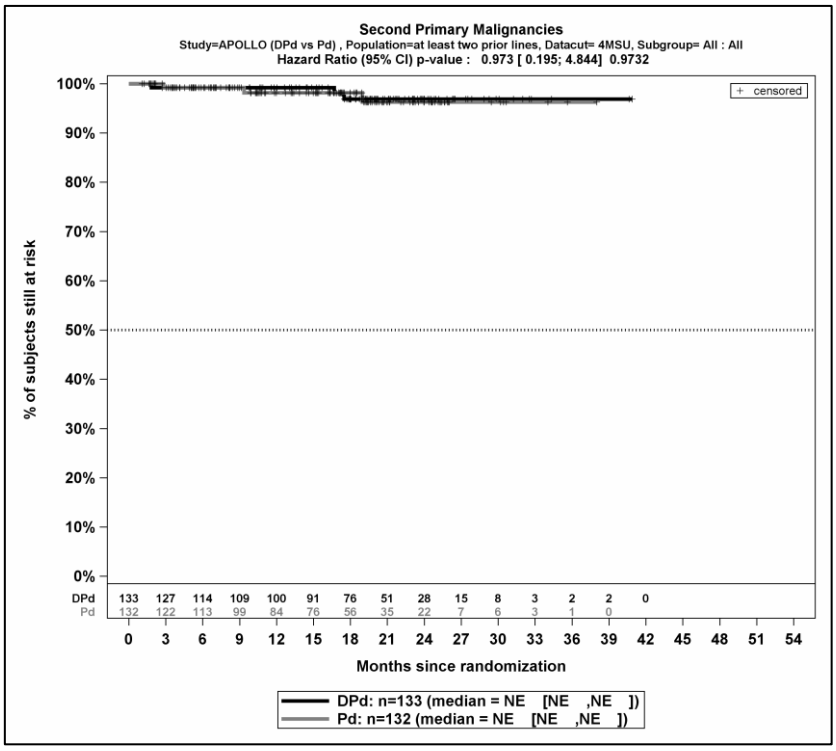
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,3 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,20; 4,84]; p=0,9732).

Abbildung 4-86 zeigt die zu der zeitadjustierten Analyse korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – Jegliche UE* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-87.



Quelle: (67)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

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

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

Zytopenie (PT-Aggregation) – ergänzende Darstellung

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	113/133 (85,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	108/132 (81,8%)	0,72 [0,53; 0,95]	1,24 [0,65; 2,37] p=0,5161	1,04 [0,93; 1,16] p=0,5172	3,00% [-6,00%; 12,00%] p=0,5154	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3146
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	99/133 (74,4%)	0,72 [0,69; 0,79]	90/132 (68,2%)	1,64 [0,72; 3,88]	1,34 [0,79; 2,29] p=0,2850	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2842	6,00% [-4,90%; 16,90%] p=0,2815	1,25 [0,94; 1,68] p=0,1239
Schwerwiegende UE								
APOLLO	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,73; 10,88] p=0,1216	2,69 [0,73; 9,93] p=0,1373	3,80% [-1,00%; 8,60%] p=0,1183	2,73 [0,72; 10,30] p=0,1381
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,32; 30,48] p=0,3049	3,07 [0,32; 29,18] p=0,3284	1,60% [-1,40%; 4,50%] p=0,3025	2,80 [0,29; 27,14] p=0,3735

UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9975
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	113/133 (85,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	108/132 (81,8%)	0,72 [0,53; 0,82]	1,24 [0,65; 2,37] p=0,5161	1,04 [0,93; 1,16] p=0,5172	3,00% [-6,00%; 12,00%] p=0,5154	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3437
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	99/133 (74,4%)	0,72 [0,69; 0,79]	90/132 (68,2%)	1,64 [0,72; 3,88]	1,34 [0,79; 2,29] p=0,2850	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2842	6,00% [-4,90%; 16,90%] p=0,2815	1,26 [0,94; 1,68] p=0,1222
Schwerwiegende UE								
APOLLO	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,61; 7,14] p=0,2347	2,01 [0,62; 6,48] p=0,2431	3,10% [-1,90%; 8,00%] p=0,2312	1,98 [0,59; 6,59] p=0,2655
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,32; 30,48] p=0,3049	3,07 [0,32; 29,18] p=0,3284	1,60% [-1,40%; 4,50%] p=0,3025	2,80 [0,29; 27,14] p=0,3735

UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/132 (0,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3187	NA [NA; NA] p=0,9975

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 113 Ereignisse (85,0 %) und im Kontrollarm 108 Ereignisse (81,8 %). 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 0,69 Monate im Behandlungsarm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,88; 1,50]; p=0,3146).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (74,4 %) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (68,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,72 Monate im Behandlungsarm und 1,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,94; 1,68]; p=0,1239).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (6,0 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,73 [0,72; 10,30]; p=0,1381).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,80 [0,29; 27,14]; p=0,3735).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 113 Ereignisse (85,0 %) und im Kontrollarm 108 Ereignisse (81,8 %). 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 0,69 Monate im Behandlungsarm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,87; 1,49]; p=0,3437).

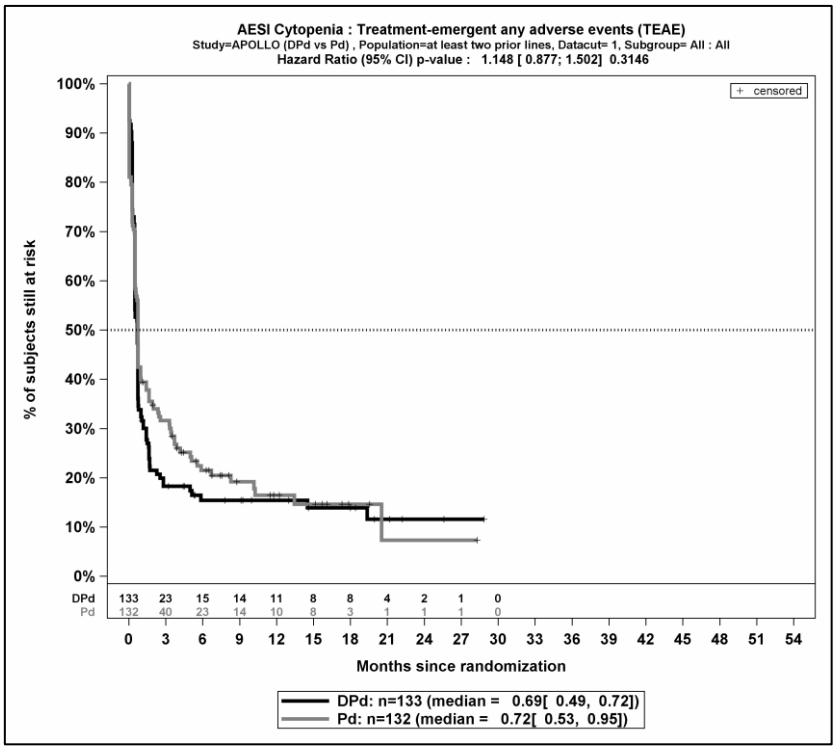
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (74,4 %) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (68,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,72 Monate im Behandlungsarm und 1,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,94; 1,68]; p=0,1222).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (6,0 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,0 %). 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=1,98 [0,59; 6,59]; p=0,2655).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,80 [0,29; 27,14]; p=0,3735).

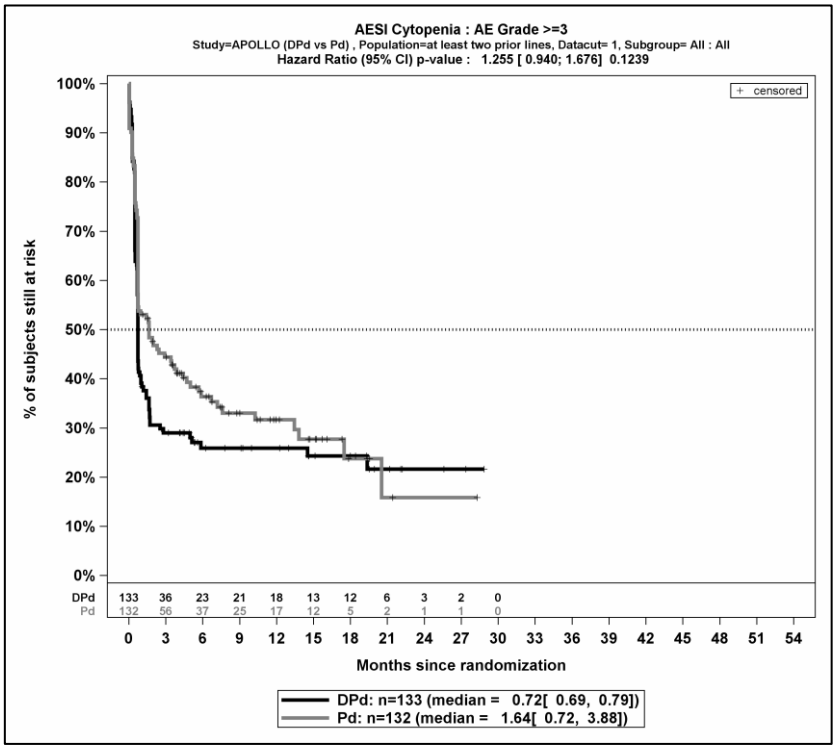
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-88 bis Abbildung 4-92 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-93 bis Abbildung 4-97.



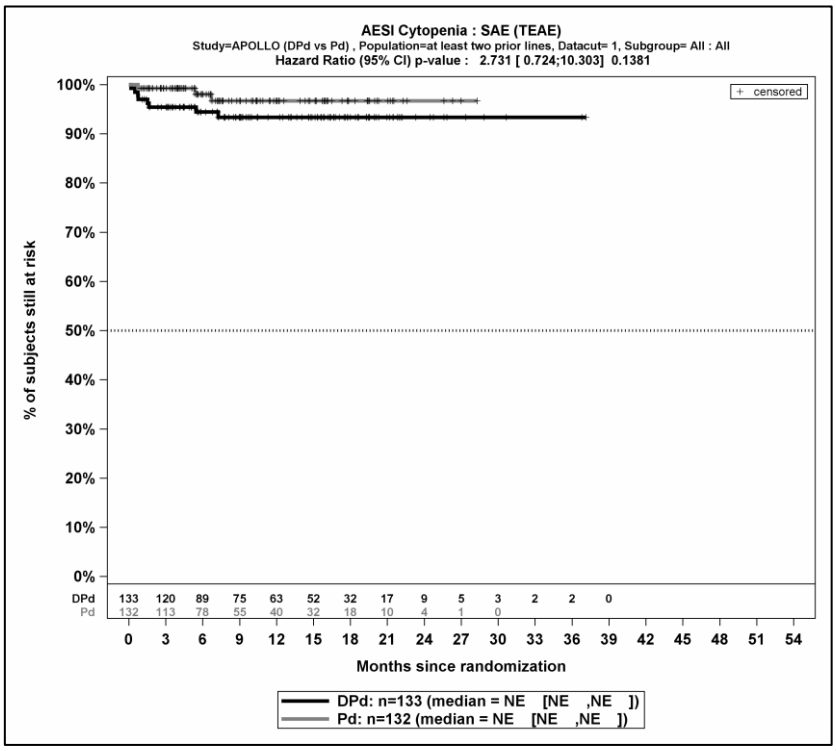
Quelle: (67)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



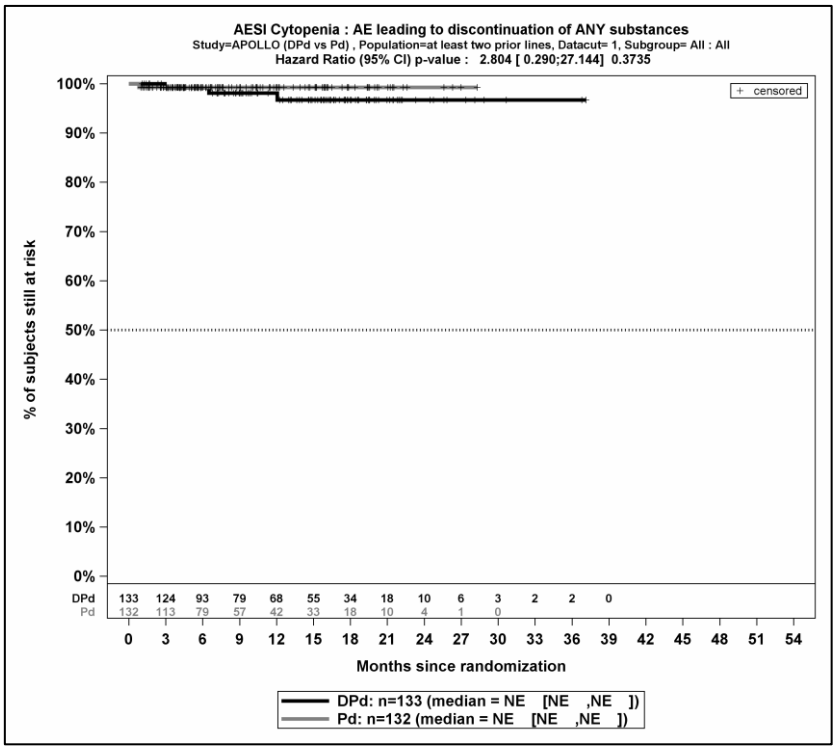
Quelle: (67)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



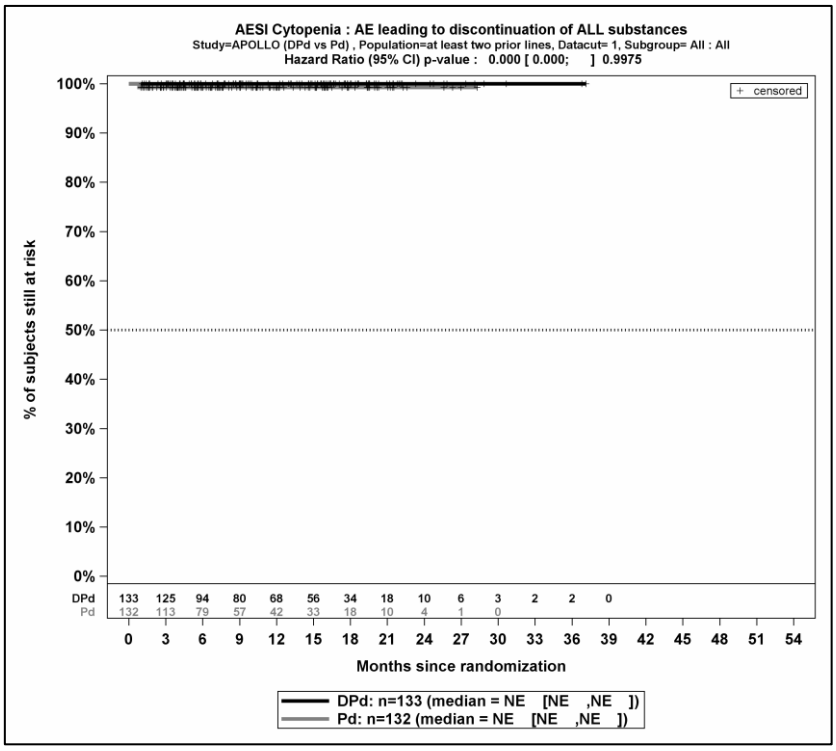
Quelle: (67)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



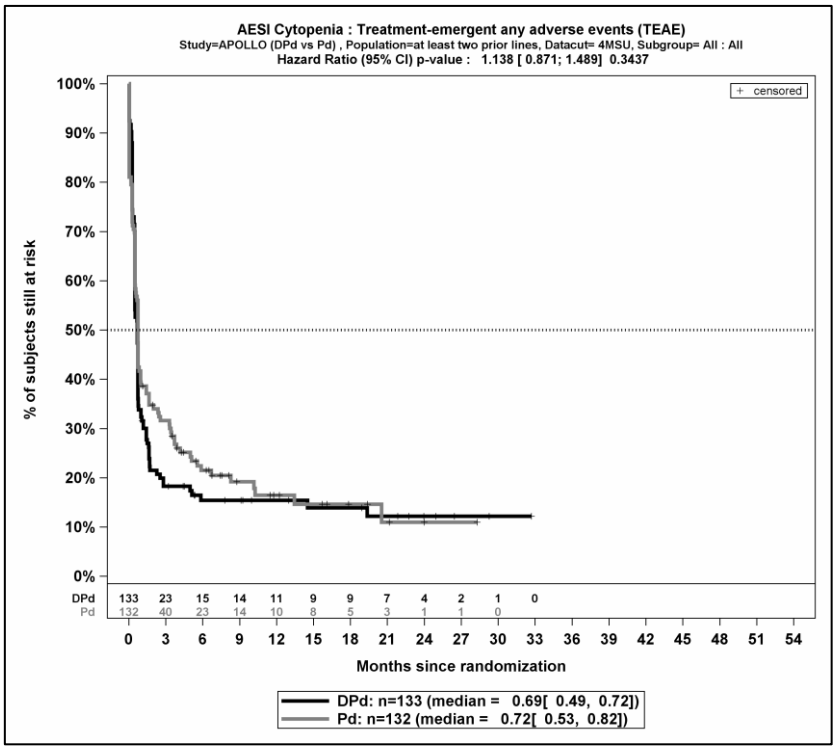
Quelle: (67)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



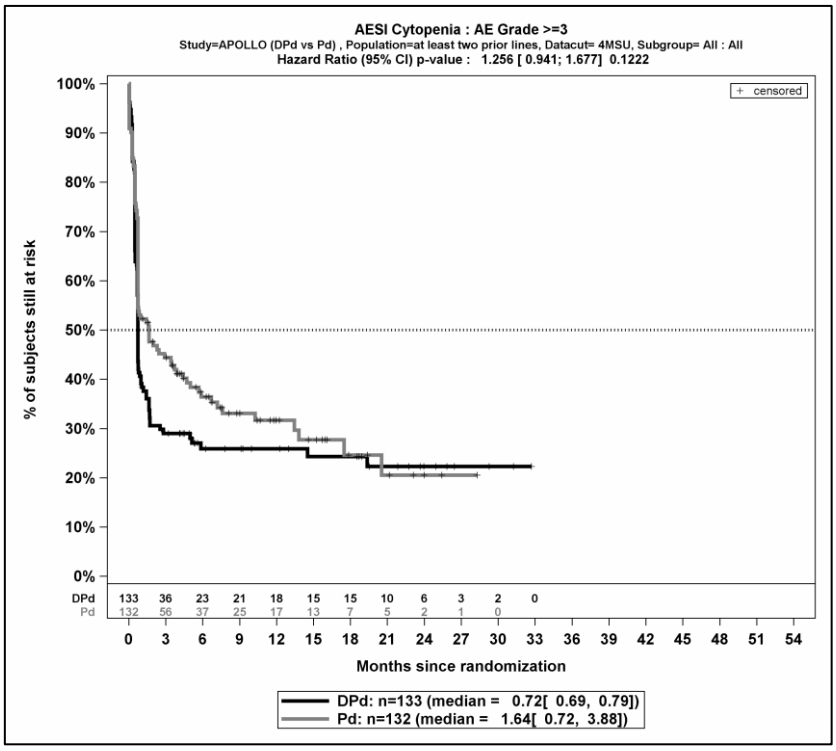
Quelle: (67)

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



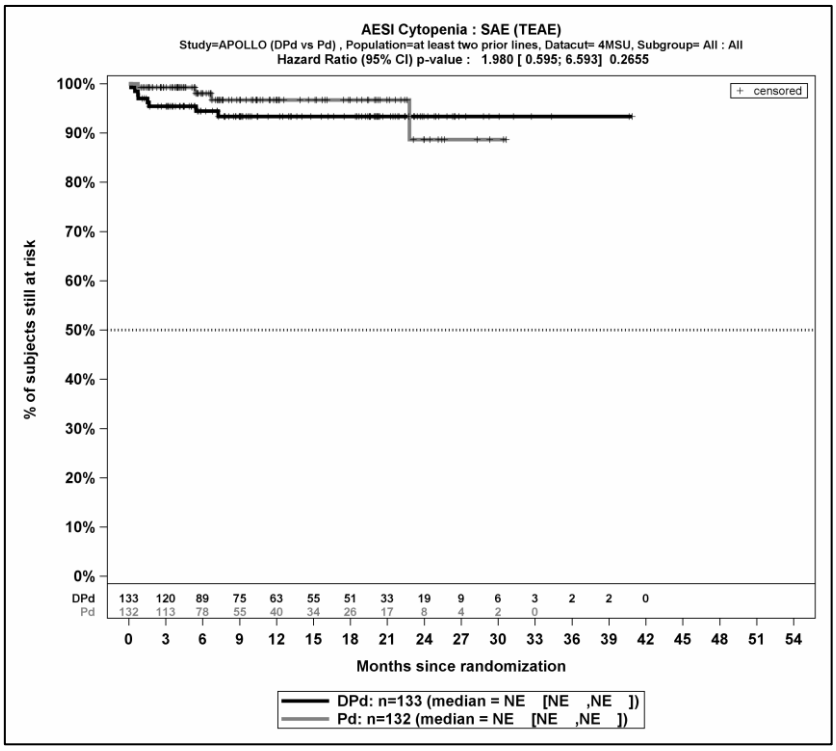
Quelle: (67)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



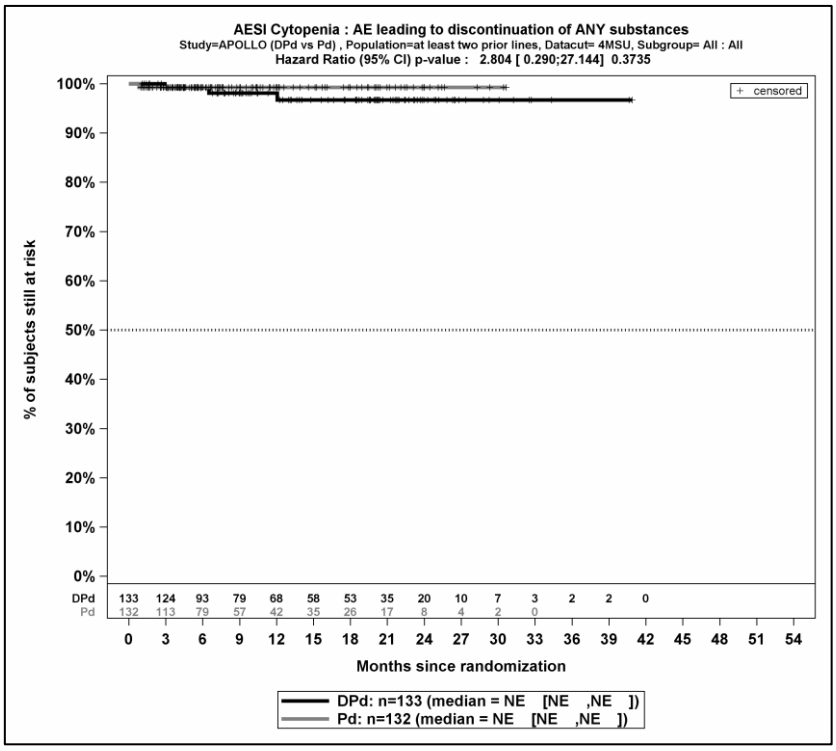
Quelle: (67)

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



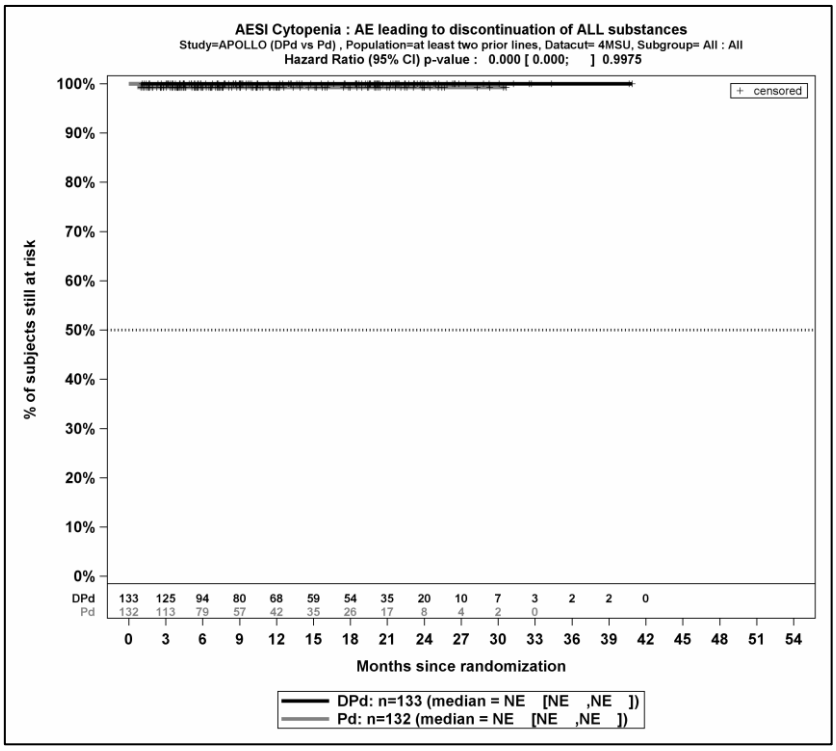
Quelle: (67)

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Pneumonie (PT-Aggregation) – ergänzende Darstellung

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,97; 3,46] p=0,0562	1,63 [0,98; 2,73] p=0,0612	9,20% [-0,20%; 18,50%] p=0,0560	1,59 [0,89; 2,82] p=0,1152
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,90; 4,12] p=0,0869	1,75 [0,91; 3,37] p=0,0938	6,90% [-1,00%; 14,70%] p=0,0876	1,73 [0,85; 3,54] p=0,1308
Schwerwiegende UE								
APOLLO	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,04; 4,40] p=0,0339	1,92 [1,03; 3,57] p=0,0391	9,10% [0,70%; 17,50%] p=0,0333	1,85 [0,94; 3,65] p=0,0737
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,97; 3,46] p=0,0562	1,63 [0,98; 2,73] p=0,0612	9,20% [-0,20%; 18,50%] p=0,0560	1,61 [0,91; 2,86] p=0,1018
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,95; 4,30] p=0,0618	1,83 [0,96; 3,51] p=0,0681	7,60% [-0,40%; 15,60%] p=0,0617	1,79 [0,88; 3,64] p=0,1062
Schwerwiegende UE								
APOLLO	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,04; 4,40] p=0,0339	1,92 [1,03; 3,57] p=0,0391	9,10% [0,70%; 17,50%] p=0,0333	1,88 [0,96; 3,70] p=0,0660
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median [95%-KI] (Monate)** [b]	**OR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RR [95%-KI] p-Wert** [c]	**RD [95%-KI] p-Wert** [c]	**HR [95%-KI] p-Wert** [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (23,3 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (14,4 %). 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=1,59 [0,89; 2,82]; p=0,1152).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (15,8 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (9,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,73 [0,85; 3,54]; p=0,1308).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (18,8 %) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (9,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,14 [1,04; 4,40]; p=0,0339), das Relative Risiko (RR=1,92 [1,03; 3,57]; p=0,0391) und die Risikodifferenz (RD=9,10 % [0,70 %; 17,50 %]; p=0,0333) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,85 [0,94; 3,65]; p=0,0737).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (23,3 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (14,4 %). 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=1,61 [0,91; 2,86]; p=0,1018).

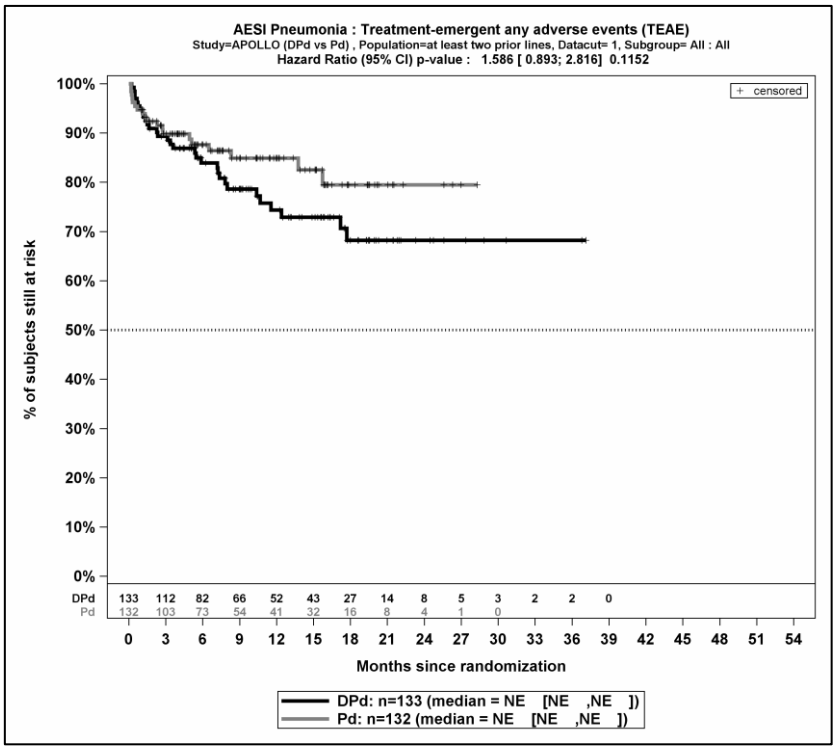
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (16,5 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (9,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,79 [0,88; 3,64]; p=0,1062).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (18,8 %) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (9,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,14 [1,04; 4,40]; p=0,0339), das Relative Risiko (RR=1,92 [1,03; 3,57]; p=0,0391) und die Risikodifferenz (RD=9,10 % [0,70 %; 17,50 %]; p=0,0333) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,88 [0,96; 3,70]; p=0,0660).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

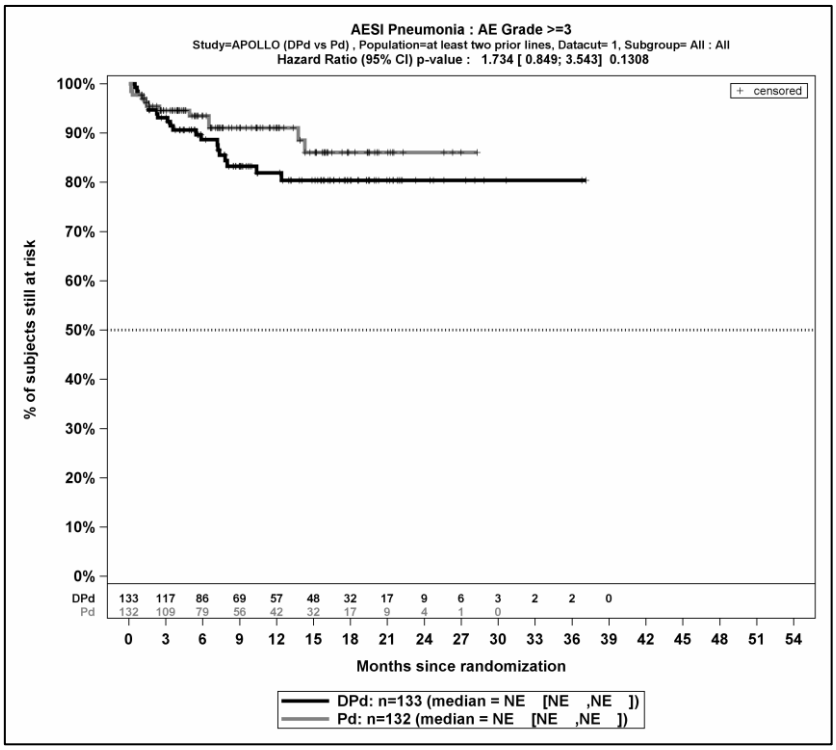
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-99 bis Abbildung 4-102 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-103 bis Abbildung 4-107.



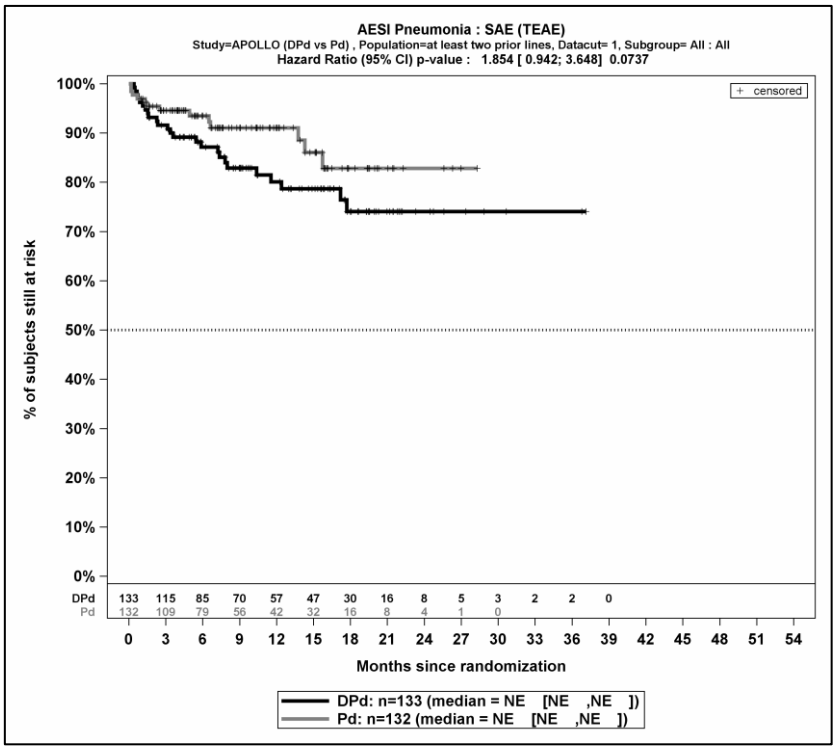
Quelle: (67)

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



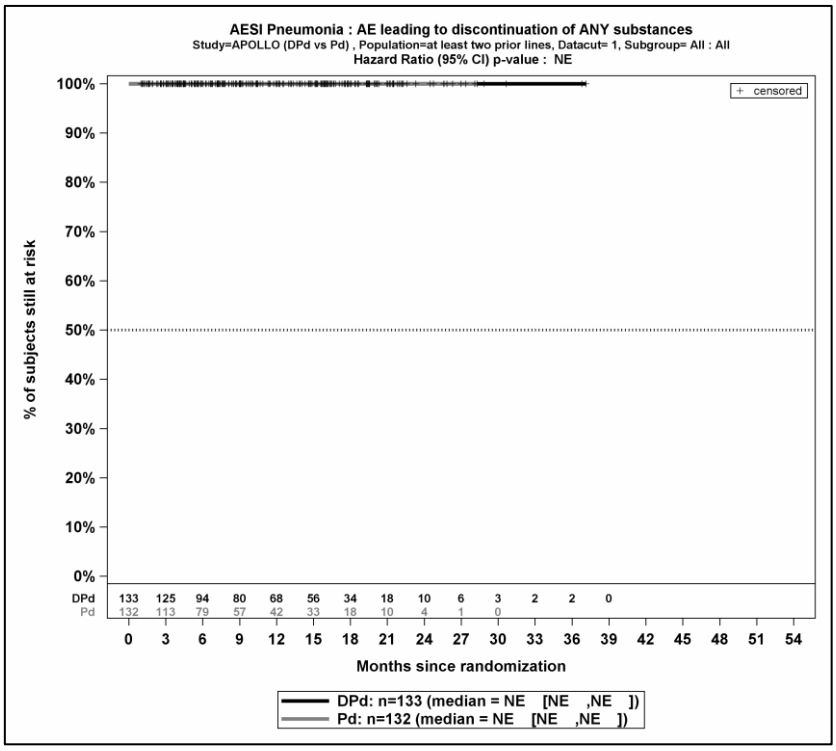
Quelle: (67)

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



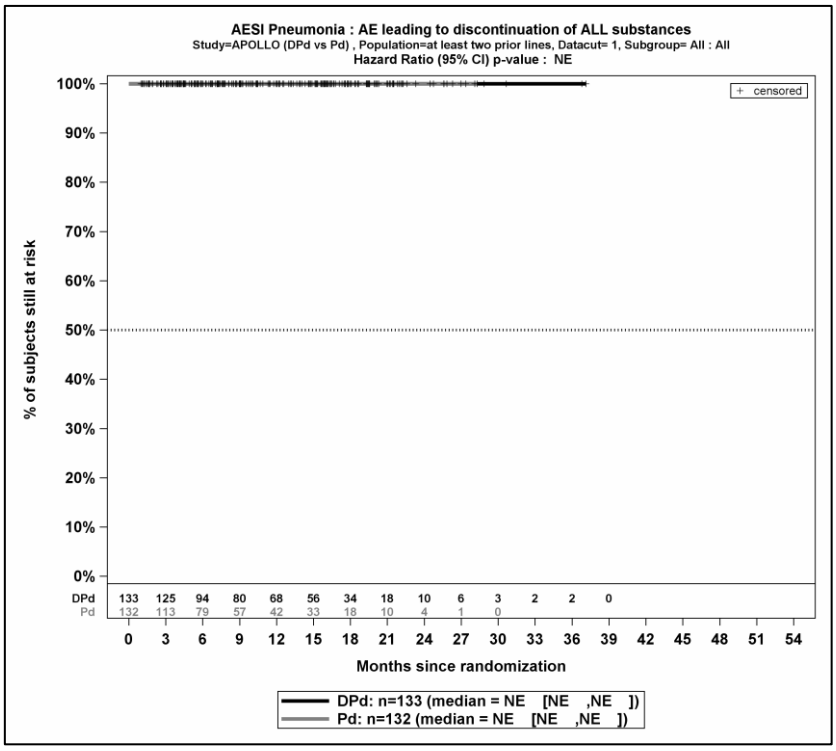
Quelle: (67)

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



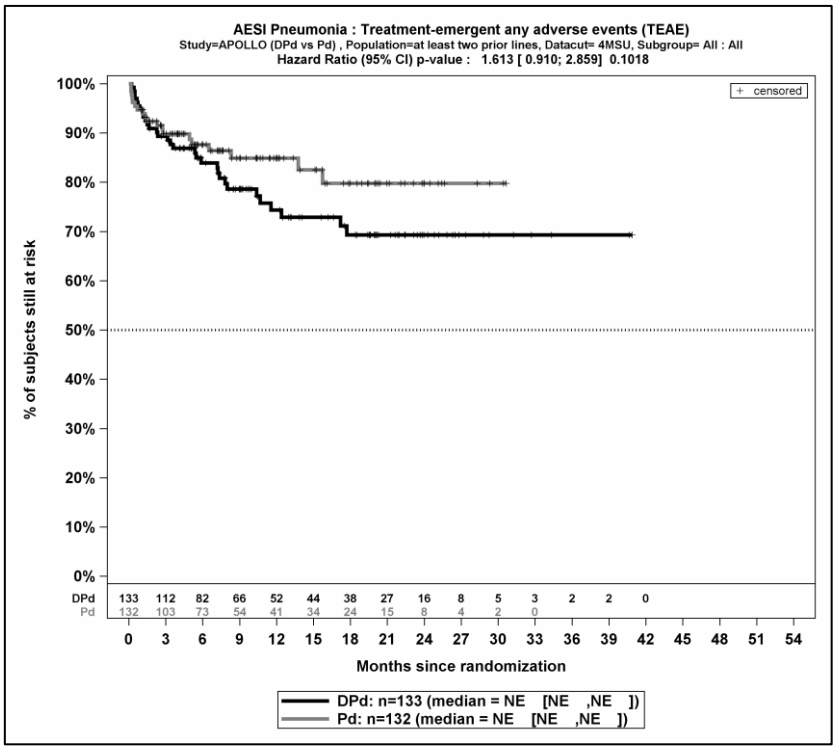
Quelle: (67)

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



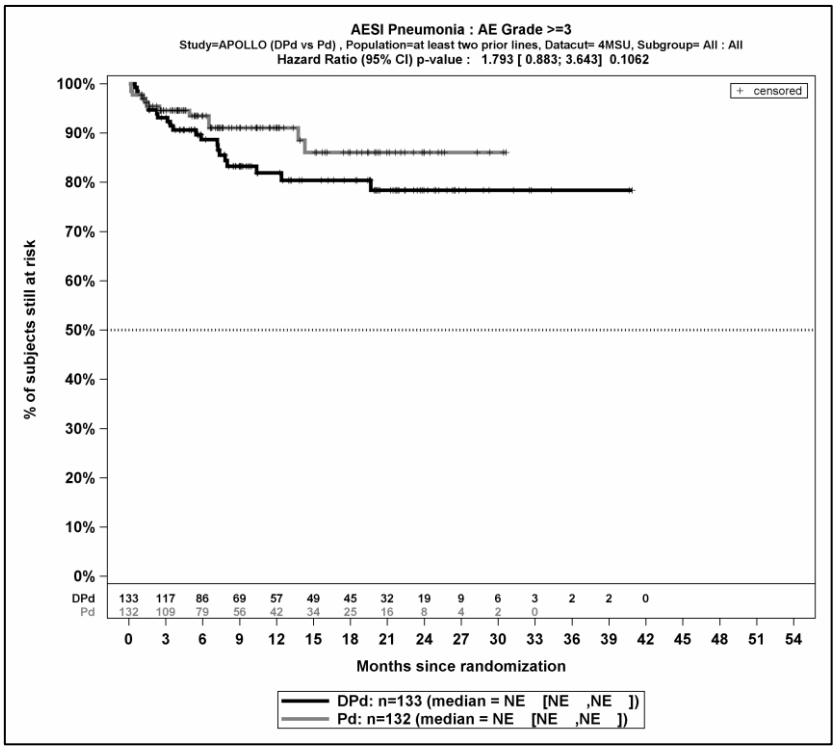
Quelle: (67)

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



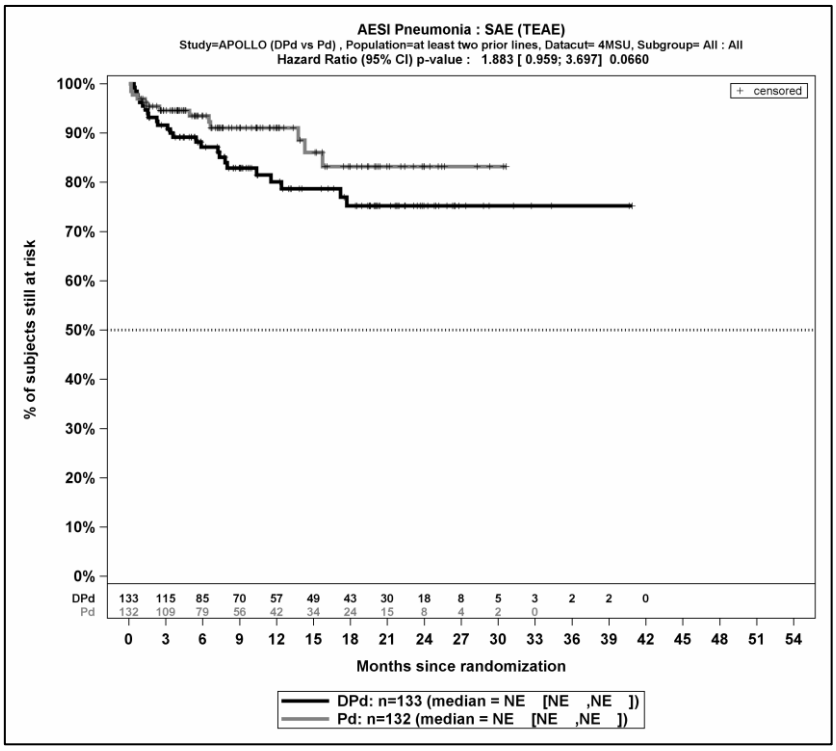
Quelle: (67)

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



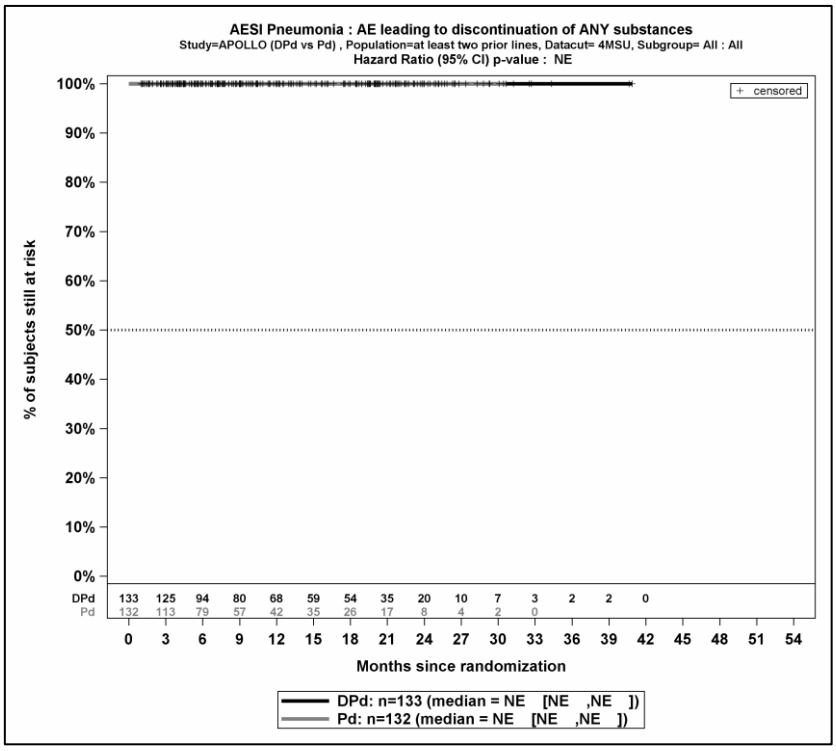
Quelle: (67)

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



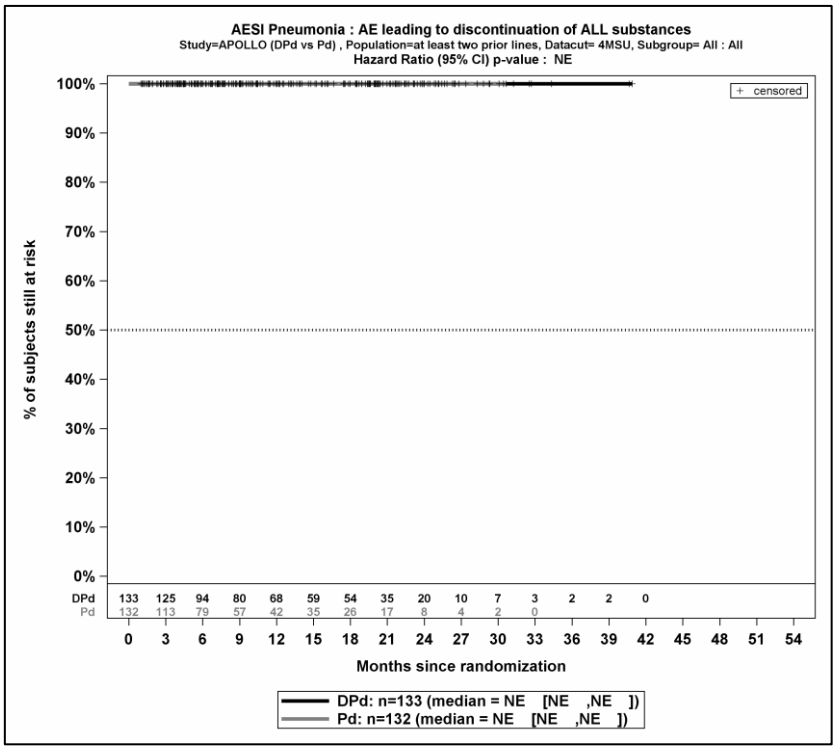
Quelle: (67)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – ergänzende Darstellung

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,86] p=0,4220	0,66 [0,24; 1,81] p=0,4232	-2,30% [-8,00%; 3,30%] p=0,4207	0,62 [0,22; 1,75] p=0,3683
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,04; 2,97] p=0,2977	0,33 [0,04; 2,99] p=0,3225	-1,60% [-4,60%; 1,40%] p=0,3027	0,32 [0,03; 3,05] p=0,3197
Schwerwiegende UE								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,20] p=0,3223	0,34 [0,04; 3,21] p=0,3457	-1,50% [-4,50%; 1,50%] p=0,3209	0,32 [0,03; 3,10] p=0,3261
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,86] p=0,4220	0,66 [0,24; 1,81] p=0,4232	-2,30% [-8,00%; 3,30%] p=0,4207	0,62 [0,22; 1,75] p=0,3683
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,04; 2,97] p=0,2977	0,33 [0,04; 2,99] p=0,3225	-1,60% [-4,60%; 1,40%] p=0,3027	0,32 [0,03; 3,05] p=0,3197
Schwerwiegende UE								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,20] p=0,3223	0,34 [0,04; 3,21] p=0,3457	-1,50% [-4,50%; 1,50%] p=0,3209	0,32 [0,03; 3,10] p=0,3261
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,5 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (6,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,22; 1,75]; p=0,3683).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,03; 3,05]; p=0,3197).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,03; 3,10]; p=0,3261).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,5 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (6,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,22; 1,75]; p=0,3683).

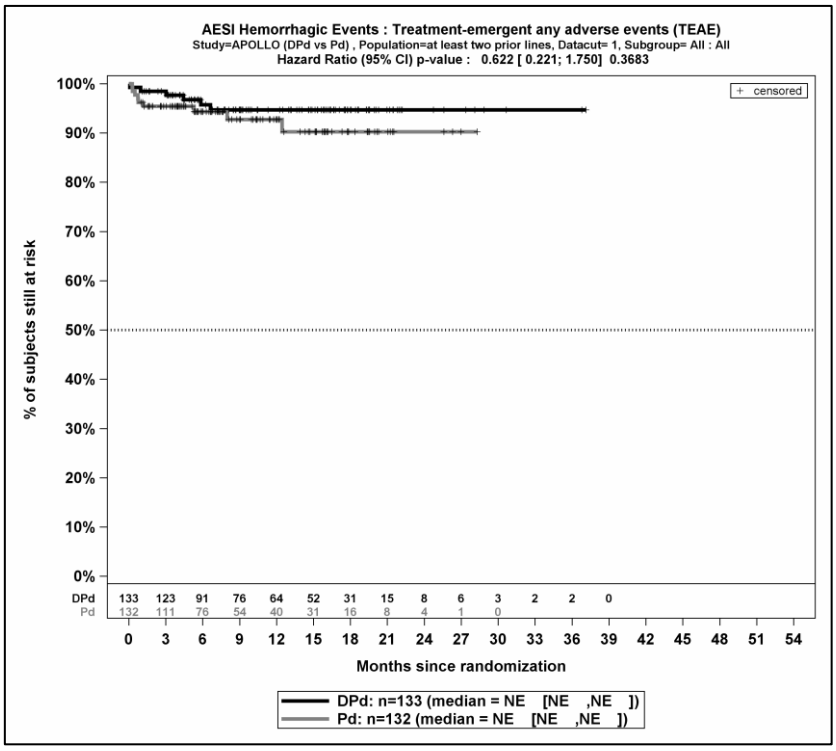
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,03; 3,05]; p=0,3197).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,03; 3,10]; p=0,3261).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

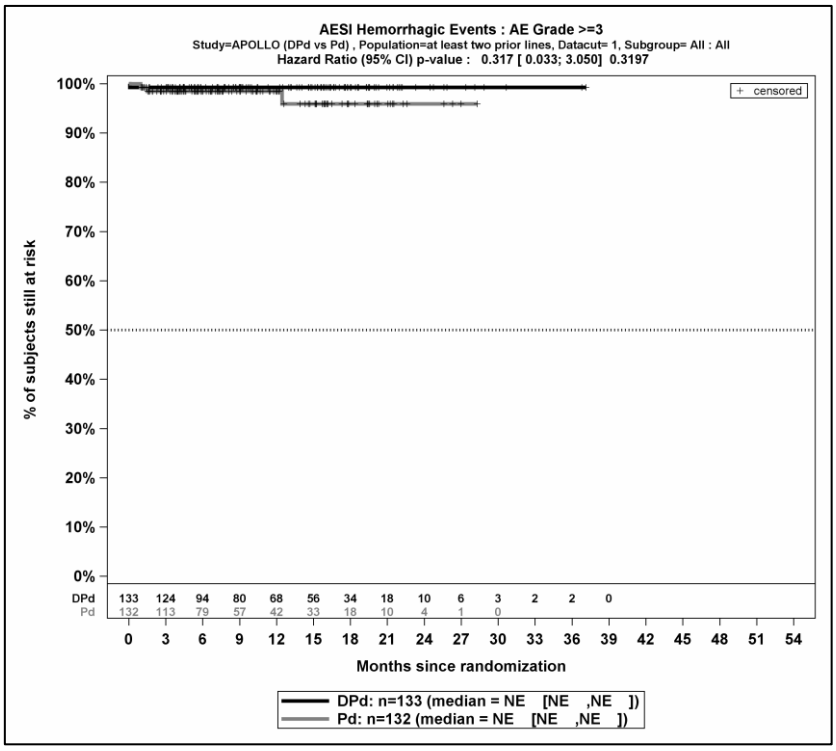
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-108 bis Abbildung 4-112 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-113 bis Abbildung 4-117.



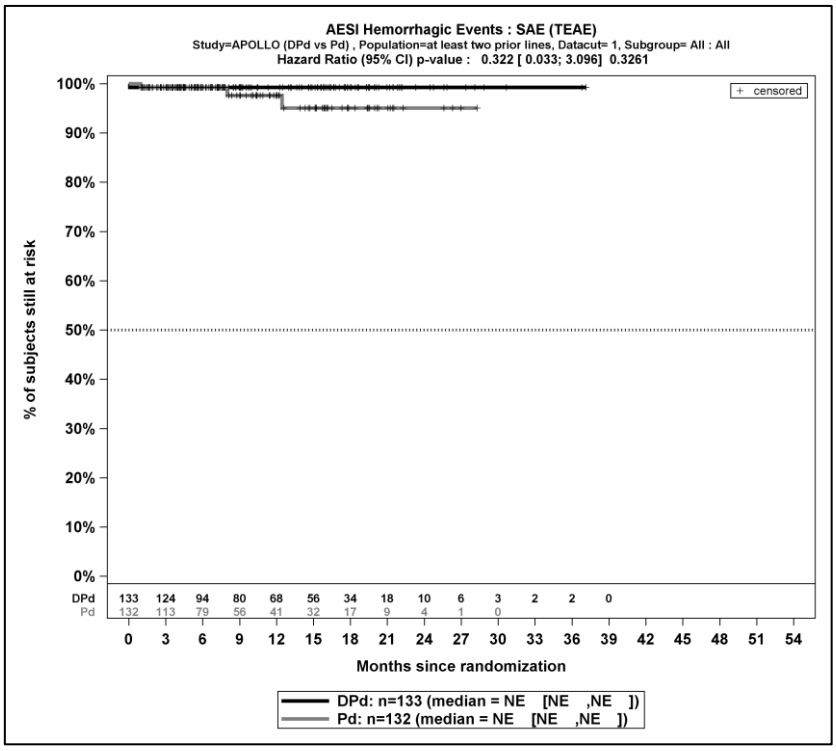
Quelle: (67)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



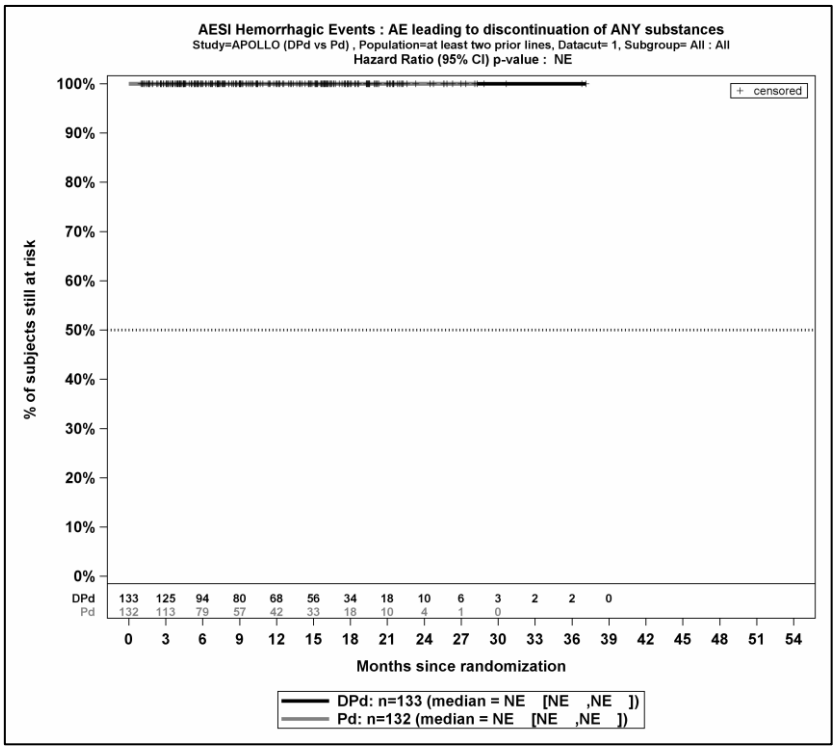
Quelle: (67)

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



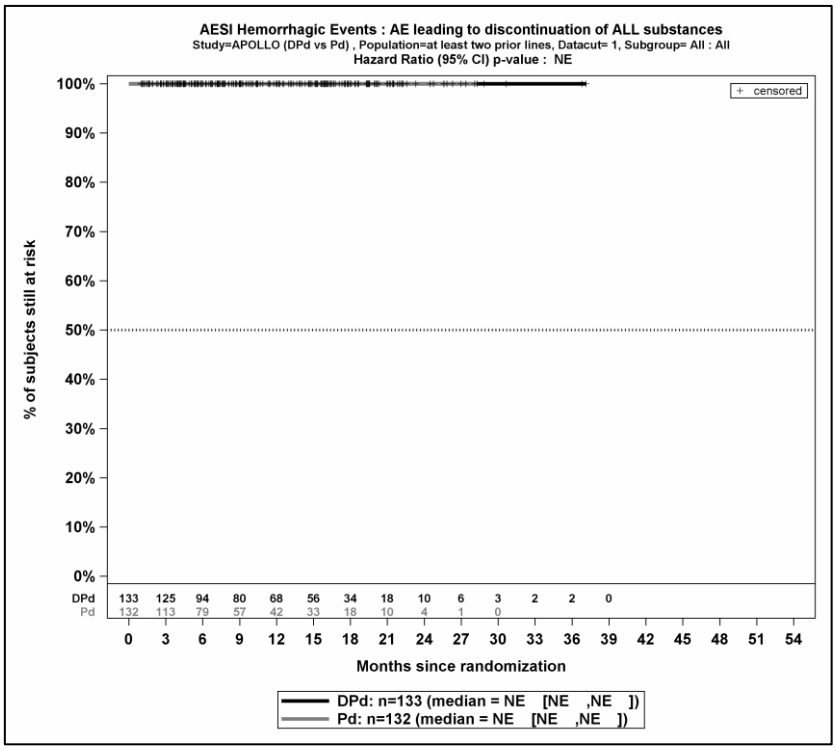
Quelle: (67)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



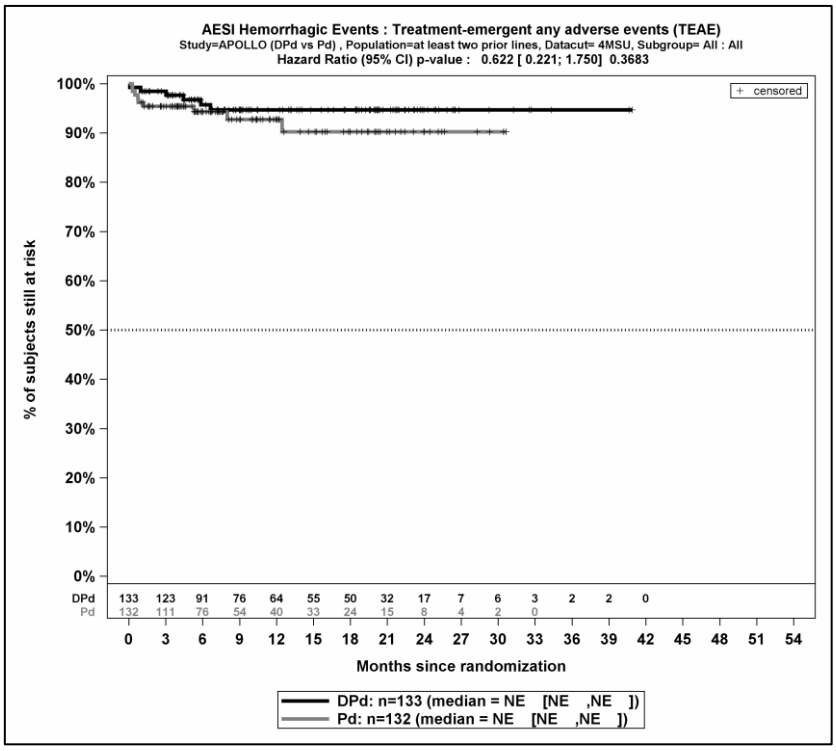
Quelle: (67)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



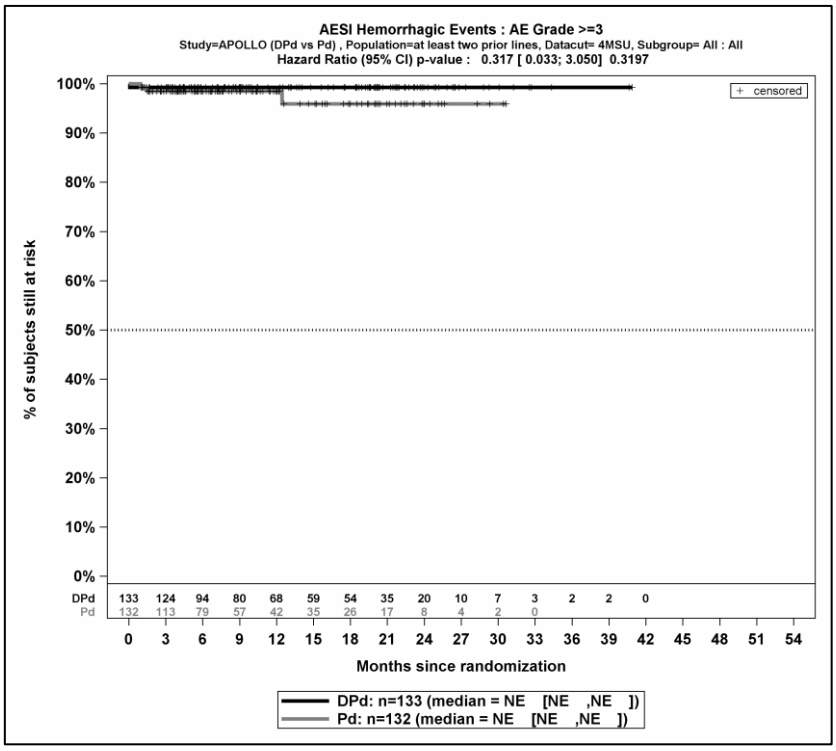
Quelle: (67)

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



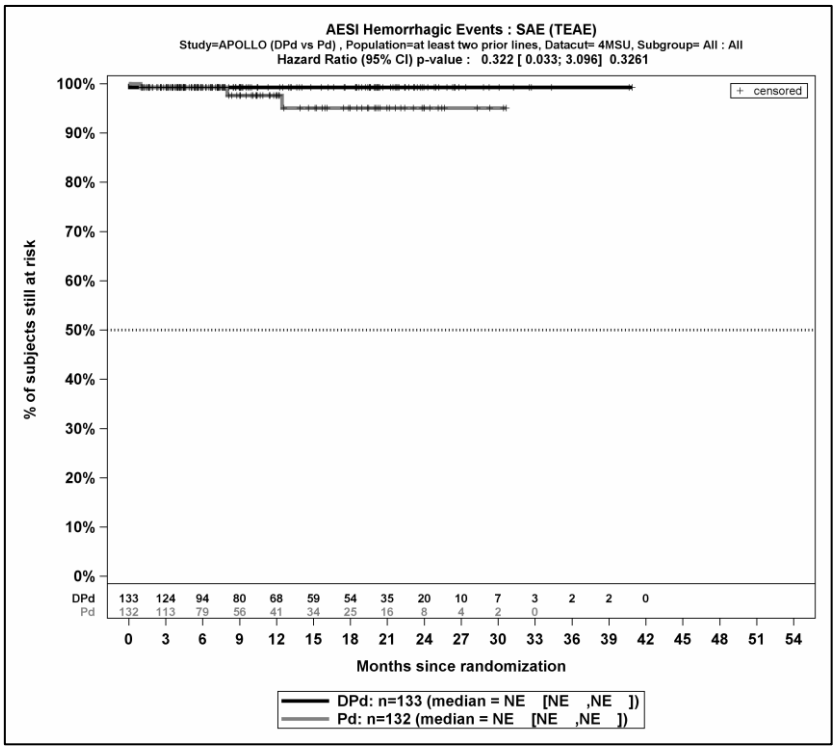
Quelle: (67)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



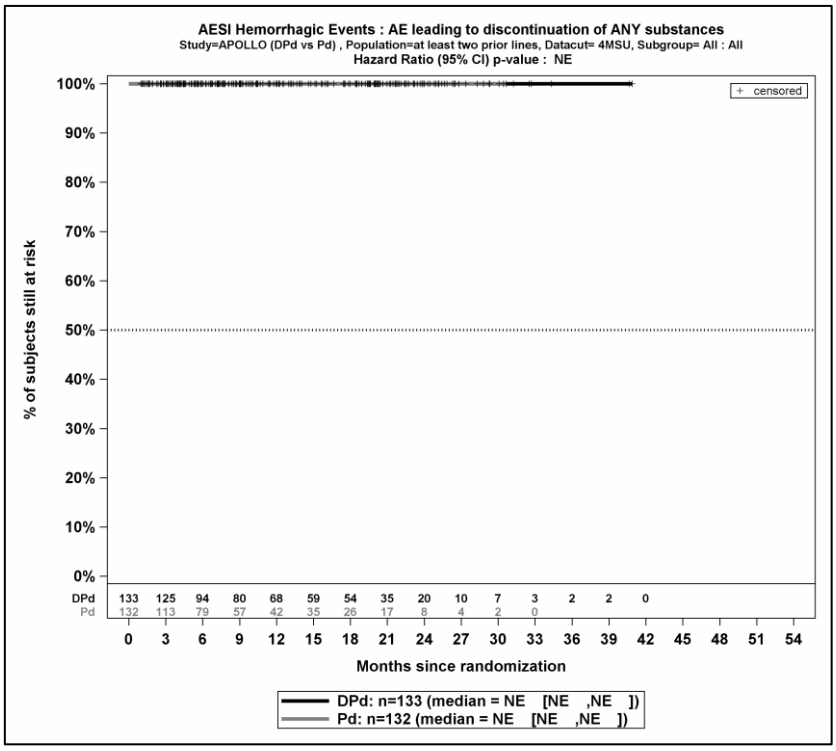
Quelle: (67)

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



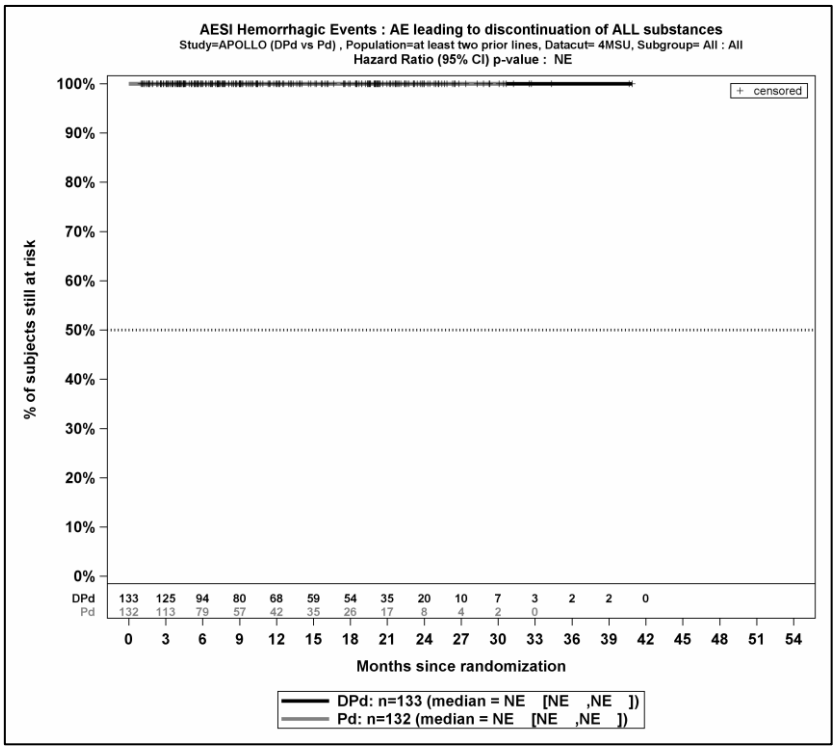
Quelle: (67)

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – ergänzende Darstellung

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,51; 6,29] p=0,3560	1,74 [0,53; 5,72] p=0,3622	2,30% [-2,50%; 7,10%] p=0,3563	1,61 [0,47; 5,52] p=0,4483
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,46] p=0,5468	0,49 [0,05; 5,21] p=0,5538	-0,80% [-3,30%; 1,80%] p=0,5455	0,46 [0,04; 5,04] p=0,5226
Schwerwiegende UE								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,46] p=0,5468	0,49 [0,05; 5,21] p=0,5538	-0,80% [-3,30%; 1,80%] p=0,5455	0,46 [0,04; 5,04] p=0,5226
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,70; 7,89] p=0,1543	2,23 [0,72; 6,97] p=0,1661	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1531	1,99 [0,61; 6,49] p=0,2535
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,46] p=0,5468	0,49 [0,05; 5,21] p=0,5538	-0,80% [-3,30%; 1,80%] p=0,5455	0,46 [0,04; 5,04] p=0,5226
Schwerwiegende UE								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,46] p=0,5468	0,49 [0,05; 5,21] p=0,5538	-0,80% [-3,30%; 1,80%] p=0,5455	0,46 [0,04; 5,04] p=0,5226
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (5,3 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,0 %). 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=1,61 [0,47; 5,52]; p=0,4483).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,04; 5,04]; p=0,5226).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,04; 5,04]; p=0,5226).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (6,8 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,0 %). 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=1,99 [0,61; 6,49]; p=0,2535).

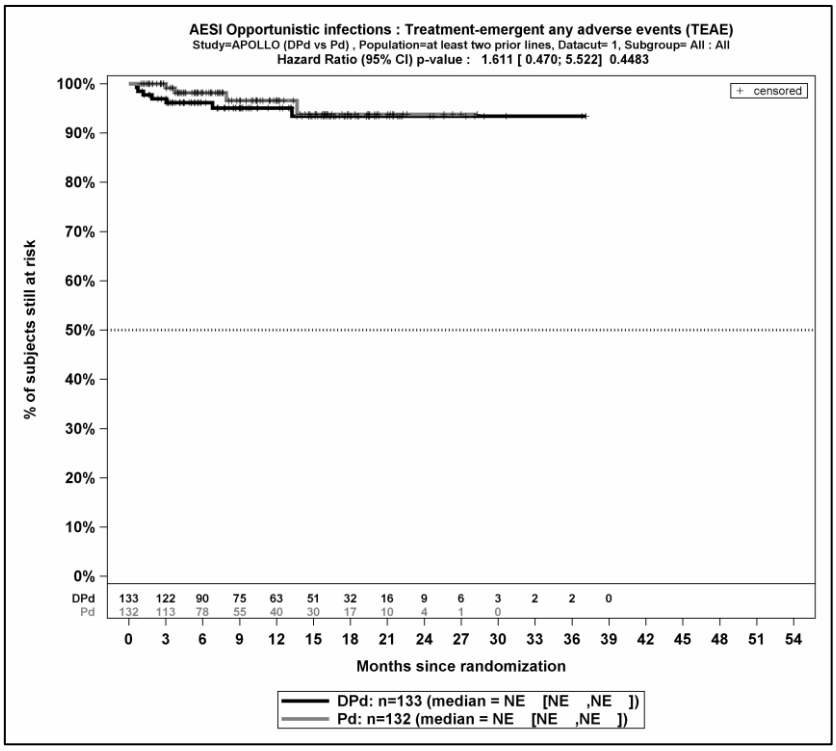
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,04; 5,04]; p=0,5226).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,04; 5,04]; p=0,5226).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

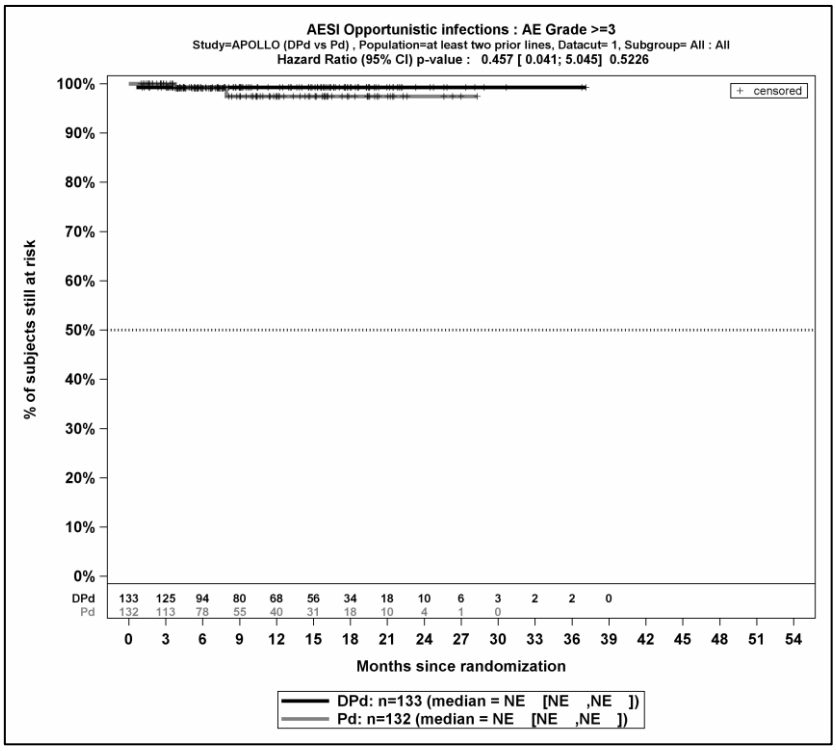
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-118 bis Abbildung 4-122 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-123 bis Abbildung 4-127.



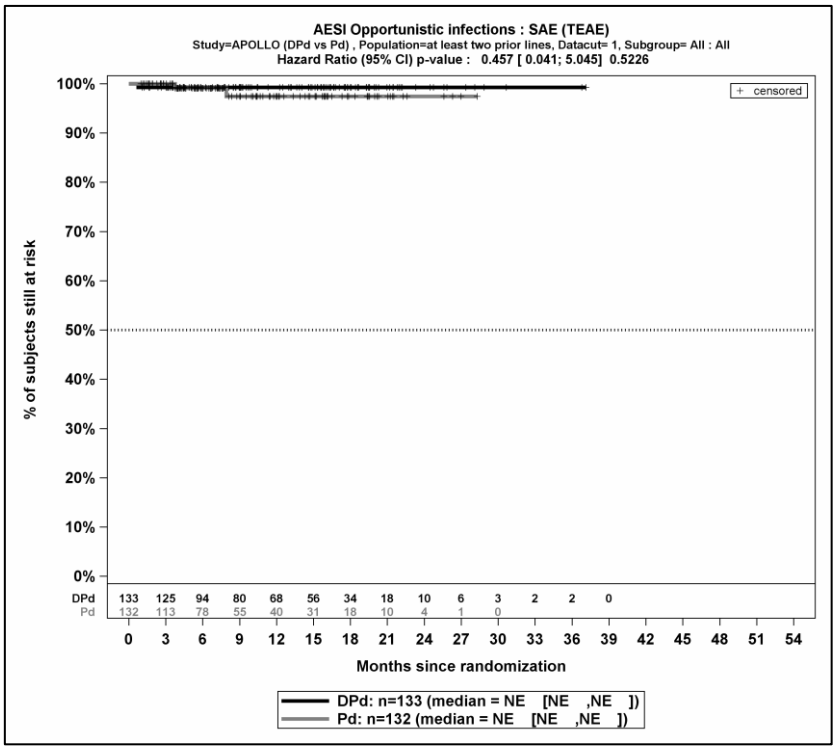
Quelle: (67)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



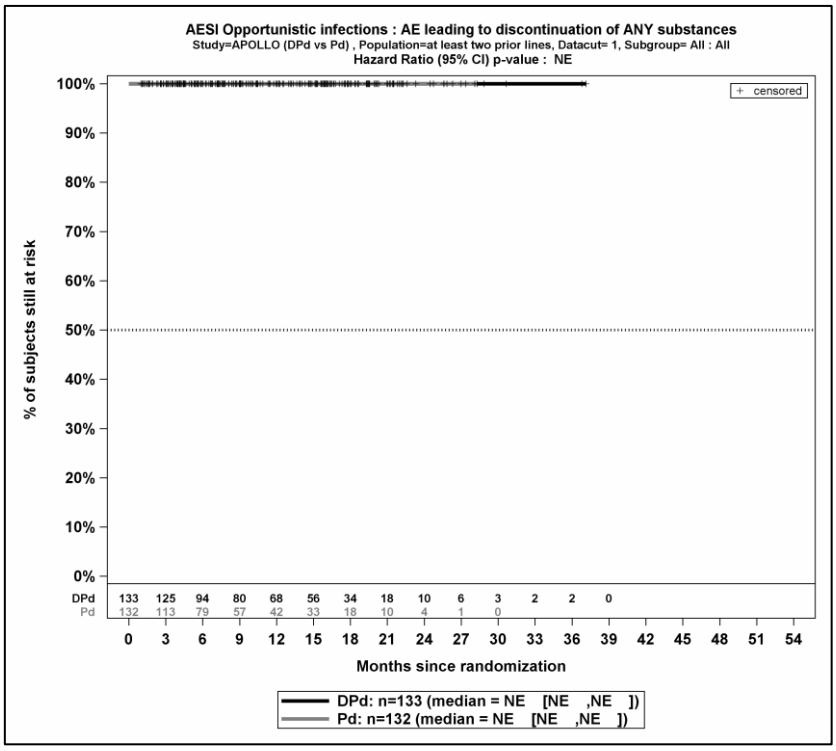
Quelle: (67)

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



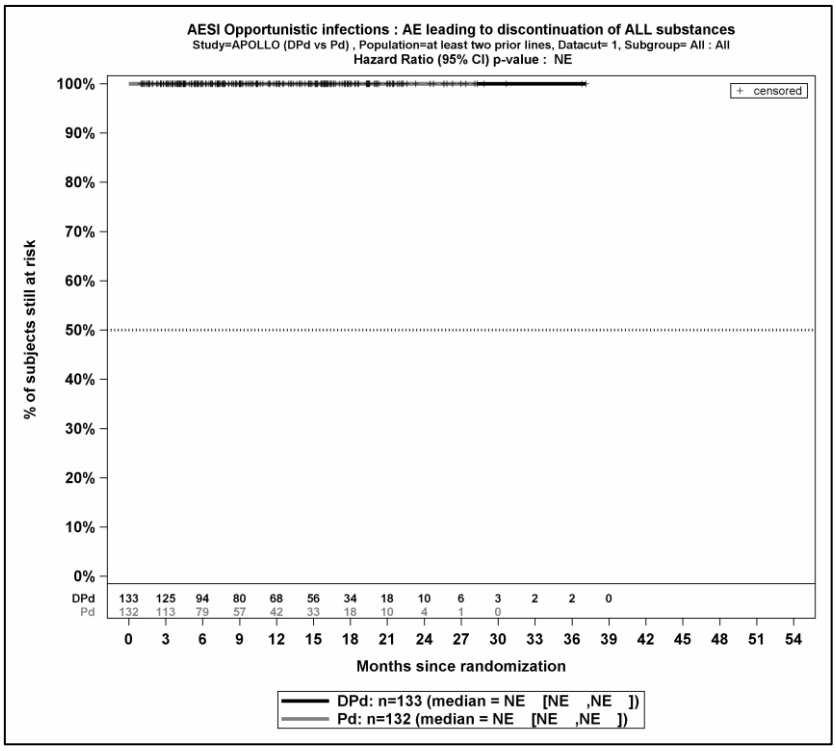
Quelle: (67)

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



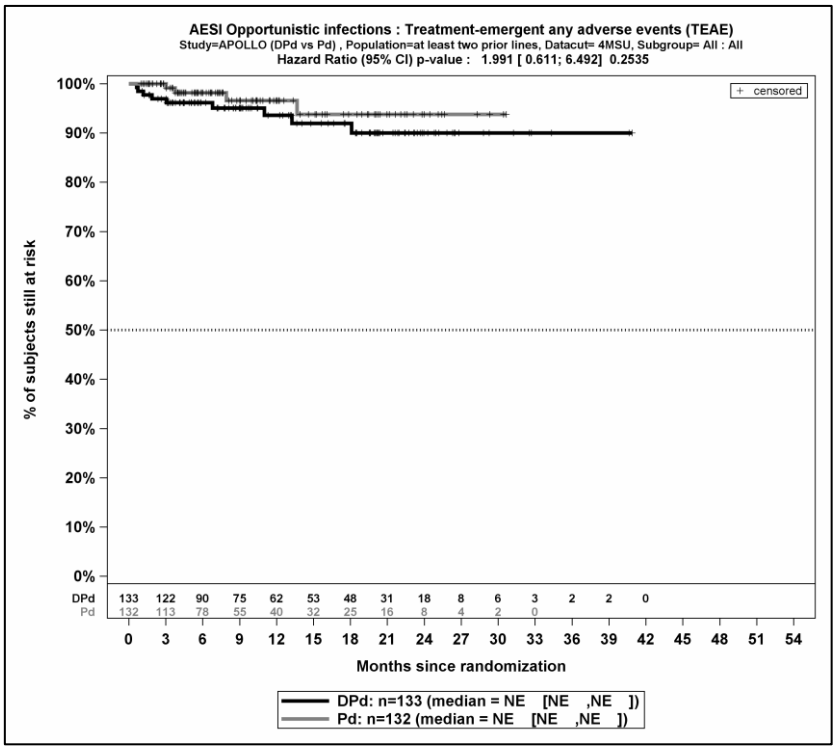
Quelle: (67)

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



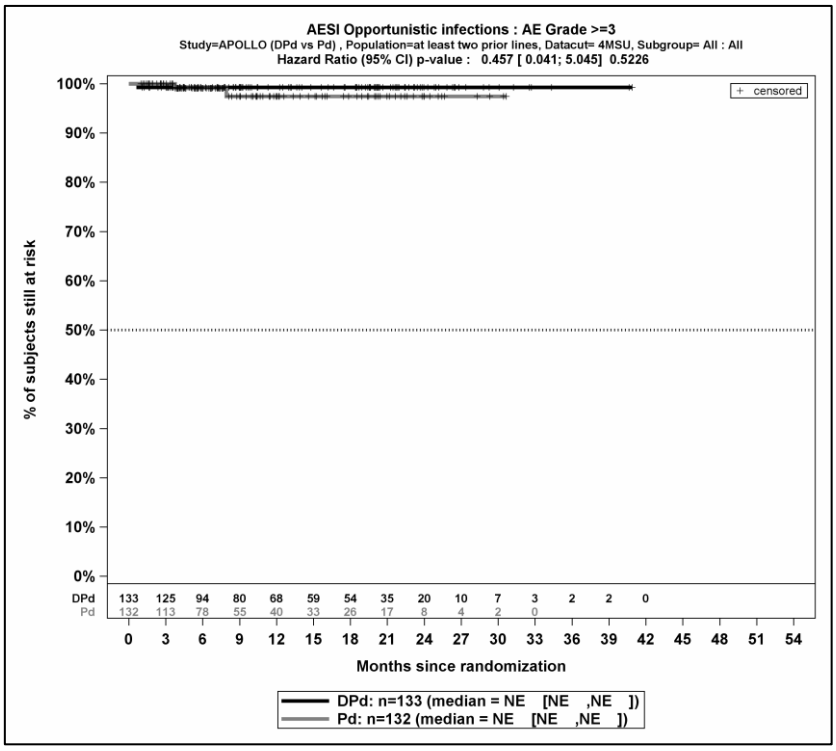
Quelle: (67)

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



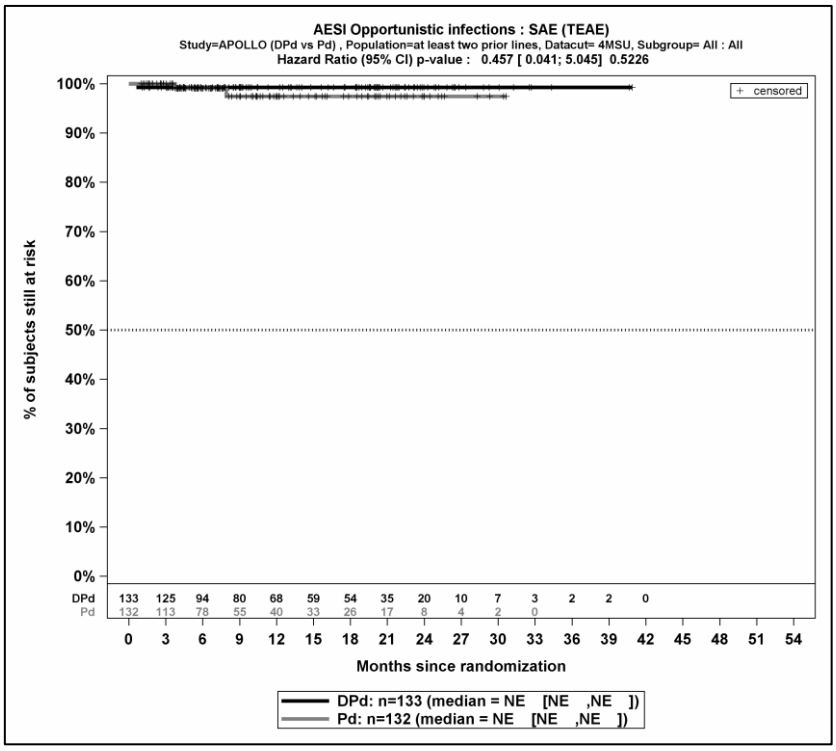
Quelle: (67)

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



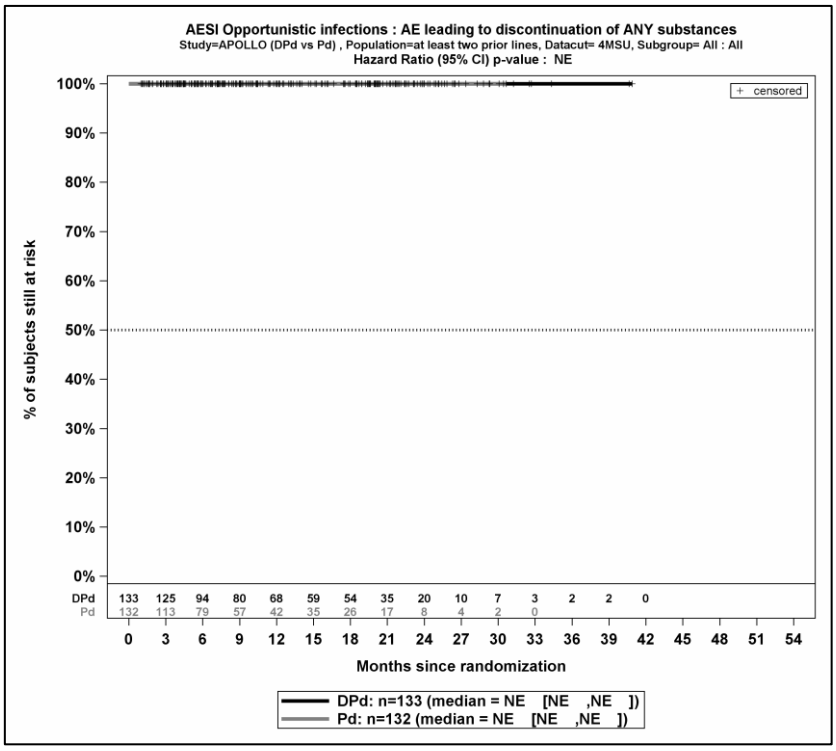
Quelle: (67)

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



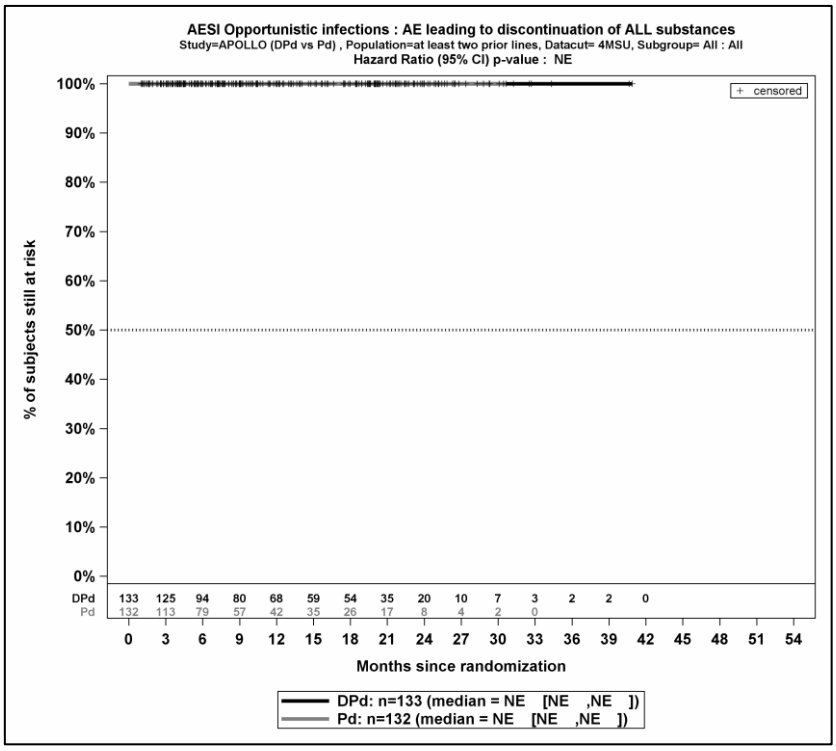
Quelle: (67)

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Virale Infektionen (PT-Aggregation) – ergänzende Darstellung

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über *UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,76; 5,01] p=0,1605	1,87 [0,77; 4,55] p=0,1679	4,60% [-1,80%; 11,00%] p=0,1587	1,74 [0,69; 4,41] p=0,2403
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,25] p=0,9943	0,99 [0,14; 7,00] p=0,9943	0,00% [-2,90%; 2,90%] p=0,9943	0,84 [0,12; 6,08] p=0,8623
Schwerwiegende UE								
APOLLO	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,37; 11,50] p=0,4061	2,01 [0,38; 10,75] p=0,4133	1,50% [-2,10%; 5,10%] p=0,4027	1,86 [0,34; 10,31] p=0,4779
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
APOLLO	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,83; 5,41] p=0,1105	2,01 [0,84; 4,83] p=0,1181	5,40% [-1,20%; 11,90%] p=0,1078	1,91 [0,77; 4,76] p=0,1651
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
APOLLO	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,25] p=0,9943	0,99 [0,14; 7,00] p=0,9943	0,00% [-2,90%; 2,90%] p=0,9943	0,83 [0,11; 6,00] p=0,8510
Schwerwiegende UE								
APOLLO	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	2/132 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,37; 11,50] p=0,4061	2,01 [0,38; 10,75] p=0,4133	1,50% [-2,10%; 5,10%] p=0,4027	1,84 [0,33; 10,24] p=0,4842
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
APOLLO	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3181	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
APOLLO	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/132 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Safety 3L+ Population

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem approximierten Wald-Test und OR inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test berechnet

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (9,8 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (5,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,74 [0,69; 4,41]; p=0,2403).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,12; 6,08]; p=0,8623).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von* besonderem *Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (3,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,86 [0,34; 10,31]; p=0,4779).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (10,5 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (5,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,91 [0,77; 4,76]; p=0,1651).

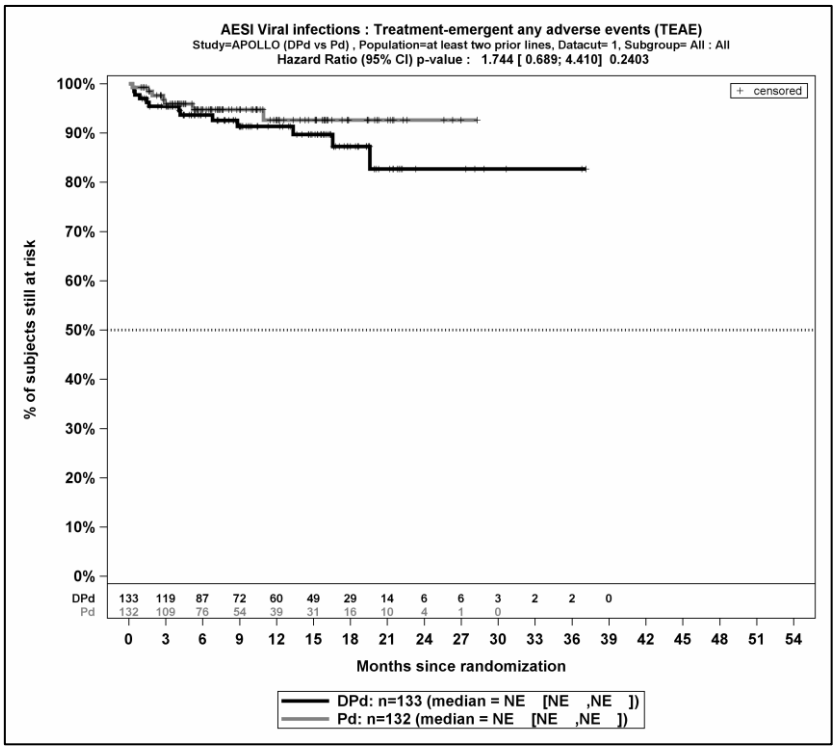
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,11; 6,00]; p=0,8510).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (3,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,84 [0,33; 10,24]; p=0,4842).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

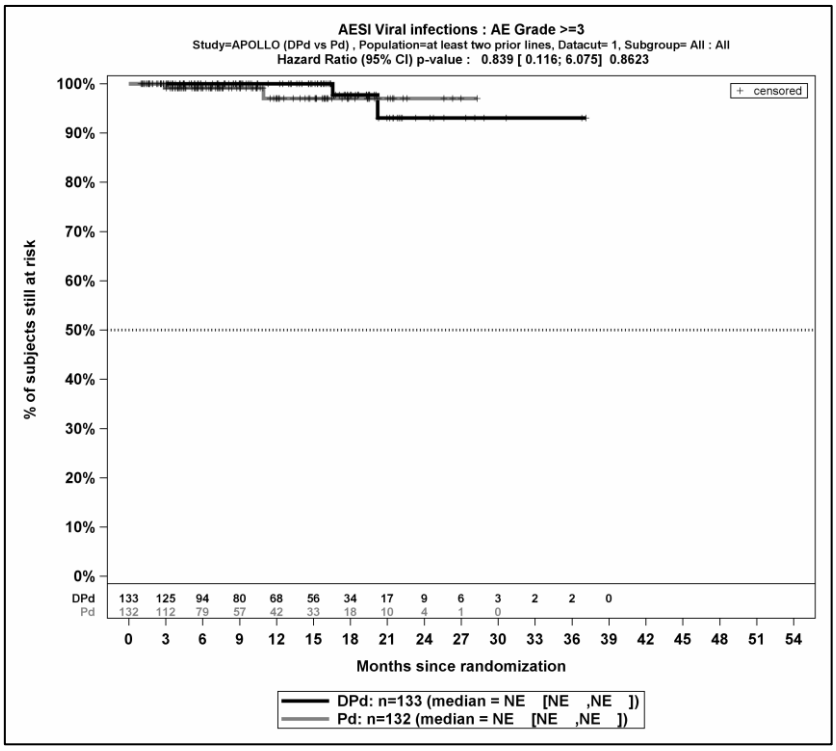
Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Abbildung 4-128 bis Abbildung 4-132 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der Studie APOLLO für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation)* des 1. Datenschnittes für die Safety 3L+ Population (*Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*). Die analoge Darstellung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt erfolgt in Abbildung 4-133 bis Abbildung 4-137.



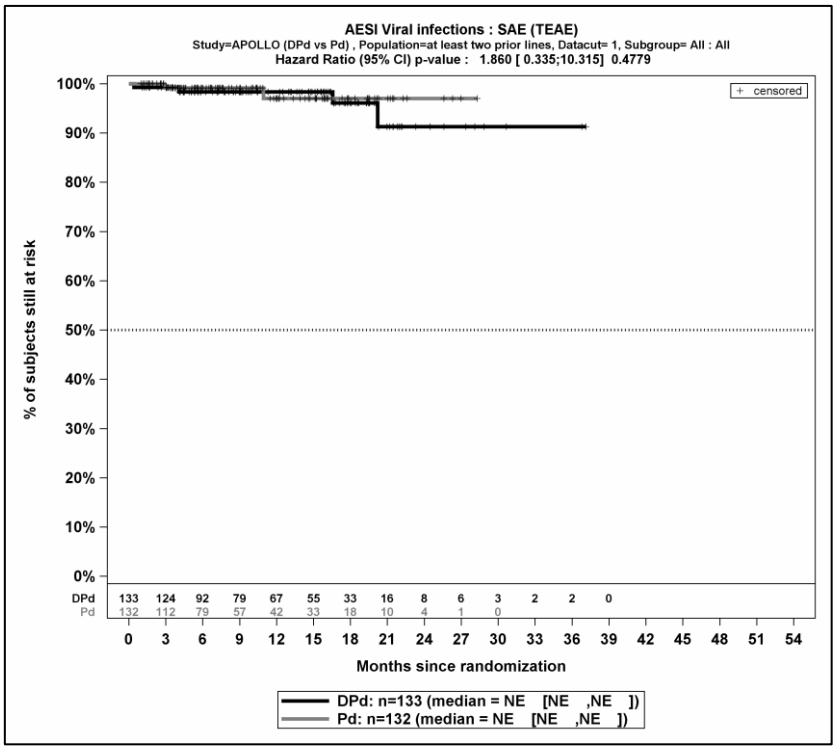
Quelle: (67)

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



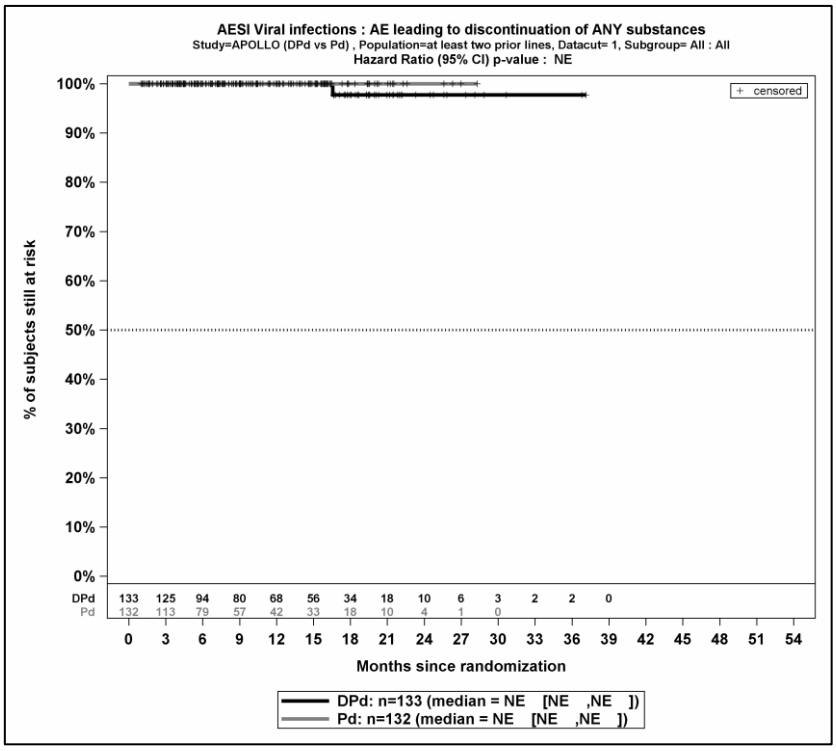
Quelle: (67)

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



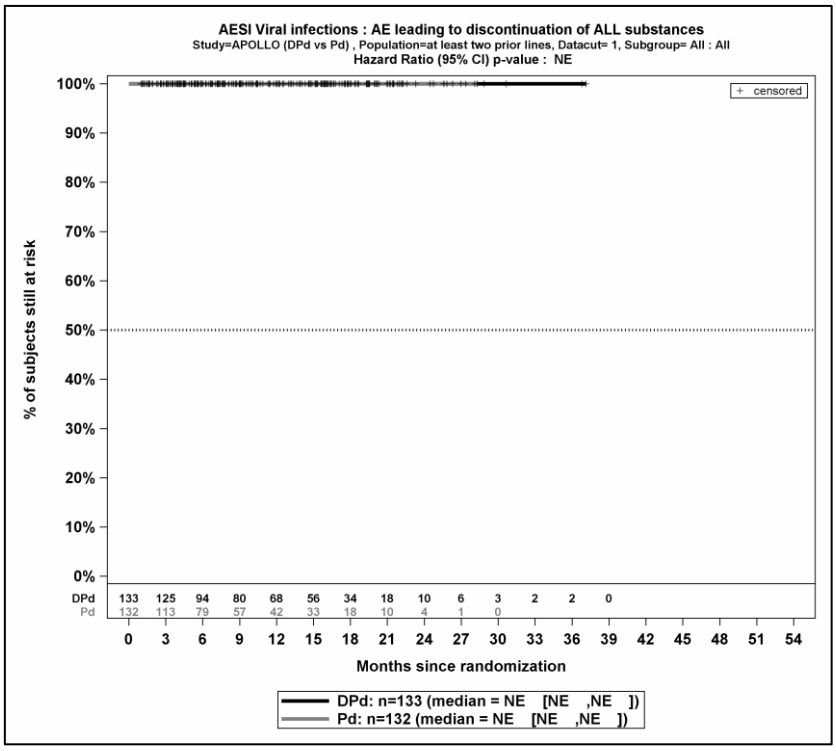
Quelle: (67)

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



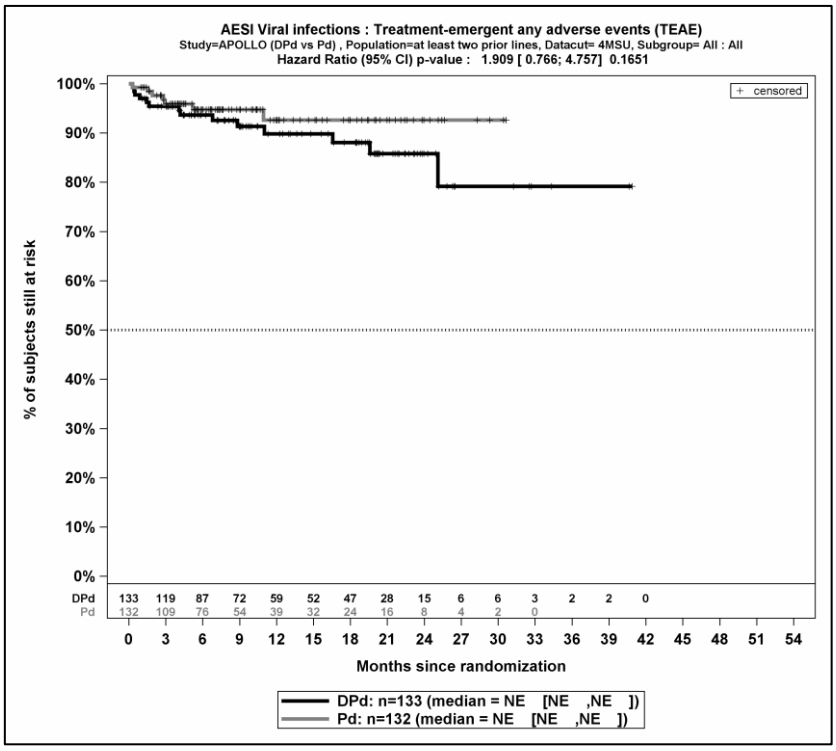
Quelle: (67)

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



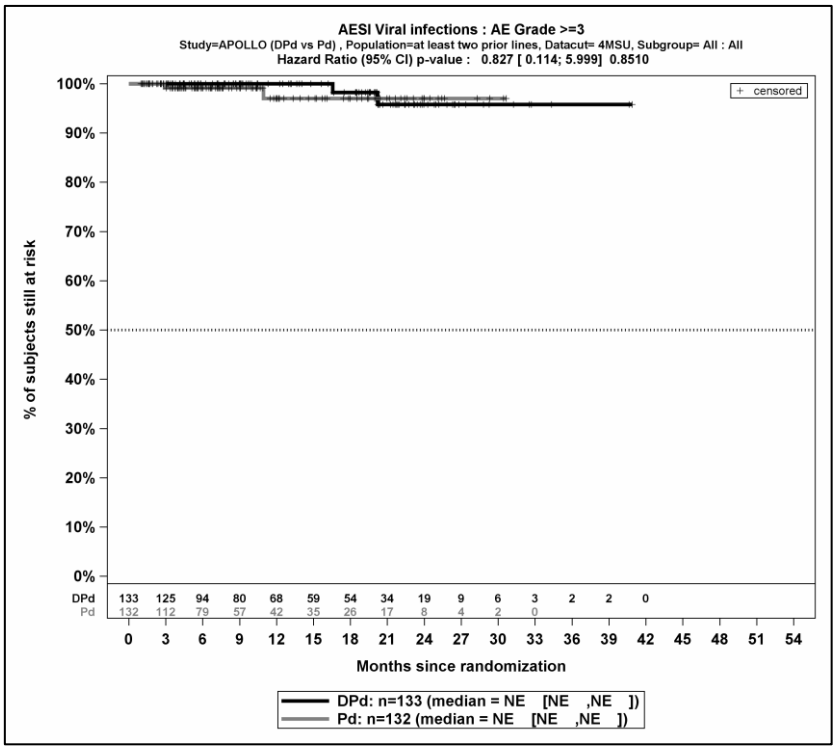
Quelle: (67)

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



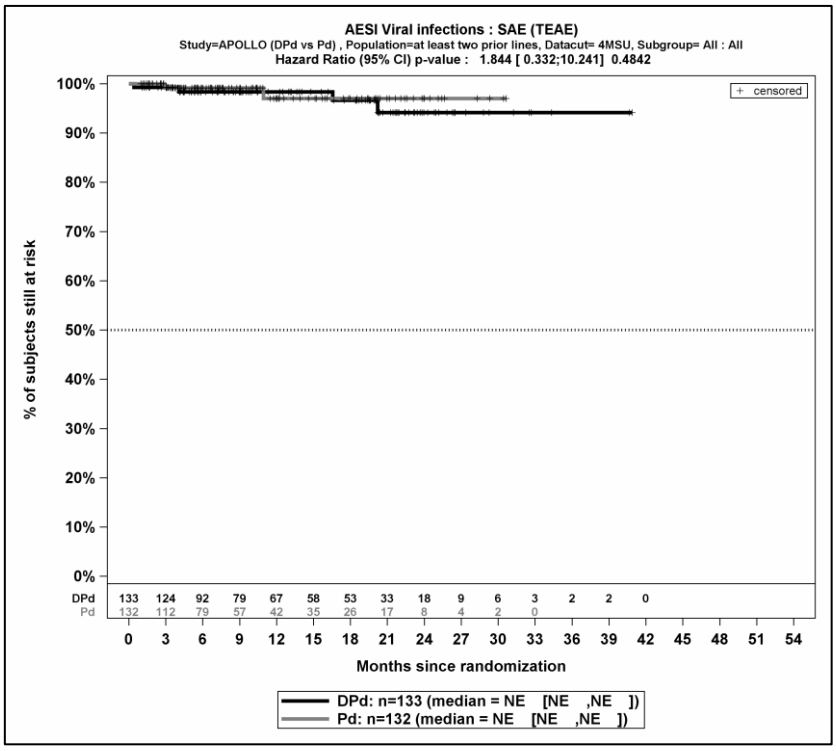
Quelle: (67)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Jegliche UE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



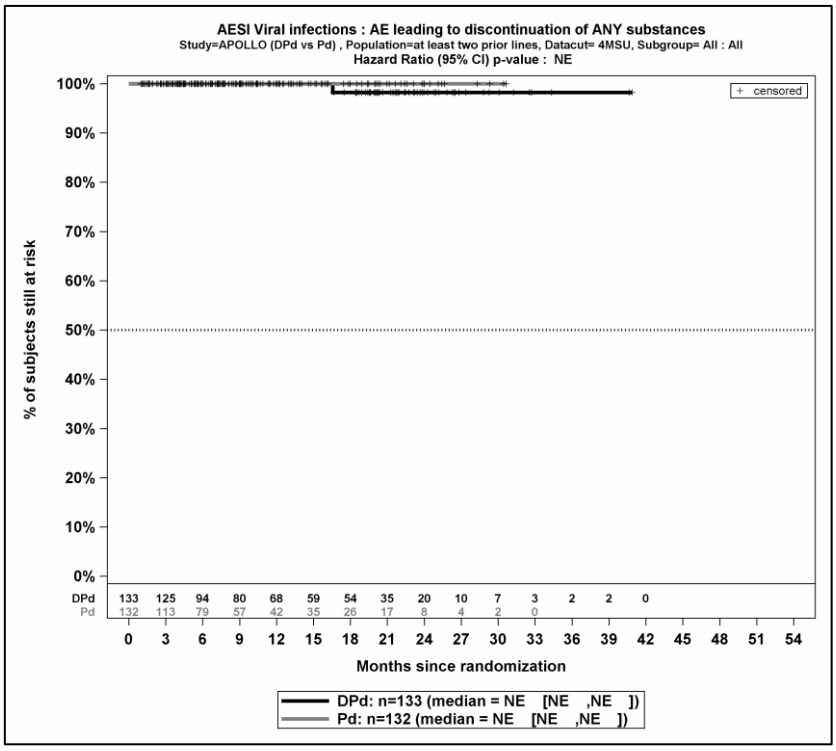
Quelle: (67)

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



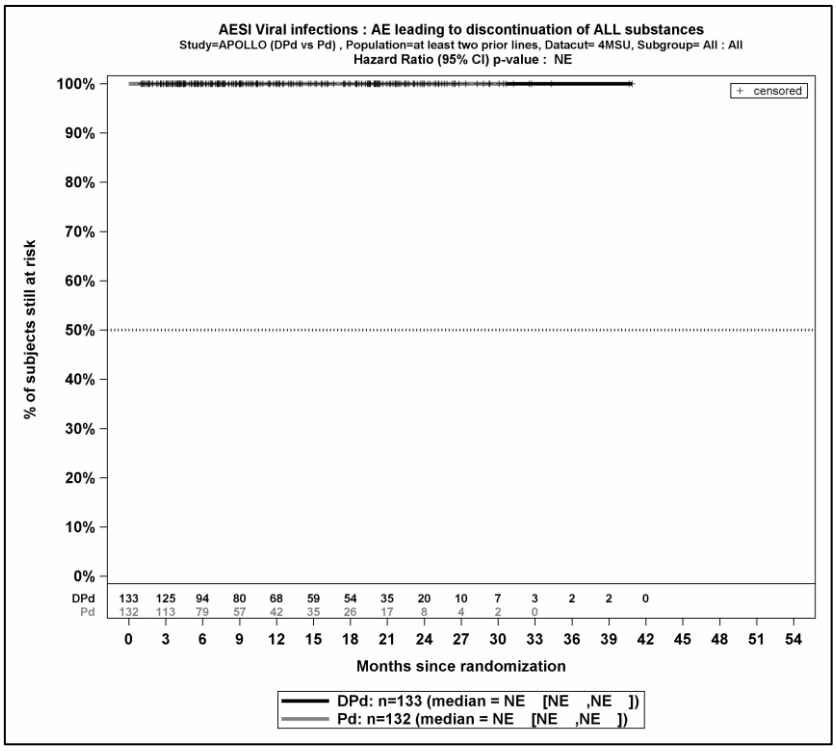
Quelle: (67)

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – SUE, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

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

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die in der Studie APOLLO durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in der Tabelle 4-107 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen. Aus diesen Effektmodifikatoren ergibt sich die in Tabelle 4-108 darstellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen wird in Abschnitt 4.2.5.5.2 detailliert aufgeführt. Die Darstellung der Subgruppen erfolgt für die ITT 3L+ Population. Die Subgruppenanalysen werden für die Mortalität, die Morbidität und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität für den 1. Datenschnitt dargestellt. Für die Verträglichkeit werden in Form der Subgruppenanalysen des 2. Datenschnittes die reifsten verfügbaren Daten der Studie APOLLO dargestellt.

Tabelle 4-107: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt **Datenschnitt** Studie	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelom-Typ** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko** (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt (mild, moderat, schwer))	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 kg bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Mortalität													
1. Datenschnitt													
Gesamtüberleben													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität													
1. Datenschnitt													
Progressionsfreies Überleben													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression [a]													
APOLLO	●	●	●	●	[a]	●	[a]	[a]	[a]	[a]	[a]	[a]	[a]
Ansprechrate													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum ersten Ansprechen													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt **Datenschnitt** Studie	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelom-Typ** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko** (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt (mild, moderat, schwer))	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 kg bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Dauer des Ansprechens													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRD-Negativitätsrate 10^{-4}													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRD-Negativitätsrate 10^{-4}													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRD-Negativitätsrate 10^{-4}													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D VAS													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-MY20Symptomskalen													

Endpunkt **Datenschnitt** Studie	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelom-Typ** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko** (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt (mild, moderat, schwer))	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 kg bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
1. Datenschnitt													
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen													
APOLLO	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Verträglichkeit													
2. Datenschnitt													
Jegliche UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)													
APOLLO	●	●	●	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	●	● [b]	●	●	● [b]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)													
APOLLO	●	●	●	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	●	● [b]	●	●	● [b]
Schwerwiegende UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)													
APOLLO	●	●	●	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	●	● [b]	●	●	● [b]

Endpunkt **Datenschnitt** Studie	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelom-Typ** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko** (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt (mild, moderat, schwer))	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. >=60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 kg bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)													
APOLLO	●	●	●	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	●	● [b]	●	●	● [b]
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)													
APOLLO	●	●	●	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	● [b]	●	● [b]	●	●	● [b]

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Für diesen post-hoc definierten Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Es werden die gemäß Modulvorlage erforderlichen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Krankheitsschwere gemäß ISS-Stadium) und zusätzlich die Subgruppe Anzahl Vortherapien analysiert.

b: Diese Subgruppen sind gemäß Statistischen Analyseplan (66) nicht für den zugrunde liegenden Endpunkt präspezifiziert. Es erfolgt demzufolge keine Darstellung dieser Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2. Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden jedoch grundsätzlich zusätzlich durchgeführt und sind in den Janssen Zusatzanalysen der Studie APOLLO aufgeführt (67).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ 5D: EuroQoL 5; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); ml: Milligramm; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRAQueries); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); vs: versus.

Quelle: (67).

4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-108 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 sind für die Studie APOLLO zu den folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität (1. Datenschnitt)
  - *Gesamtüberleben*
- Morbidität (1. Datenschnitt)
  - *PFS*
  - *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression*
  - *Gesamtansprechrate*
  - *Zeit bis zum ersten Ansprechen*
  - *Dauer des Ansprechens*
  - *MRD-Negativitätsrate*
  - *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*
  - *EQ-5D VAS*
  - *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*
  - *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen*
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt)
  - *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*
  - *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen*
- Verträglichkeit (2. Datenschnitt)
  - *Unerwünschte Ereignisse*

Für den Endpunkt EQ-5D VAS werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils >= MCID 7 und >= MCID 10 Punkte sowie für den Schwellenwert >= 15 Punkte aufgeführt. Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte sowie für den Schwellenwert >= 15 Punkte aufgeführt.

Für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* werden Interaktionstests für den jeweiligen Schweregrad für die Gesamtrate der *Unerwünschten Ereignisse*, für die *signifikanten SOC* und *signifikante* PT sowie für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* aufgeführt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie APOLLO

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Mortalität [b]													
1. Datenschnitt													
Gesamtüberleben													
APOLLO	0,374	0,477	0,107	0,371	0,133	0,056	**0,020**	0,864	0,410	0,481	0,852	0,941	0,975
Morbidität [b]													
1. Datenschnitt													
PFS													
APOLLO	0,702	0,210	0,255	0,620	0,087	0,251	0,350	0,517	**0,017**	0,662	0,976	0,488	0,201
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression [c]													
APOLLO	0,711	0,413	0,338	0,399	[c]	0,723	[c]	[c]	[c]	[c]	[c]	[c]	[c]
Ansprechrate													
ORR (>=PR)													
APOLLO	0,115	0,460	0,391	0,302	0,375	0,185	0,273	0,709	0,344	0,676	0,417	0,346	0,744
ORR (>=VGPR)													
APOLLO	0,305	0,484	0,060	**0,013**	**0,010**	0,082	0,758	0,541	**0,010**	0,724	0,778	0,750	0,582

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
ORR (>=CR)													
APOLLO	0,452	0,690	0,963	0,487	0,092	0,424	0,503	0,178	**0,037**	0,888	0,678	0,893	0,282
Zeit bis zum ersten Ansprechen													
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)													
APOLLO	0,318	0,600	0,810	0,826	0,751	0,339	0,353	0,946	0,230	0,921	0,116	0,505	0,186
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen)													
APOLLO	0,282	**0,028**	0,110	0,833	0,527	0,351	0,359	0,477	0,195	0,091	0,555	0,282	0,680
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen)													
APOLLO	0,480	0,282	0,307	0,840	n.d.	0,903	0,493	0,340	0,085	0,963	0,686	0,524	0,172
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie													
APOLLO	0,797	0,309	0,107	0,814	0,718	0,140	0,152	0,380	0,300	0,978	0,463	0,189	0,359
MRD-Negativitätsrate													
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-4}													
APOLLO	0,587	0,193	0,891	0,422	0,481	0,368	n.d.	0,167	0,082	0,420	0,110	0,464	0,525
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}													
APOLLO	n.d.	n.d.	0,518	n.d.	NA	0,492	n.d.	0,493	0,095	n.d.	0,291	0,513	n.d.

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
EQ-5D VAS													
EQ-5D VAS Verbesserung >=MCID 7 Punkte													
APOLLO	0,909	0,528	0,506	0,897	0,246	0,240	0,320	0,435	0,260	**0,025**	0,933	0,783	0,534
EQ-5D VAS Verschlechterung >=MCID 7 Punkte													
APOLLO	0,415	0,785	0,907	0,742	0,148	0,153	0,916	0,552	0,751	0,729	0,711	0,990	0,824
EQ-5D VAS Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,804	0,459	0,711	0,839	0,250	0,269	0,379	0,644	0,176	0,060	0,980	0,700	0,608
EQ-5D VAS Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,482	0,854	0,933	0,691	0,112	0,165	0,848	0,500	0,778	0,674	0,662	0,998	0,869
EQ-5D VAS Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,704	0,686	0,187	0,593	0,674	0,275	0,888	0,940	0,513	0,136	0,898	0,813	0,836
EQ-5D VAS Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,881	0,919	0,893	0,358	0,164	0,685	0,871	0,479	0,888	0,983	0,485	0,647	0,996

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen													
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
Fatigue Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,724	0,693	0,167	0,503	0,444	**0,014**	0,868	0,588	0,585	0,242	0,796	0,403	0,781
Schmerz Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,816	0,090	0,421	0,722	0,310	0,335	0,703	0,326	0,062	0,287	0,476	0,056	0,071
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,579	0,385	0,206	0,741	0,718	0,400	0,445	0,286	0,430	0,352	0,225	0,455	0,983
Dyspnoe Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,239	0,068	0,069	0,667	0,758	0,128	0,735	0,591	0,812	0,599	0,652	0,618	0,092
Insomnie Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,894	0,529	0,188	0,362	0,221	**0,009**	0,573	0,503	0,215	0,339	0,904	0,894	0,175
Appetitlosigkeit Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,561	0,927	0,451	**0,020**	0,981	0,076	0,566	0,800	0,316	0,542	0,945	0,690	0,820
Obstipation Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,183	0,164	0,983	0,695	0,887	0,104	0,430	0,305	0,467	0,780	0,457	0,448	0,096

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Diarrhoe Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,150	0,446	0,733	0,893	0,880	0,753	0,474	0,089	0,096	0,953	0,729	0,491	0,356
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,989	0,258	0,383	**0,026**	0,117	0,351	0,115	0,160	0,472	0,979	0,428	0,458	0,097
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
Fatigue Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,639	0,662	0,660	0,244	0,854	0,213	0,672	0,764	0,656	0,865	0,794	0,946	0,760
Schmerz Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,800	0,970	0,278	0,366	0,724	0,367	0,300	0,158	0,985	0,464	0,832	0,859	0,921
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,157	0,605	0,348	0,488	0,660	0,811	0,487	0,733	0,281	0,114	0,404	0,880	0,425
Dyspnoe Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,367	**0,045**	0,280	0,428	0,144	0,123	0,206	0,555	0,434	0,649	0,904	0,848	0,646
Insomnie Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,587	0,195	0,062	0,664	0,544	**0,012**	0,666	0,489	0,245	0,978	0,667	0,782	0,889
Appetitlosigkeit Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,611	0,341	0,180	0,729	0,720	0,157	0,947	0,907	0,664	0,445	0,106	0,460	0,471

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Obstipation Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	**0,027**	0,928	**0,049**	0,308	0,097	0,788	0,301	0,165	0,836	0,656	0,420	0,238	0,160
Diarrhoe Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,669	0,628	0,956	0,481	0,295	0,213	0,306	0,728	0,887	0,237	0,894	0,208	0,996
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,872	0,295	0,576	0,087	0,293	0,501	0,228	0,408	0,561	0,322	0,301	0,352	0,243
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Fatigue Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,308	0,683	0,864	0,688	0,769	**0,002**	0,879	0,781	0,911	0,374	0,681	0,903	0,735
Schmerz Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,816	0,090	0,421	0,722	0,310	0,335	0,703	0,326	0,062	0,287	0,476	0,056	0,071
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,579	0,385	0,206	0,741	0,718	0,400	0,445	0,286	0,430	0,352	0,225	0,455	0,983
Dyspnoe Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,239	0,068	0,069	0,667	0,758	0,128	0,735	0,591	0,812	0,599	0,652	0,618	0,092
Insomnie Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,894	0,529	0,188	0,362	0,221	**0,009**	0,573	0,503	0,215	0,339	0,904	0,894	0,175

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Appetitlosigkeit Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,561	0,927	0,451	**0,020**	0,981	0,076	0,566	0,800	0,316	0,542	0,945	0,690	0,820
Obstipation Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,183	0,164	0,983	0,695	0,887	0,104	0,430	0,305	0,467	0,780	0,457	0,448	0,096
Diarrhoe Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,150	0,446	0,733	0,893	0,880	0,753	0,474	0,089	0,096	0,953	0,729	0,491	0,356
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,989	0,258	0,383	**0,026**	0,117	0,351	0,115	0,160	0,472	0,979	0,428	0,458	0,097
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Fatigue Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,262	0,313	0,572	0,812	1,000	0,082	0,359	0,918	0,464	0,753	0,093	0,474	0,373
Schmerz Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,800	0,970	0,278	0,366	0,724	0,367	0,300	0,158	0,985	0,464	0,832	0,859	0,921
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,157	0,605	0,348	0,488	0,660	0,811	0,487	0,733	0,281	0,114	0,404	0,880	0,425
Dyspnoe Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,367	**0,045**	0,280	0,428	0,144	0,123	0,206	0,555	0,434	0,649	0,904	0,848	0,646

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Insomnie Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,587	0,195	0,062	0,664	0,544	**0,012**	0,666	0,489	0,245	0,978	0,667	0,782	0,889
Appetitlosigkeit Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,611	0,341	0,180	0,729	0,720	0,157	0,947	0,907	0,664	0,445	0,106	0,460	0,471
Obstipation Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	**0,027**	0,928	**0,049**	0,308	0,097	0,788	0,301	0,165	0,836	0,656	0,420	0,238	0,160
Diarrhoe Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,669	0,628	0,956	0,481	0,295	0,213	0,306	0,728	0,887	0,237	0,894	0,208	0,996
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,872	0,295	0,576	0,087	0,293	0,501	0,228	0,408	0,561	0,322	0,301	0,352	0,243
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen													
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
Krankheitssymptome Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,731	0,499	0,189	0,308	0,541	0,608	0,933	0,920	0,076	0,346	0,280	0,566	0,974
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,544	0,512	0,822	0,937	0,206	0,497	0,131	0,245	0,577	0,373	0,790	0,870	0,229

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
Krankheitssymptome Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,436	0,842	0,609	0,523	0,857	0,380	0,839	0,649	0,435	0,121	0,309	0,858	0,317
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,885	0,790	0,569	0,627	0,262	0,252	0,200	0,113	0,805	0,274	0,918	0,862	0,856
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Krankheitssymptome Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,670	0,386	0,327	0,393	0,540	0,359	0,843	0,413	0,058	0,441	0,428	0,423	0,154
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,200	0,492	0,428	0,557	0,344	0,390	0,471	0,561	0,323	0,877	0,456	0,848	**0,039**
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Krankheitssymptome Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,785	0,511	0,298	0,578	0,840	0,235	0,600	0,757	0,810	0,117	0,280	0,978	0,918
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,710	0,706	0,954	0,804	0,285	0,296	0,268	0,103	0,891	0,475	0,795	0,884	0,491

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität [b]													
1. Datenschnitt													
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen													
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,527	0,556	0,069	0,479	0,657	0,677	0,892	0,815	0,724	0,672	0,550	0,376	0,883
Physische Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,733	0,719	0,730	0,631	0,685	0,277	0,990	0,488	0,139	0,062	**0,016**	0,930	0,230
Rollenfunktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,311	0,328	0,828	0,835	0,994	0,535	0,429	0,559	0,489	0,824	0,926	0,223	0,906
Emotionale Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,864	0,758	0,580	0,896	0,631	0,098	0,385	0,634	0,557	0,134	0,812	0,818	0,140
Kognitive Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,159	0,630	0,107	0,616	0,464	**0,049**	0,558	**0,010**	0,568	0,688	0,296	0,603	0,279
Soziale Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,735	0,739	0,314	**0,013**	**0,018**	0,940	0,337	0,064	0,469	0,732	0,100	0,217	0,720

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,886	0,825	0,288	0,929	0,265	0,370	0,455	0,070	**0,011**	0,706	0,281	0,611	0,401
Physische Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,881	0,728	0,249	0,717	0,124	0,956	0,413	0,820	0,475	0,798	0,769	0,740	0,217
Rollenfunktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,369	0,244	0,763	0,490	0,658	0,250	0,897	0,767	0,705	0,999	0,654	0,435	0,655
Emotionale Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,866	0,797	0,463	0,804	0,956	0,077	0,879	0,972	0,923	0,690	0,626	0,677	0,924
Kognitive Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,857	0,997	0,340	0,927	0,305	0,286	0,440	0,302	0,096	0,315	**0,034**	0,270	0,365
Soziale Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,248	0,590	0,876	0,389	0,644	0,533	0,727	0,744	0,654	0,841	0,821	0,256	0,590
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,527	0,556	0,069	0,479	0,657	0,677	0,892	0,815	0,724	0,672	0,550	0,376	0,883

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Physische Funktion Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,562	0,170	0,625	0,394	0,149	0,095	0,914	0,638	0,324	0,131	**0,012**	0,163	0,928
Rollenfunktion Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,311	0,328	0,828	0,835	0,994	0,535	0,429	0,559	0,489	0,824	0,926	0,223	0,906
Emotionale Funktion Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,940	0,667	0,817	0,885	0,575	0,089	0,278	0,725	0,594	0,099	0,652	0,762	0,162
Kognitive Funktion Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,159	0,630	0,107	0,616	0,464	**0,049**	0,558	**0,010**	0,568	0,688	0,296	0,603	0,279
Soziale Funktion Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,735	0,739	0,314	**0,013**	**0,018**	0,940	0,337	0,064	0,469	0,732	0,100	0,217	0,720
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,886	0,825	0,288	0,929	0,265	0,370	0,455	0,070	**0,011**	0,706	0,281	0,611	0,401
Physische Funktion Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,970	0,873	0,513	0,699	0,332	0,789	0,702	0,636	0,352	0,725	0,445	0,224	0,583
Rollenfunktion Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,369	0,244	0,763	0,490	0,658	0,250	0,897	0,767	0,705	0,999	0,654	0,435	0,655

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Emotionale Funktion Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,781	0,896	0,614	0,776	0,982	0,081	0,815	0,979	0,980	0,729	0,458	0,637	0,991
Kognitive Funktion Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,857	0,997	0,340	0,927	0,305	0,286	0,440	0,302	0,096	0,315	**0,034**	0,270	0,365
Soziale Funktion Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,248	0,590	0,876	0,389	0,644	0,533	0,727	0,744	0,654	0,841	0,821	0,256	0,590
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen													
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
Zukunftsperspektive Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,536	0,917	0,113	0,990	0,563	0,436	0,201	0,484	0,547	0,473	0,431	**0,021**	0,331
Körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,645	0,295	0,673	0,547	0,849	0,463	0,260	0,495	0,418	1,000	0,077	0,403	0,288
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
Zukunftsperspektive Verschlechterung >=MCID 10 Punkte													
APOLLO	**0,019**	0,996	0,401	0,587	0,921	**0,022**	**0,007**	0,866	0,457	0,803	0,071	0,244	0,653
Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte													
APOLLO	0,993	**0,032**	0,969	0,422	0,768	0,423	0,590	0,166	0,358	0,153	0,228	0,607	0,345

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Zukunftsperspektive Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,839	0,646	0,763	0,818	0,480	0,242	**0,018**	0,910	0,656	0,176	0,666	0,167	0,242
Körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,645	0,295	0,673	0,547	0,849	0,463	0,260	0,495	0,418	1,000	0,077	0,403	0,288
EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
Zukunftsperspektive Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,139	0,580	0,281	0,130	0,813	0,318	**0,036**	0,656	0,940	0,349	0,121	0,272	0,836
Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte													
APOLLO	0,993	**0,032**	0,969	0,422	0,768	0,423	0,590	0,166	0,358	0,153	0,228	0,607	0,345
Verträglichkeit [d]													
2. Datenschnitt [e]													
Gesamtraten der Verträglichkeit													
Jegliche UE													
APOLLO	0,770	0,054	0,744	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,887	[f]	0,987	0,171	[f]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	0,622	0,355	0,121	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,078	[f]	0,246	0,755	[f]

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Schwerwiegende UE													
APOLLO	0,650	0,631	0,724	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,516	[f]	**0,035**	0,429	[f]
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	0,991	n.d.	0,993	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,992	[f]	n.d.	n.d.	[f]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Signifikante SOC (MedDRA)													
Signifikante SOC (MedDRA) - Jegliche UE													
Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
APOLLO	0,459	0,852	0,554	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,890	[f]	0,067	0,122	[f]
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	Es liegen keine signifikanten SOC vor.												
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwerwiegende UE													
APOLLO	Es liegen keine signifikanten SOC vor.												
Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es liegen keine signifikanten SOC vor.												

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es liegen keine signifikanten SOC vor.												
Signifikante PT (MedDRA)													
Signifikante PT (MedDRA) - Jegliche UE													
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie													
APOLLO	0,263	0,821	0,677	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,596	[f]	0,850	0,066	[f]
Signifikante PT (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Leukopenie													
APOLLO	0,259	0,996	0,958	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,865	[f]	0,852	**0,046**	[f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Lymphopenie													
APOLLO	0,322	0,401	0,991	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,823	[f]	0,989	n.d.	[f]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie													
APOLLO	0,215	0,330	0,405	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,753	[f]	**0,035**	0,385	[f]
Signifikante PT (MedDRA) – Schwerwiegende UE													
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie													
APOLLO	0,335	0,247	0,114	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,884	[f]	0,057	0,355	[f]

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Signifikante PT (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es liegen keine signifikanten PT vor.												
Signifikante PT (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es liegen keine signifikanten PT vor.												
UE von besonderem Interesse													
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen													
Infusionsreaktionen - Jegliche UE													
APOLLO	Es treten im D-Pd-Arm weniger als 10 Ereignisse auf, im Pd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.												
Infusionsreaktionen - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	Es treten im D-Pd-Arm weniger als 10 Ereignisse auf, im Pd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.												
Infusionsreaktionen - Schwerwiegende UE													
APOLLO	Es treten im D-Pd-Arm weniger als 10 Ereignisse auf, im Pd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.												
Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten im D-Pd-Arm weniger als 10 Ereignisse auf, im Pd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.												
Infusionsreaktionen - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten im D-Pd-Arm weniger als 10 Ereignisse auf, im Pd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.												

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle													
Reaktionen an der Injektionsstelle - Jegliche UE													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Reaktionen an der Injektionsstelle - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Reaktionen an der Injektionsstelle - Schwerwiegende UE													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Reaktionen an der Injektionsstelle - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Reaktionen an der Injektionsstelle - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT)													
Zytopenie (PT-Aggregation) - Jegliche UE													
APOLLO	0,338	0,941	0,065	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,543	[f]	0,602	0,230	[f]
Zytopenie (PT-Aggregation) - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	0,336	0,893	**0,037**	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,187	[f]	0,163	0,709	[f]

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Zytopenie (PT-Aggregation) - Schwerwiegende UE													
APOLLO	0,631	0,677	0,993	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,994	[f]	0,860	0,863	[f]
Zytopenie (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Zytopenie (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)													
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) - Jegliche UE													
APOLLO	0,459	0,852	0,554	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,890	[f]	0,067	0,122	[f]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	0,248	0,297	0,744	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,973	[f]	**0,003**	**0,034**	[f]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) - Schwerwiegende UE													
APOLLO	0,143	0,150	0,865	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,749	[f]	**0,005**	**0,017**	[f]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)													
Pneumonie (PT-Aggregation) - Jegliche UE													
APOLLO	0,526	0,671	0,067	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,900	[f]	0,214	0,583	[f]
Pneumonie (PT-Aggregation) - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	0,239	0,752	0,521	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,546	[f]	0,052	0,285	[f]
Pneumonie (PT-Aggregation) - Schwerwiegende UE													
APOLLO	0,292	0,506	0,349	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,930	[f]	0,065	0,217	[f]
Pneumonie (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Pneumonie (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)													
Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) - Jegliche UE													
APOLLO	0,661	n.d.	0,992	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,992	[f]	0,991	n.d.	[f]
Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) - Schwerwiegende UE													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen) - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)													
Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) - Jegliche UE													
APOLLO	0,767	n.d.	0,370	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,994	[f]	0,991	n.d.	[f]
Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) - Schwerwiegende UE													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation)													
Virale Infektionen (PT-Aggregation) - Jegliche UE													
APOLLO	0,185	0,677	0,569	[f]	[f]	[f]	[f]	[f]	0,962	[f]	0,082	0,260	[f]
Virale Infektionen (PT-Aggregation) - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Virale Infektionen (PT-Aggregation) - Schwerwiegende UE													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Virale Infektionen (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Virale Infektionen (PT-Aggregation) - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome													
Sekundärmalignome – Jegliche UE													
APOLLO	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												

a: Zur Hochrisikogruppe zählen Studienteilnehmer mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16) zu Baseline.
b: Analyse-population: ITT 3L+ Population

Endpunkt **Datenschnitt** **Studie**	**Alter** (<65 Jahre vs. >=65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Abstammung** (weiß vs. nicht-weiß)	**ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Überarbeitetes ISS-Stadium** (I vs. II vs. III)	**Anzahl an Vortherapien** (1 vs. 2-3 vs. >=4)	**Myelomtyp** (IgG vs. nicht-IgG)	**Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt** (Hochrisiko vs. Standardrisiko) [a]	**Leberfunktionsstatus zu Baseline** (normal vs. beeinträchtigt)	**ECOG-PS zu Baseline** (0 vs. >=1)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<=60 ml/min vs. >60 ml/min)	**Gewicht zu Baseline** (<65 kg vs. 65 bis <85 kg vs. >=85 kg)	**Lenalidomid-refraktär** (ja vs. nein)
c: Für diesen post-hoc definierten Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Es werden die gemäß Modulvorlage erforderlichen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Krankheitsschwere gemäß ISS-Stadium) und zusätzlich die Subgruppe Anzahl Vortherapien analysiert.													
d: Analyse-population: Safety 3L+ Population													
e: 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt: 15.11.2020													
f: Diese Subgruppen sind gemäß Statistischen Analyseplan (66) nicht für den zugrunde liegenden Endpunkt präspezifiziert. Es erfolgt demzufolge keine Darstellung dieser Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2. Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden jedoch grundsätzlich zusätzlich durchgeführt und sind in den Janssen Zusatzanalysen der Studie APOLLO aufgeführt (67).													
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ 5D: EuroQoL 5; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); ml: Milligramm; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRAQueries); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); vs: versus.													
Quelle: (67).													

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 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

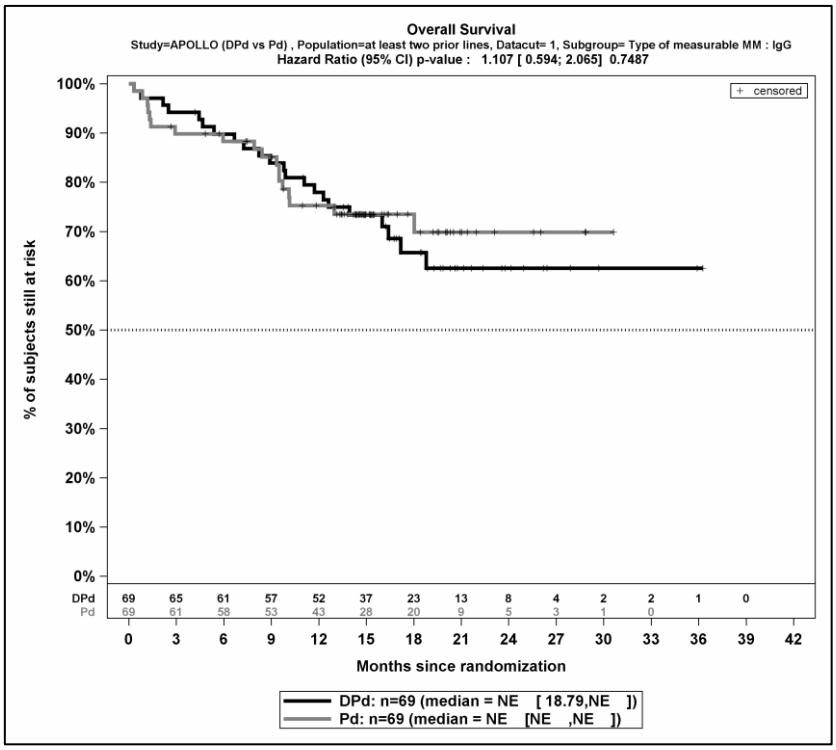
Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben* (1. Datenschnitt) - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
Gesamtüberleben (1. Datenschnitt) - Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	41/135 (30,4%)	NA [22,54 NA]	46/135 (34,1%)	NA [18,04; NA]	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4328	0,4319
Gesamtüberleben (1. Datenschnitt) - Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0199						
IgG	22/69 (31,9%)	NA [18,79; NA]	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,59; 2,06] p=0,7487	0,7477
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [17,05; NA]	18/27 (66,7%)	12,55 [9,92; 15,47]	0,29 [0,13; 0,69] p=0,0047	0,0027

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar. Quelle: (67).						

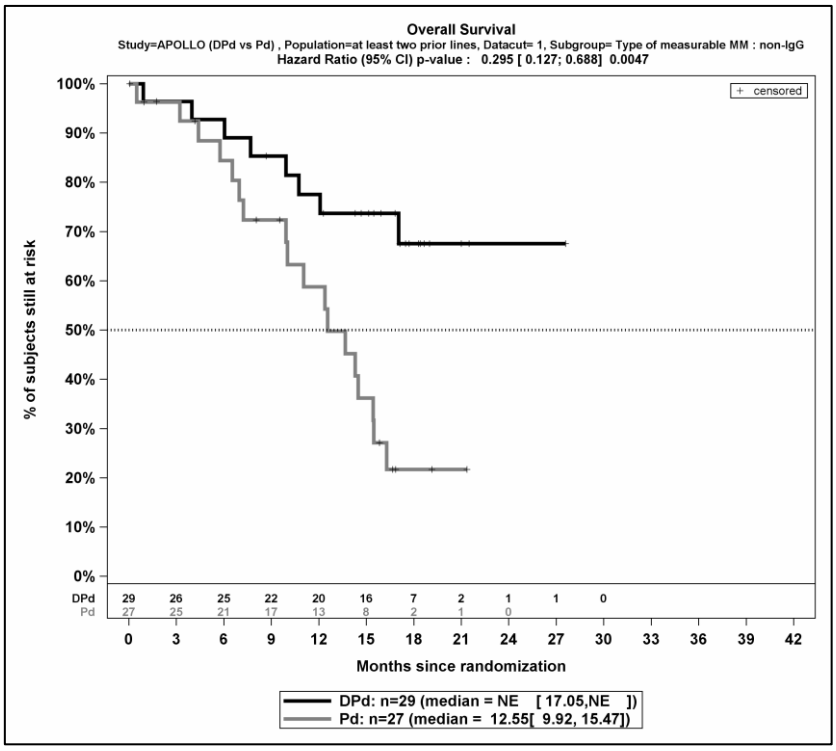
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Myelom-Typ* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0199. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,59; 2,06]; p=0,7487). In der Kategorie *nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,13; 0,69]; p=0,0047). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-138 und Abbildung 4-139 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	75/135 (55,6%)	12,42 [8,15; 19,32]	94/135 (69,6%)	6,54 [4,89; 8,87]	0,61 [0,45; 0,83] p=0,0019	0,0017
Progressionsfreies Überleben - Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0171						
normal	61/121 (50,4%)	15,18 [9,89; NA]	77/112 (68,8%)	6,54 [4,73; 8,87]	0,55 [0,40; 0,78] p=0,0006	0,0005
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	14/14 (100,0%)	4,76 [2,83; 9,23]	17/23 (73,9%)	8,35 [2,83; 11,50]	1,63 [0,78; 3,39] p=0,1951	0,1884

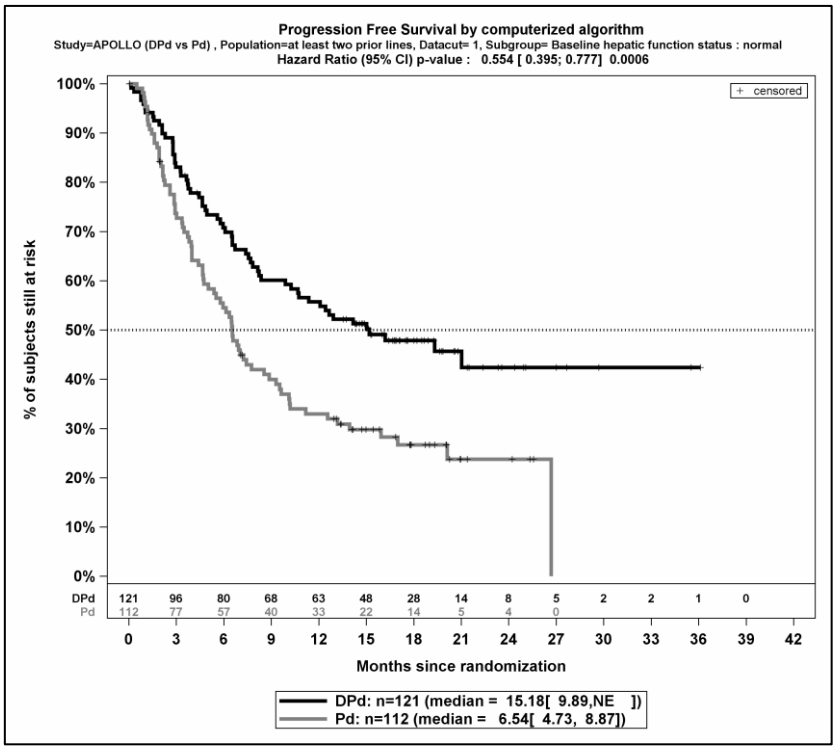
a: Analyse-Population: ITT 3L+ Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason

Quelle: (67).

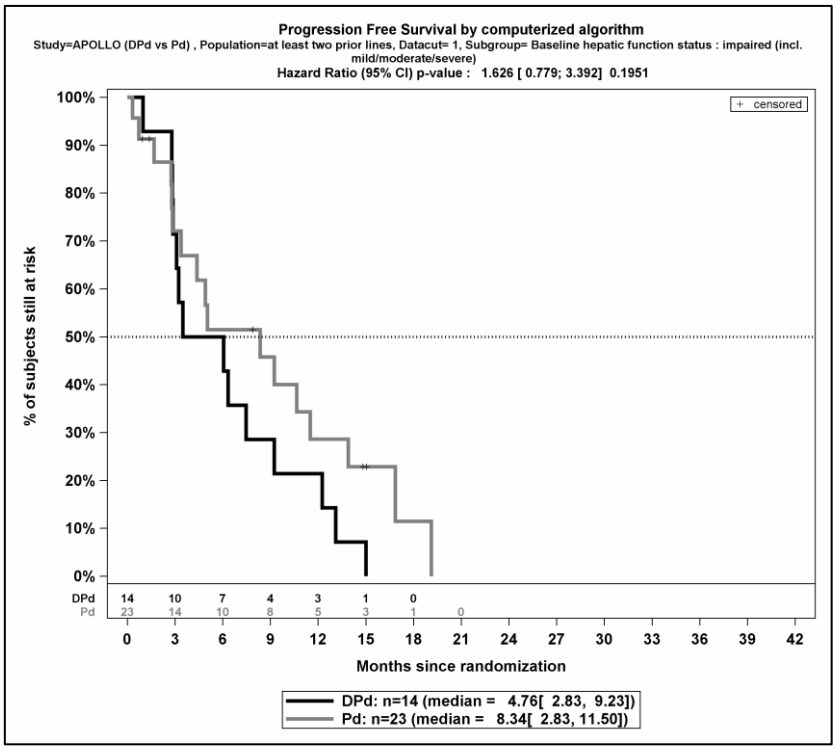
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0171. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,40; 0,78]; p=0,0006). In der Kategorie *beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,63 [0,78; 3,39]; p=0,1951). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-140 und Abbildung 4-141 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 2. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie normal, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer), ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Ansprechrate

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechrate* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
ORR (>=VGPR)					
ORR (>=VGPR) - Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	67/135 (49,6%)	27/135 (20,0%)	3,92 [2,28; 6,72] p<0,0001	2,48 [1,70; 3,63] p<0,0001	29,90% [19,00%; 40,80%] p<0,0001
ORR (>=VGPR) - Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0134					
I	34/59 (57,6%)	14/58 (24,1%)	4,27 [1,94; 9,44] p=0,0002	2,39 [1,44; 3,96] p=0,0007	33,50% [16,70%; 50,20%] p<0,0001

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
II	23/45 (51,1%)	4/47 (8,5%)	11,24 [3,46; 36,56] p<0,0001	6,01 [2,25; 16,00] p=0,0003	42,60% [26,00%; 59,20%] p<0,0001
III	10/31 (32,3%)	9/30 (30,0%)	1,11 [0,38; 3,29] p=0,8502	1,07 [0,51; 2,27] p=0,8491	2,30% [-21,00%; 25,50%] p=0,8489
ORR (>=VGPR) - Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0102					
I	13/24 (54,2%)	5/20 (25,0%)	3,54 [0,97; 12,90] p=0,0528	2,17 [0,93; 5,04] p=0,0724	29,20% [1,60%; 56,70%] p=0,0378
II	34/65 (52,3%)	12/80 (15,0%)	6,21 [2,84; 13,60] p<0,0001	3,49 [1,97; 6,17] p<0,0001	37,30% [22,90%; 51,80%] p<0,0001
III	0/18 (0,0%)	2/12 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-37,80%; 4,40%] p=0,1213
ORR (>=VGPR) - Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0102					
normal	64/121 (52,9%)	20/112 (17,9%)	5,17 [2,83; 9,42] p<0,0001	2,96 [1,92; 4,56] p<0,0001	35,00% [23,70%; 46,40%] p<0,0001
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/ schwer)	3/14 (21,4%)	7/23 (30,4%)	0,62 [0,13; 2,95] p=0,5551	0,70 [0,22; 2,29] p=0,5594	-9,00% [-37,60%; 19,60%] p=0,5365
ORR (>=CR)					
ORR (>=CR) - Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	32/135 (23,7%)	6/135 (4,4%)	7,05 [2,81; 17,65] p<0,0001	5,42 [2,35; 12,48] p<0,0001	19,60% [11,60%; 27,60%] p<0,0001
ORR (>=CR) - Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0370					
normal	30/121 (24,8%)	3/112 (2,7%)	11,98 [3,54; 40,53] p<0,0001	9,26 [2,91; 29,49] p=0,0002	22,10% [13,90%; 30,40%] p<0,0001
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/ schwer)	2/14 (14,3%)	3/23 (13,0%)	1,11 [0,16; 7,63] p=0,9158	1,09 [0,21; 5,77] p=0,9145	1,20% [-21,70%; 24,20%] p=0,9154

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der AnalysePopulation; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); Pd: Pomalidomid-Dexamethason; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response) Quelle: (67).					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *ORR (>=VGPR)* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0134. In der Kategorie *I* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,39 [1,44; 3,96]; p=0,0007). In der Kategorie *II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=6,01 [2,25; 16,00]; p=0,0003). In der Kategorie *III* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,07 [0,51; 2,27]; p=0,8491). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *ORR (>=VGPR)* in der Analyse der Subgruppe *Überarbeitetes ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie *I* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,17 [0,93; 5,04]; p=0,0724). In der Kategorie *II* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,49 [1,97; 6,17]; p<0,0001). In der Kategorie *III* ist das Relative Risiko nicht berechenbar. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *ORR (>=VGPR)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0034. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,14 [2,08; 4,73]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,65 [0,20; 2,08]; p=0,4685). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *ORR (>= CR)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0370. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=9,26 [2,91; 29,49]; p=0,0002). In der Kategorie *beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,09 [0,21; 5,77]; p=0,9145). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen)

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen)* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen) - Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	89/89 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	60/60 (100,0%)	1,87 [1,02; 1,97]	1,56 [1,09; 2,22] p=0,0142
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen) - Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0281					
männlich	47/47 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	36/36 (100,0%)	1,91 [1,02; 2,00]	2,17 [1,35; 3,49] p=0,0014
weiblich	42/42 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	24/24 (100,0%)	1,02 [0,95; 2,00]	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7137

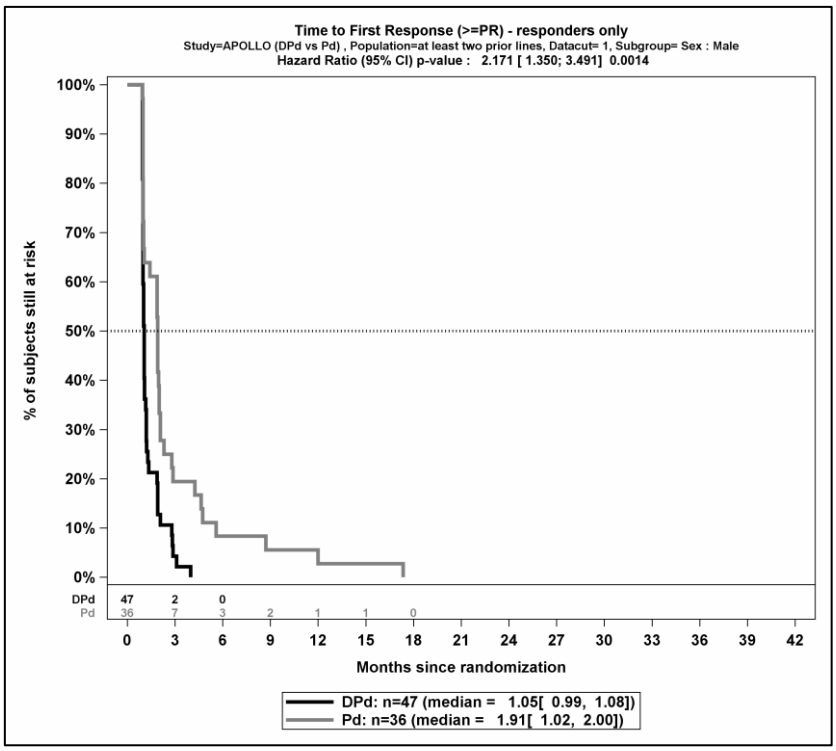
a: Analyse-Population: ITT 3L+ Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; Pd: Pomalidomid-Dexamethason

Quelle: (67).

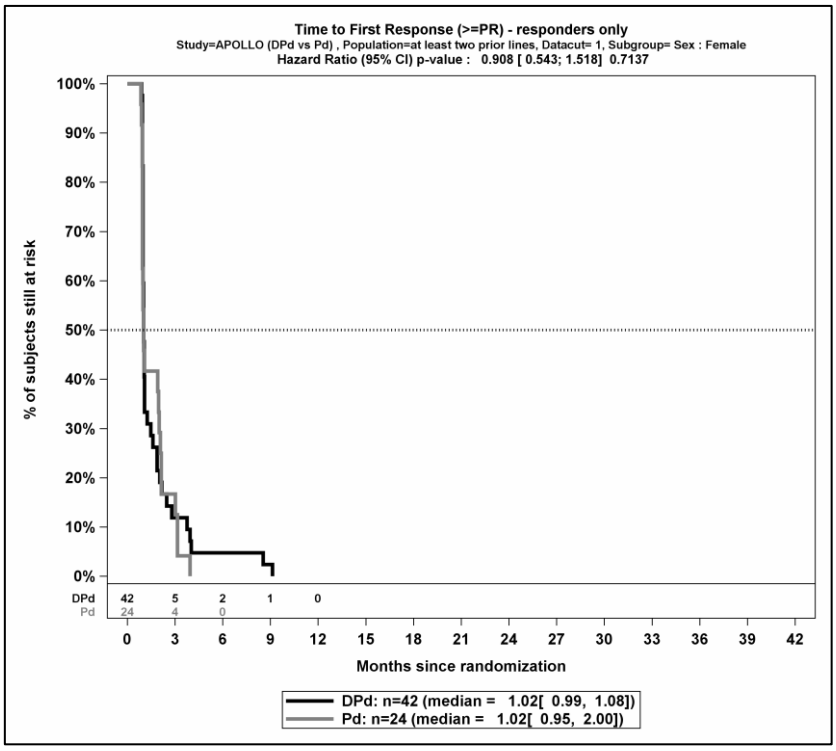
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0281. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,17 [1,35; 3,49]; p=0,0014). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,54; 1,52]; p=0,7137). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-142 und Abbildung 4-143 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen)* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

EQ-5D VAS

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
EQ-5D VAS Verbesserung >=MCID 7 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/135 (52,6%)	5,32 [2,83; 14,52]	62/135 (45,9%)	4,99 [3,15; 13,21]	1,32 [0,82; 2,13] p=0,2579	1,15 [0,90; 1,47] p=0,2577	6,90% [-5,00%; 18,80%] p=0,2549	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7359
EQ-5D VAS Verbesserung >=MCID 7 Punkte – Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0246								
ECOG-PS 0	39/80 (48,8%)	10,22 [3,94; NA]	37/66 (56,1%)	3,75 [2,07; 5,91]	0,75 [0,39; 1,44] p=0,3805	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3770	-7,30% [-23,50%; 8,90%] p=0,3772	0,72 [0,46; 1,14] p=0,1631
ECOG-PS >=1	32/55 (58,2%)	2,30 [1,87; 6,77]	25/69 (36,2%)	13,21 [3,75; NA]	2,45 [1,18; 5,06] p=0,0152	1,61 [1,09; 2,36] p=0,0159	21,90% [4,70%; 39,20%] p=0,0128	1,65 [0,97; 2,81] p=0,0637

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

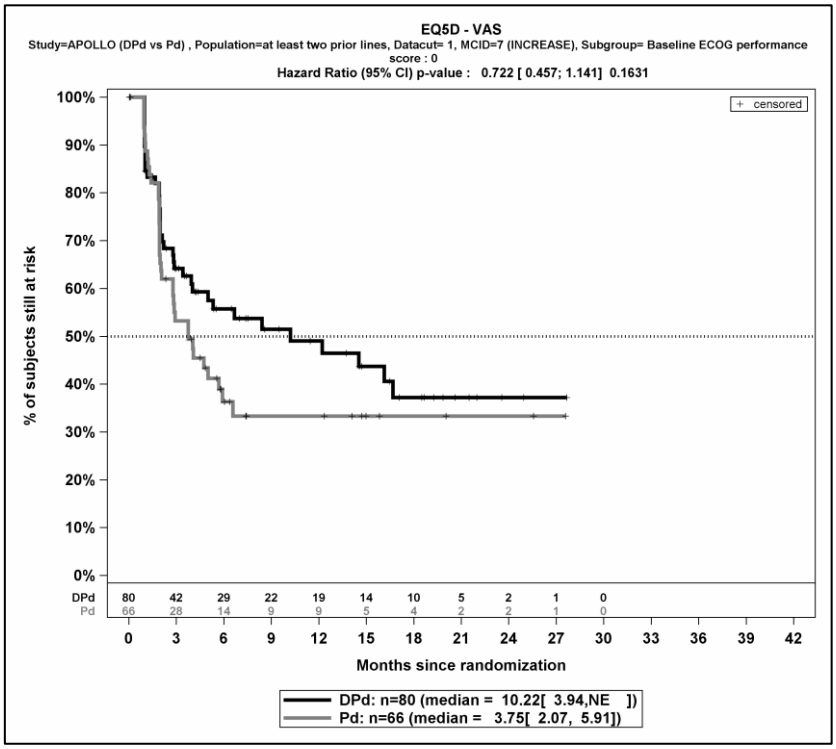
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-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 verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: (67).

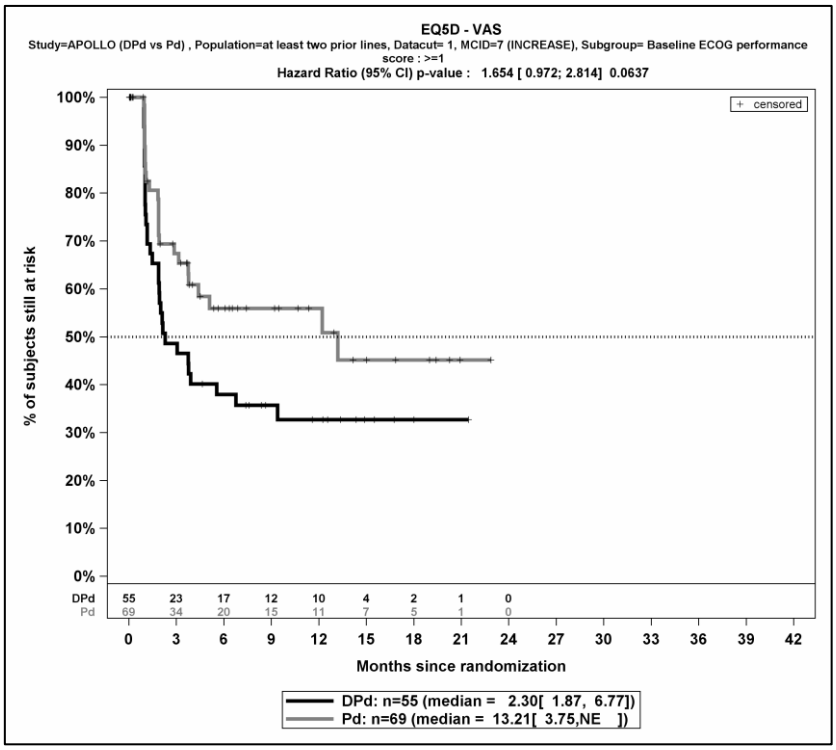
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0246. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,46; 1,14]; p=0,1631). In der Kategorie *ECOG-PS >=1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,65 [0,97; 2,81]; p=0,0637). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-144 und Abbildung 4-145 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS 0, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie ECOG-PS >= 1, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/135 (62,2%)	3,75 [2,83; 5,32]	73/135 (54,1%)	4,63 [2,10; 6,60]	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1622	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1712	8,50% [-3,50%; 20,50%] p=0,1673	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6326
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0140								
2-3	65/114 (57,0%)	4,67 [3,38; 6,50]	63/113 (55,8%)	4,14 [1,94; 6,60]	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8479	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8476	1,30% [-11,60%; 14,20%] p=0,8476	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4871
>=4	19/21 (90,5%)	1,94 [0,99; 2,79]	10/22 (45,5%)	4,67 [1,91; NA]	11,40 [2,12; 61,25] p=0,0019	1,99 [1,23; 3,21] p=0,0048	45,00% [20,70%; 69,30%] p=0,0003	2,61 [1,18; 5,78] p=0,0183
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	50/135 (37,0%)	NA [6,90; NA]	48/135 (35,6%)	NA [5,06; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8908	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8924	0,80% [-10,80%; 12,40%] p=0,8922	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5425
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0095								
2-3	36/114 (31,6%)	NA [NA; NA]	43/113 (38,1%)	NA [4,76; NA]	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3070	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3076	-6,50% [-18,80%; 5,90%] p=0,3049	0,70 [0,45; 1,10] p=0,1209

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
>=4	14/21 (66,7%)	2,79 [1,25; NA]	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	6,80 [1,77; 26,18] p=0,0042	2,93 [1,28; 6,71] p=0,0108	43,90% [17,20%; 70,60%] p=0,0013	2,98 [1,06; 8,38] p=0,0389
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4462	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4545	3,90% [-6,20%; 13,90%] p=0,4519	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6751
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0199								
I	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,14; 1,11] p=0,0738	0,45 [0,18; 1,11] p=0,0842	-12,20% [-25,50%; 1,00%] p=0,0694	0,36 [0,14; 0,96] p=0,0420
II	14/45 (31,1%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,73; 4,99] p=0,1877	1,63 [0,78; 3,37] p=0,1931	12,00% [-5,60%; 29,60%] p=0,1826	1,48 [0,64; 3,43] p=0,3662
III	12/31 (38,7%)	11,79 [2,30; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,95; 10,50] p=0,0569	2,32 [0,93; 5,80] p=0,0709	22,00% [0,30%; 43,80%] p=0,0467	2,56 [0,90; 7,32] p=0,0785
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >=MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/135 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/135 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,48] p=0,2904	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2954	5,20% [-4,50%; 14,90%] p=0,2925	1,20 [0,70; 2,05] p=0,5128

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >=MCID 10 Punkte - Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0259								
I	15/59 (25,4%)	NA [NA; NA]	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,55; 3,10] p=0,5451	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5449	4,70% [-10,50%; 20,00%] p=0,5425	1,17 [0,55; 2,53] p=0,6828
II	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [13,18; NA]	7,28 [1,51; 35,03] p=0,0057	5,74 [1,35; 24,49] p=0,0181	20,20% [6,40%; 34,00%] p=0,0042	5,14 [1,14; 23,32] p=0,0336
III	5/31 (16,1%)	NA [8,15; NA]	10/30 (33,3%)	NA [1,84; NA]	0,39 [0,11; 1,30] p=0,1218	0,48 [0,19; 1,25] p=0,1338	-17,20% [-38,50%; 4,10%] p=0,1128	0,42 [0,14; 1,23] p=0,1118

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

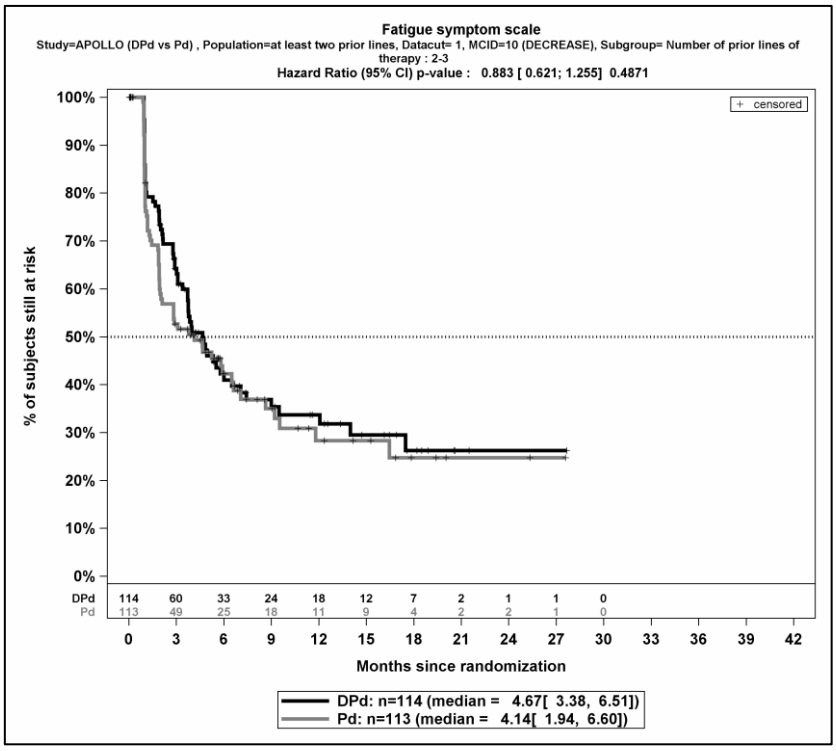
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Vortherapien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0140. In der Kategorie *2-3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,62; 1,25]; p=0,4871). In der Kategorie *>=4* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,61 [1,18; 5,78]; p=0,0183). 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 >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Vortherapien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0095. In der Kategorie *2-3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,45; 1,10]; p=0,1209). In der Kategorie *>=4* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,98 [1,06; 8,38]; p=0,0389). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0199. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,14; 0,96]; p=0,0420). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,64; 3,43]; p=0,3662). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,56 [0,90; 7,32]; p=0,0785). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

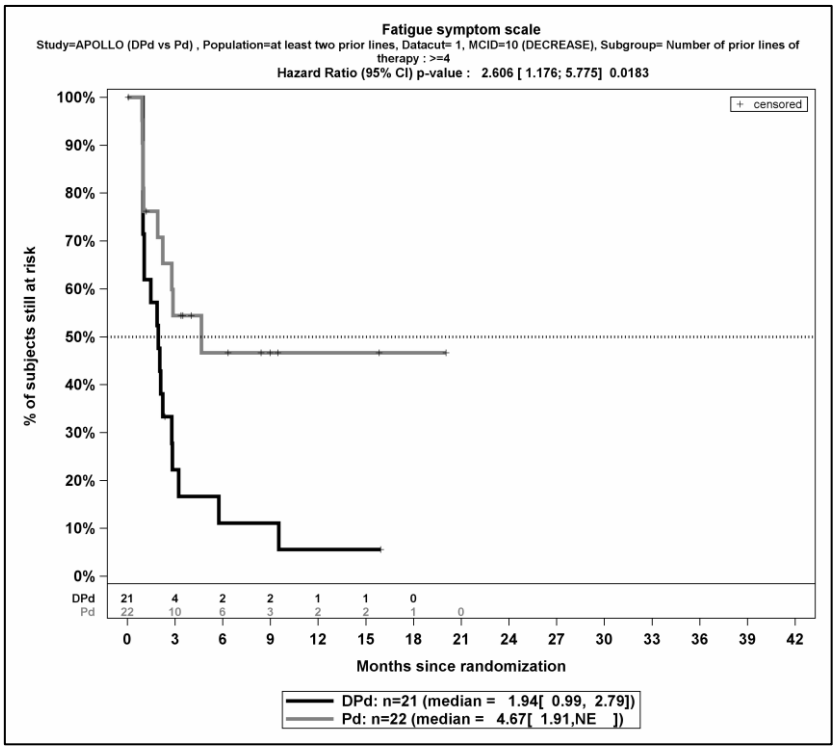
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0259. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,55; 2,53]; p=0,6828). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,14 [1,14; 23,32]; p=0,0336). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,14; 1,23]; p=0,1118). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-146 bis Abbildung 4-155 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



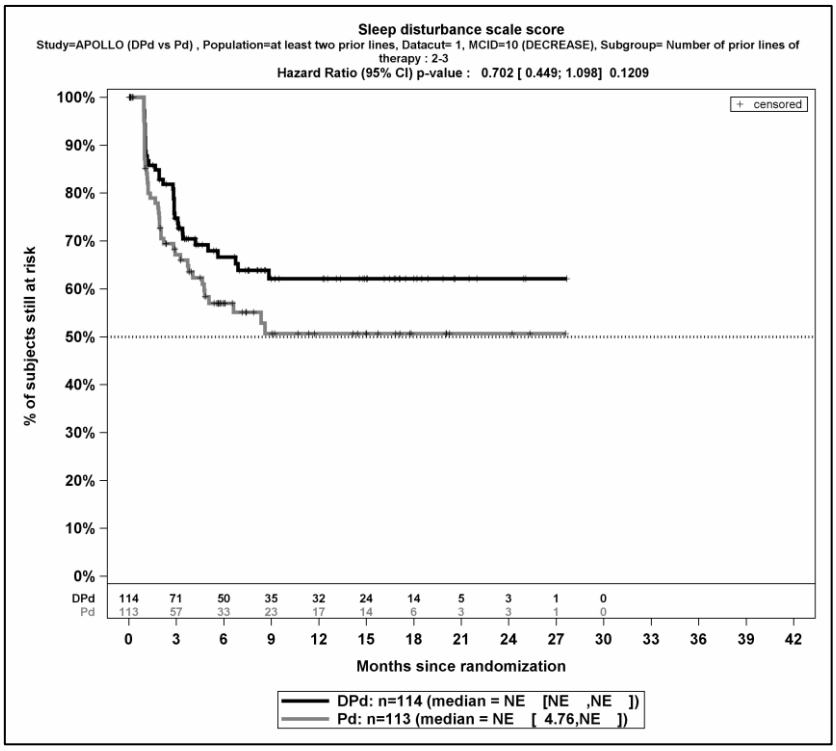
Quelle: (67)

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



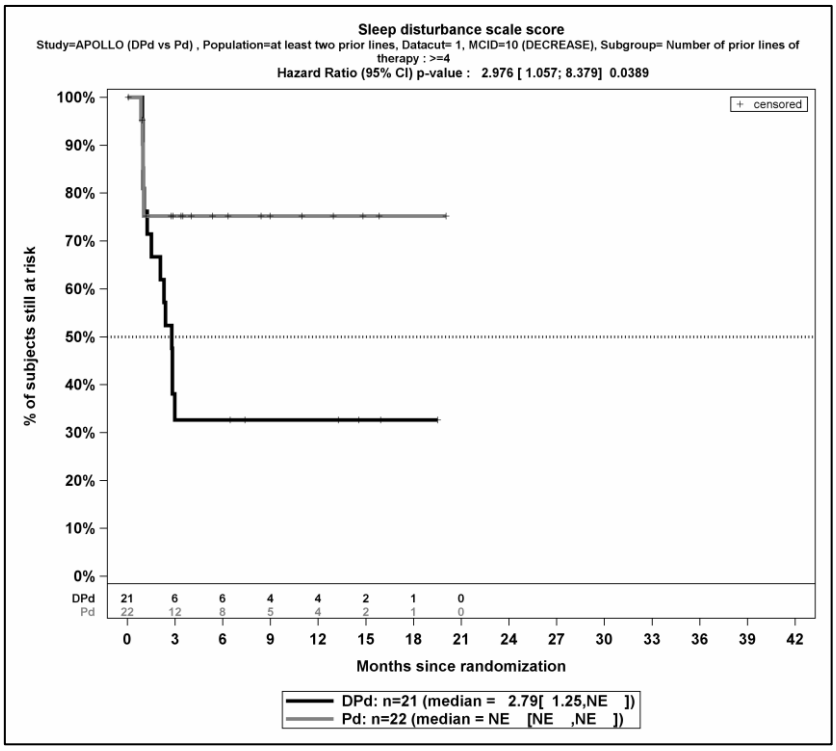
Quelle: (67)

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



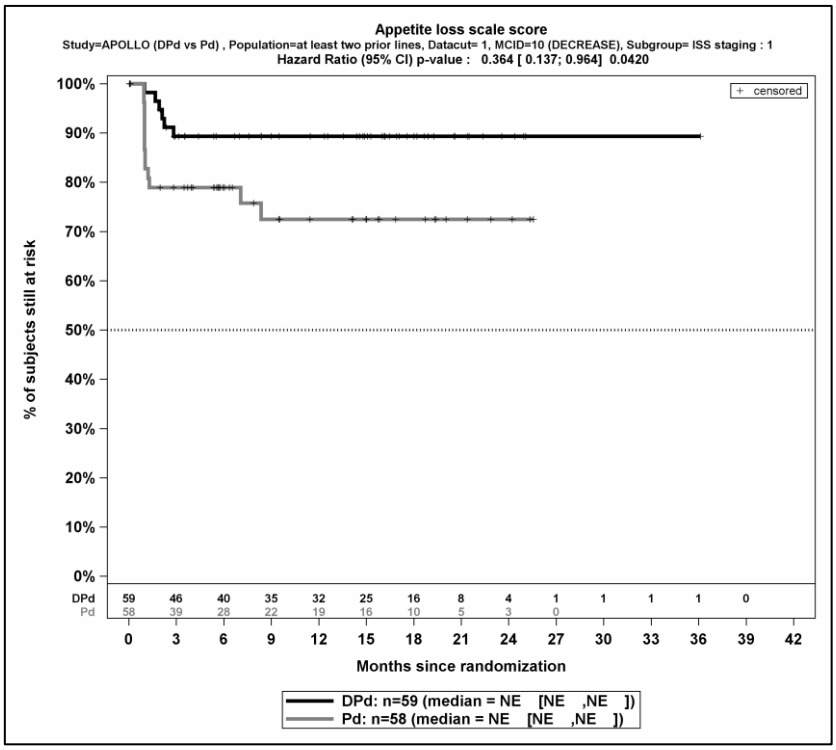
Quelle: (67)

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



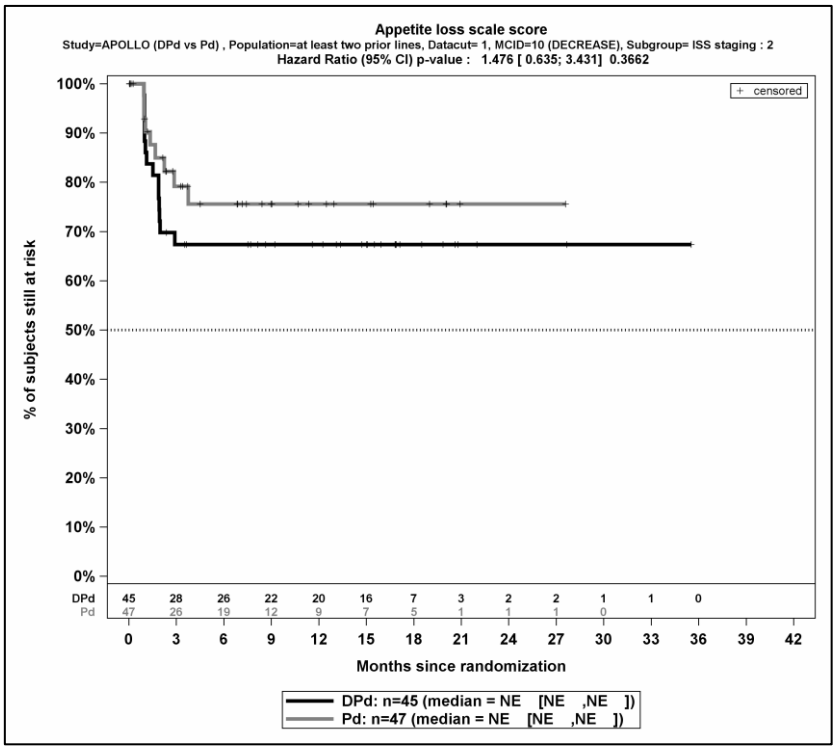
Quelle: (67)

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



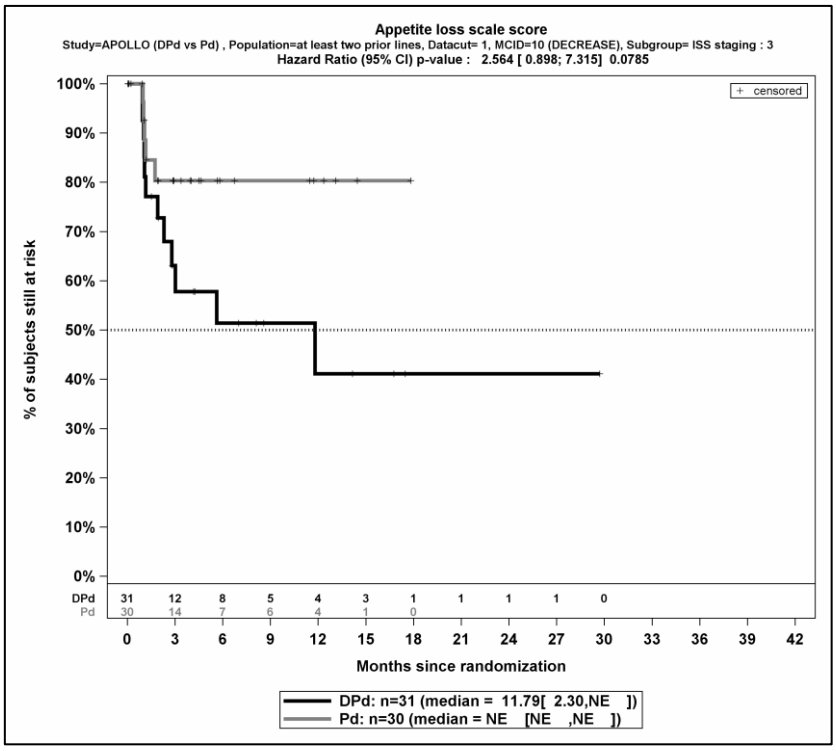
Quelle: (67)

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



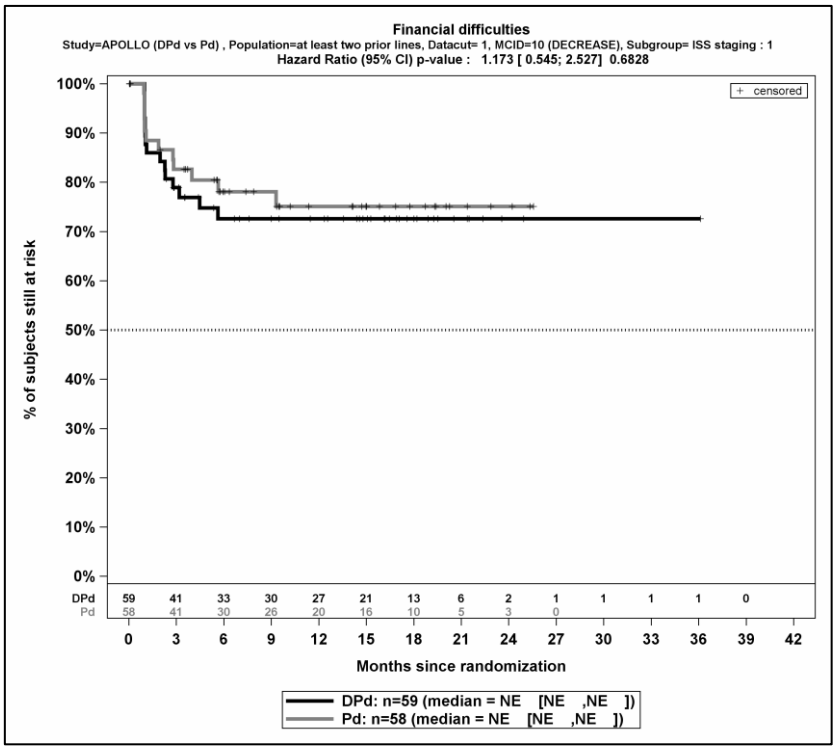
Quelle: (67)

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



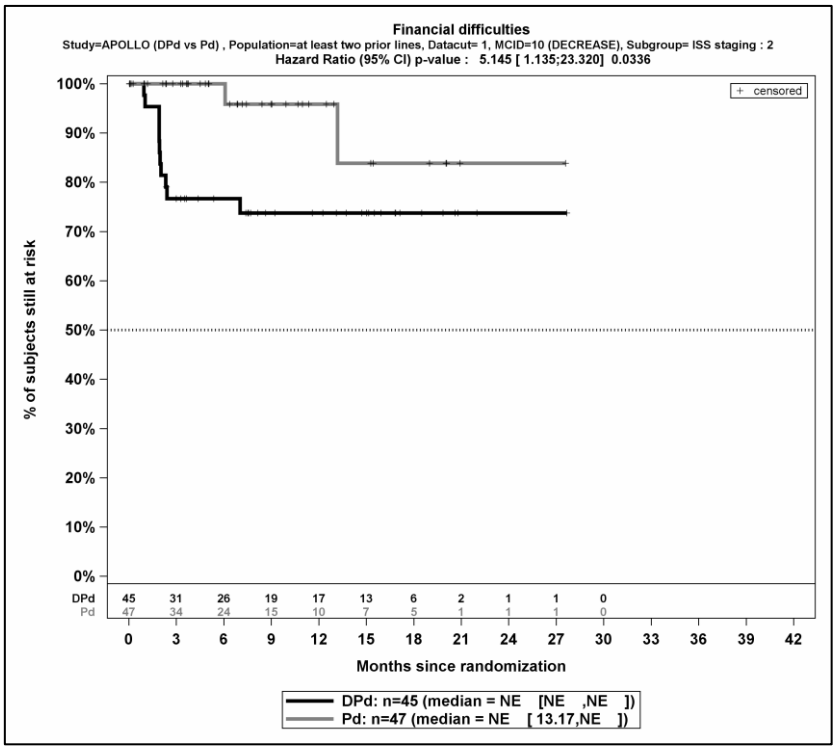
Quelle: (67)

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



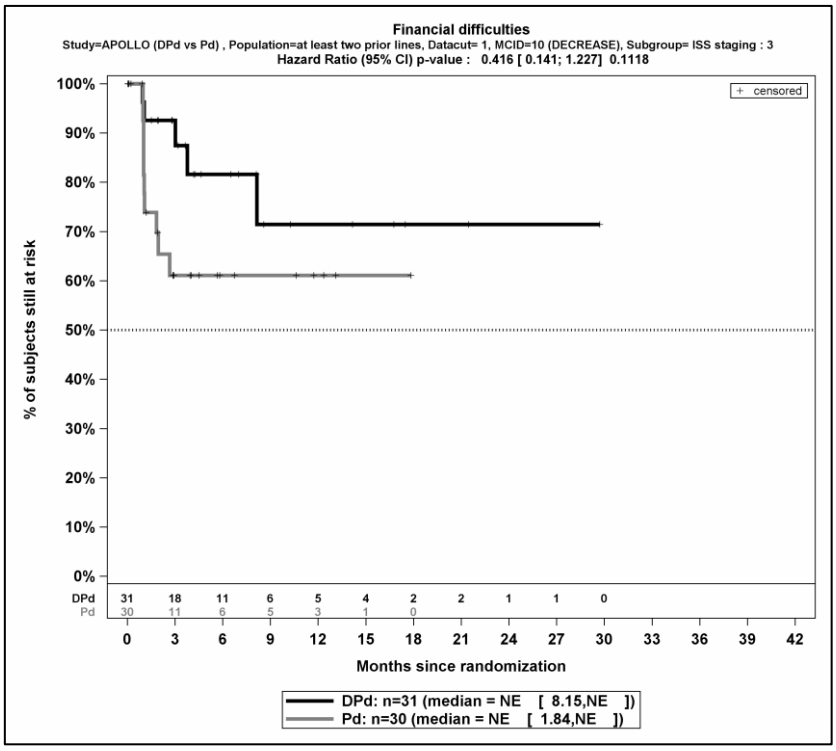
Quelle: (67)

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/135 (48,9%)	7,39 [3,71; 13,73]	70/135 (51,9%)	5,62 [3,71; 7,49]	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6755	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6749	-2,60% [-14,50%; 9,40%] p=0,6753	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2101
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0454								
männlich	29/70 (41,4%)	NA [3,75; NA]	41/72 (56,9%)	3,88 [2,83; 7,66]	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0654	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0694	-15,50% [-31,80%; 0,70%] p=0,0612	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0242
weiblich	37/65 (56,9%)	4,01 [2,83; 10,25]	29/63 (46,0%)	6,54 [3,71; 10,84]	1,55 [0,77; 3,11] p=0,2195	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2221	10,90% [-6,30%; 28,10%] p=0,2150	1,13 [0,69; 1,86] p=0,6268
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/135 (46,7%)	8,35 [3,88; NA]	56/135 (41,5%)	7,42 [5,58; 13,21]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3379	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3402	5,80% [-6,00%; 17,50%] p=0,3387	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8406
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0123								
2-3	56/114 (49,1%)	6,50 [3,22; 20,60]	44/113 (38,9%)	7,66 [5,78; NA]	1,51 [0,89; 2,56] p=0,1231	1,26 [0,94; 1,70] p=0,1252	10,20% [-2,70%; 23,00%] p=0,1202	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3170

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	7/21 (33,3%)	NA [3,88; NA]	12/22 (54,5%)	3,94 [2,14; 9,46]	0,42 [0,12; 1,43] p=0,1664	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1771	-21,20% [-50,20%; 7,80%] p=0,1513	0,34 [0,13; 0,89] p=0,0283
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >=MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/135 (47,4%)	6,74 [4,67; 16,43]	65/135 (48,1%)	5,22 [3,29; 8,57]	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9658	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9658	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9658	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5830
Obstipation Verschlechterung >=MCID 10 Punkte - Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0272								
<65 Jahre	27/56 (48,2%)	3,71 [2,83; NA]	18/47 (38,3%)	11,11 [3,38; NA]	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3145	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3193	9,90% [-9,20%; 29,00%] p=0,3086	1,49 [0,82; 2,73] p=0,1919
>=65 Jahre	37/79 (46,8%)	10,71 [6,47; NA]	47/88 (53,4%)	4,73 [2,96; 8,35]	0,77 [0,42; 1,41] p=0,3977	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3993	-6,60% [-21,70%; 8,60%] p=0,3953	0,63 [0,41; 0,97] p=0,0369
Obstipation Verschlechterung >=MCID 10 Punkte - Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0498								
weiß	58/119 (48,7%)	6,70 [4,67; 11,40]	56/120 (46,7%)	5,55 [3,75; 11,11]	1,09 [0,65; 1,81] p=0,7489	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7484	2,10% [-10,60%; 14,70%] p=0,7483	0,95 [0,65; 1,37] p=0,7675
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,94; NA]	9/15 (60,0%)	1,87 [0,95; NA]	0,40 [0,09; 1,70] p=0,2178	0,63 [0,29; 1,33] p=0,2228	-22,50% [-56,80%; 11,80%] p=0,1987	0,38 [0,13; 1,11] p=0,0762

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; 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 verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).								

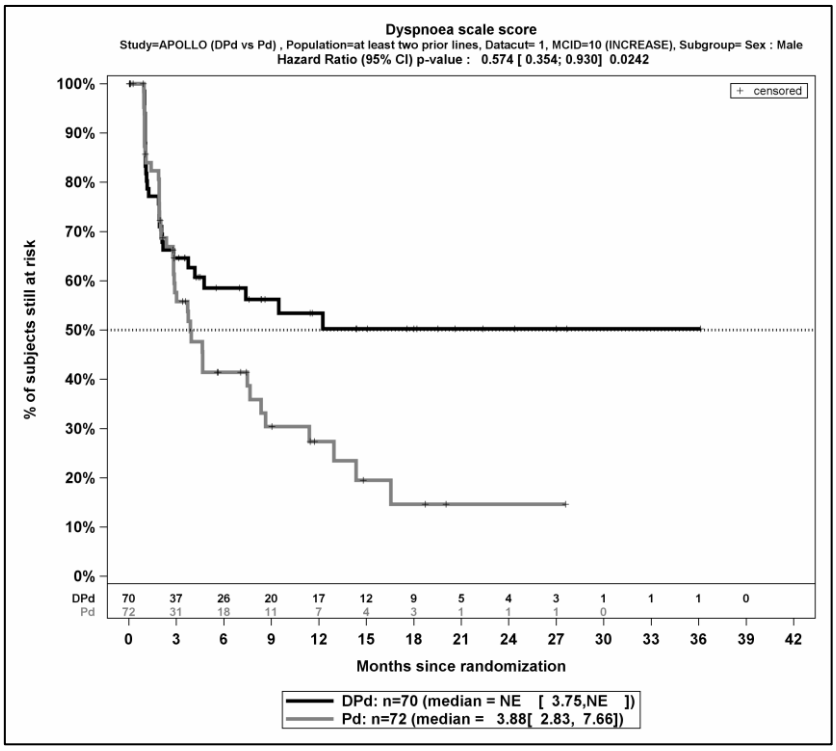
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0454. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,35; 0,93]; p=0,0242). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,69; 1,86]; p=0,6268). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Vortherapien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0123. In der Kategorie *2-3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,82; 1,83]; p=0,3170). In der Kategorie *>=4* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,13; 0,89]; p=0,0283). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0272. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [0,82; 2,73]; p=0,1919). In der Kategorie *>=65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,41; 0,97]; p=0,0369). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

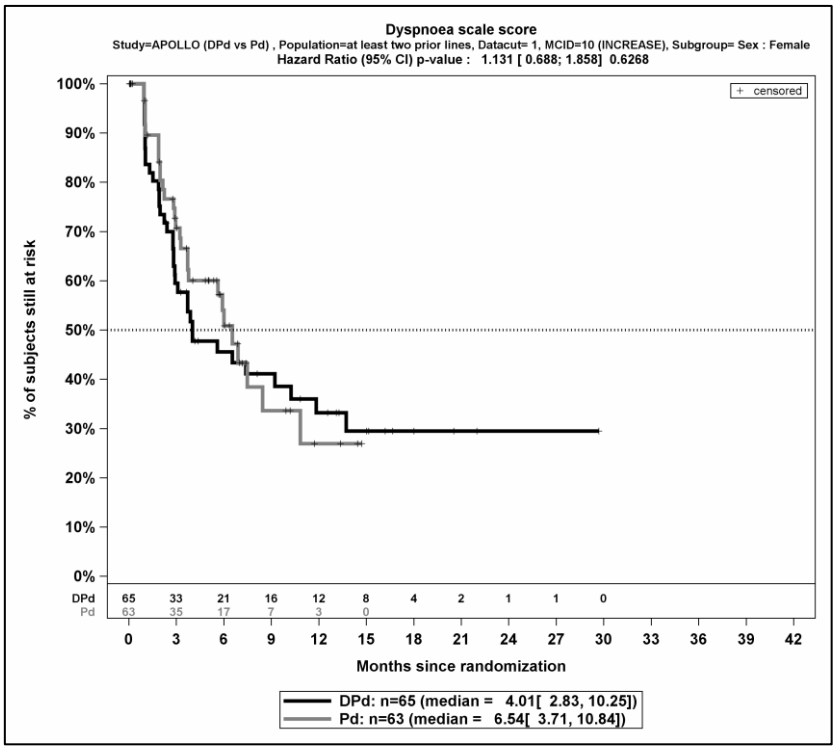
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0498. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,65; 1,37]; p=0,7675). In der Kategorie *nicht-weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,13; 1,11]; p=0,0762). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Abbildung 4-156 bis Abbildung 4-163 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



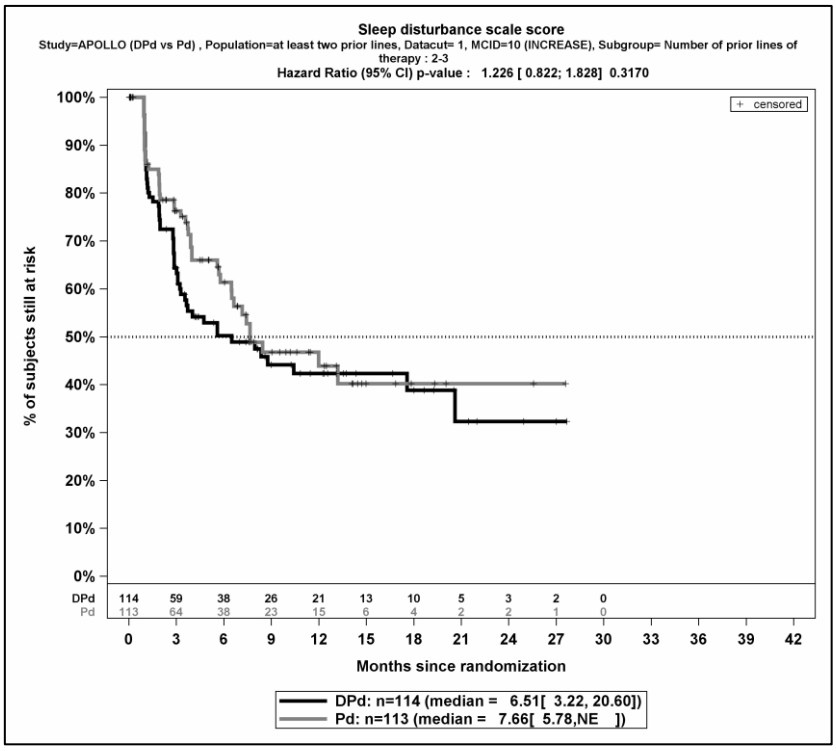
Quelle: (67)

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



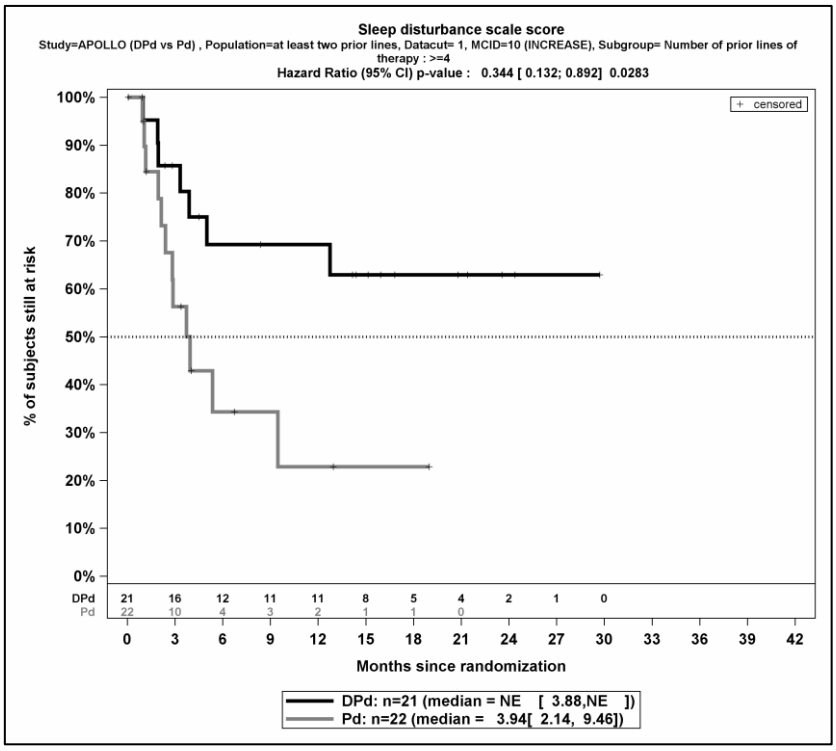
Quelle: (67)

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



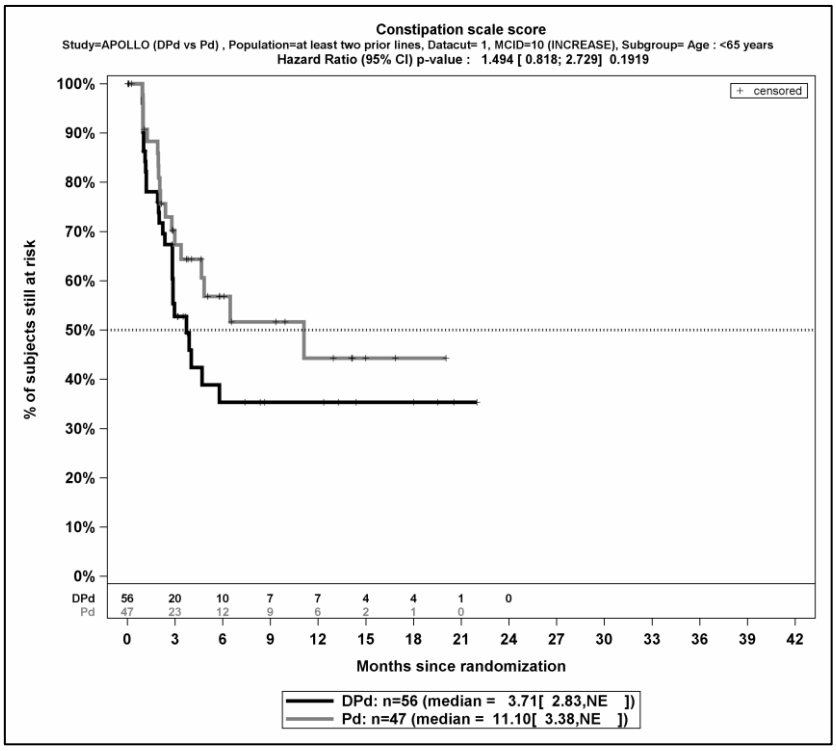
Quelle: (67)

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



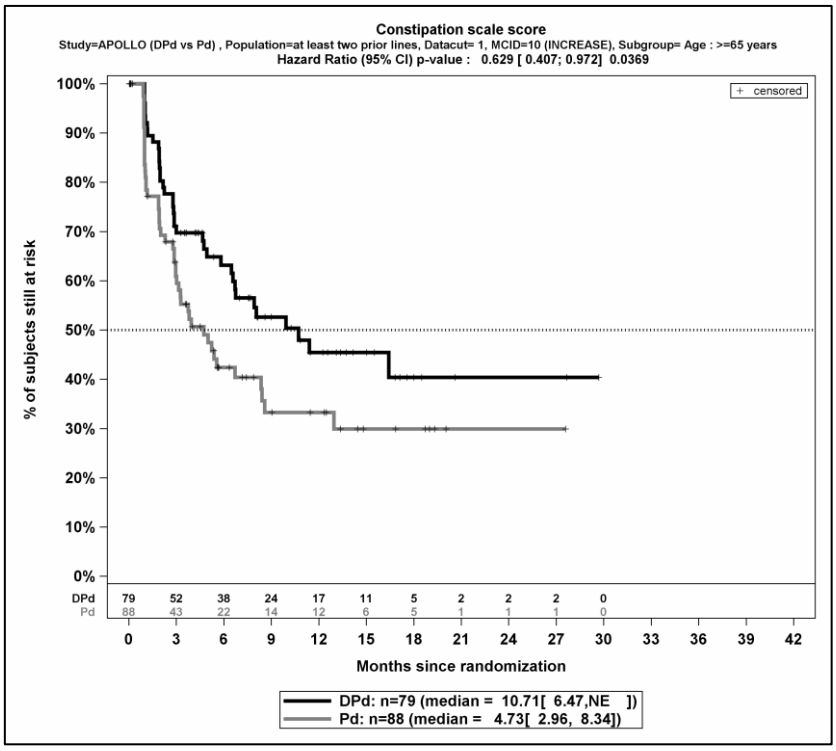
Quelle: (67)

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



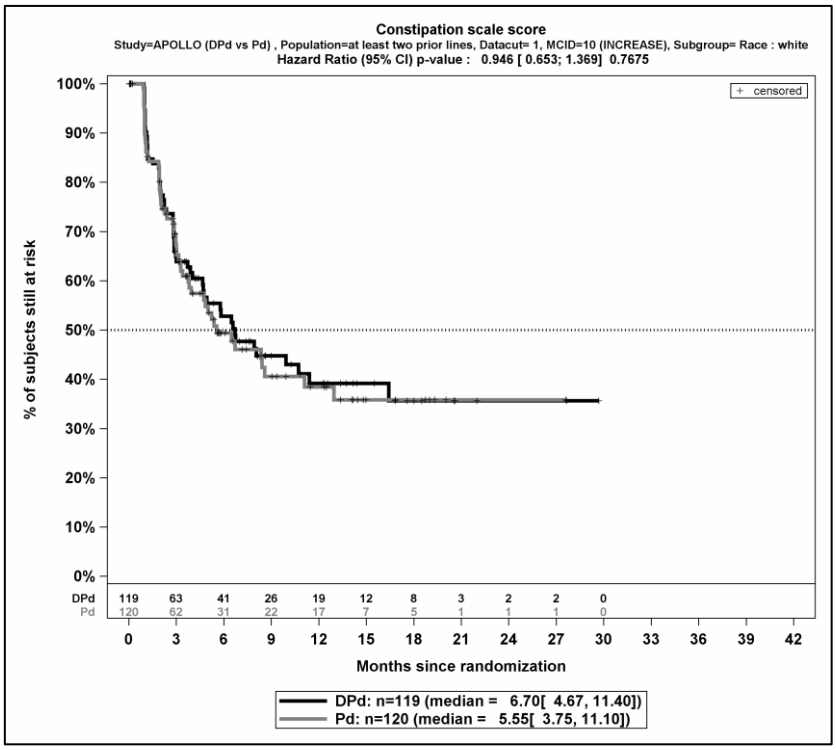
Quelle: (67)

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



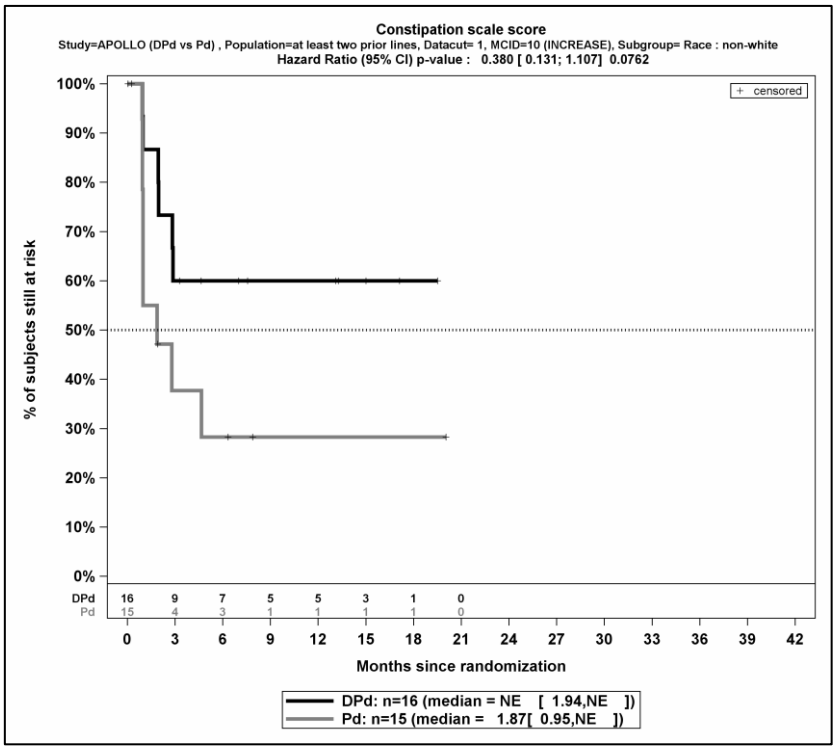
Quelle: (67)

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie >=65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie nicht-weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	58/135 (43,0%)	14,06 [6,70; 27,70]	44/135 (32,6%)	NA [10,45; NA]	1,54 [0,94; 2,50] p=0,0772	1,32 [0,96; 1,81] p=0,0875	10,40% [-1,30%; 22,10%] p=0,0823	1,19 [0,79; 1,78] p=0,4009
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0019								
2-3	40/114 (35,1%)	27,70 [10,88; 27,70]	40/113 (35,4%)	16,46 [7,16; NA]	0,99 [0,57; 1,70] p=0,9610	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9609	-0,30% [-12,70%; 12,10%] p=0,9609	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3927
>=4	18/21 (85,7%)	2,89 [1,94; 6,67]	4/22 (18,2%)	NA [5,62; NA]	27,00 [5,27; 138,26] p<0,0001	4,71 [1,91; 11,63] p=0,0008	67,50% [45,50%; 89,50%] p<0,0001	5,27 [1,77; 15,69] p=0,0028
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	50/135 (37,0%)	NA [6,90; NA]	48/135 (35,6%)	NA [5,06; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8908	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8924	0,80% [-10,80%; 12,40%] p=0,8922	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5425
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0095								
2-3	36/114 (31,6%)	NA [NA; NA]	43/113 (38,1%)	NA [4,76; NA]	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3070	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3076	-6,50% [-18,80%; 5,90%] p=0,3049	0,70 [0,45; 1,10] p=0,1209

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	14/21 (66,7%)	2,79 [1,25; NA]	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	6,80 [1,77; 26,18] p=0,0042	2,93 [1,28; 6,71] p=0,0108	43,90% [17,20%; 70,60%] p=0,0013	2,98 [1,06; 8,38] p=0,0389
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4462	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4545	3,90% [-6,20%; 13,90%] p=0,4519	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6751
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0199								
I	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,14; 1,11] p=0,0738	0,45 [0,18; 1,11] p=0,0842	-12,20% [-25,50%; 1,00%] p=0,0694	0,36 [0,14; 0,96] p=0,0420
II	14/45 (31,1%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,73; 4,99] p=0,1877	1,63 [0,78; 3,37] p=0,1931	12,00% [-5,60%; 29,60%] p=0,1826	1,48 [0,64; 3,43] p=0,3662
III	12/31 (38,7%)	11,79 [2,30; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,95; 10,50] p=0,0569	2,32 [0,93; 5,80] p=0,0709	22,00% [0,30%; 43,80%] p=0,0467	2,56 [0,90; 7,32] p=0,0785
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/135 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/135 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,48] p=0,2904	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2954	5,20% [-4,50%; 14,90%] p=0,2925	1,20 [0,70; 2,05] p=0,5128

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0259								
I	15/59 (25,4%)	NA [NA; NA]	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,55; 3,10] p=0,5451	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5449	4,70% [-10,50%; 20,00%] p=0,5425	1,17 [0,55; 2,53] p=0,6828
II	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [13,18; NA]	7,28 [1,51; 35,03] p=0,0057	5,74 [1,35; 24,49] p=0,0181	20,20% [6,40%; 34,00%] p=0,0042	5,14 [1,14; 23,32] p=0,0336
III	5/31 (16,1%)	NA [8,15; NA]	10/30 (33,3%)	NA [1,84; NA]	0,39 [0,11; 1,30] p=0,1218	0,48 [0,19; 1,25] p=0,1338	-17,20% [-38,50%; 4,10%] p=0,1128	0,42 [0,14; 1,23] p=0,1118

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

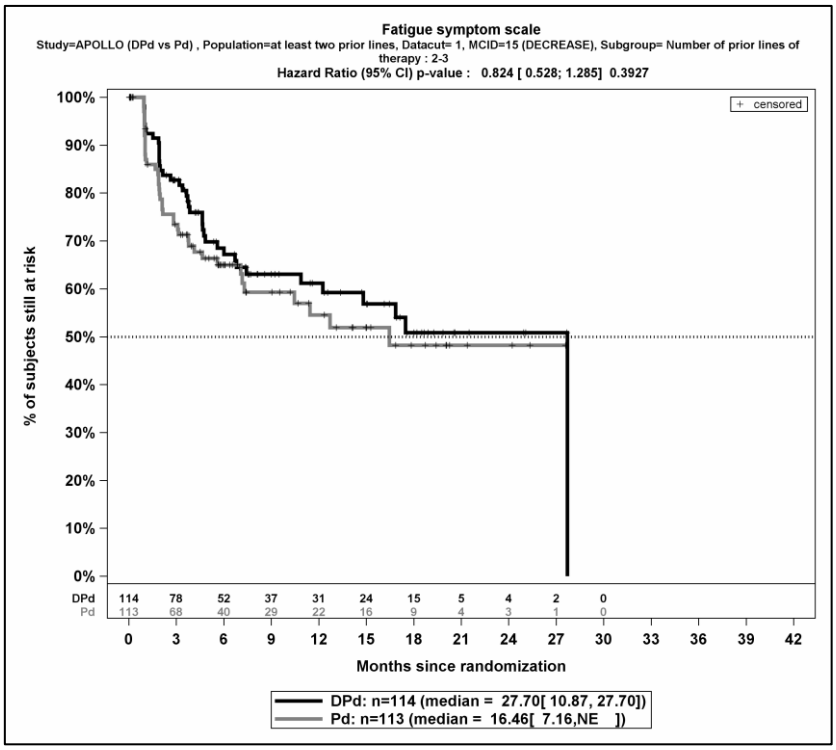
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Vortherapien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0019. In der Kategorie *2-3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,53; 1,28]; p=0,3927). In der Kategorie *>=4* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,27 [1,77; 15,69]; p=0,0028). 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 >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe Anzahl an Vortherapien ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0095. In der Kategorie 2-3 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,45; 1,10]; p=0,1209). In der Kategorie >=4 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,98 [1,06; 8,38]; p=0,0389). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0199. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,14; 0,96]; p=0,0420). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,64; 3,43]; p=0,3662). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,56 [0,90; 7,32]; p=0,0785). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

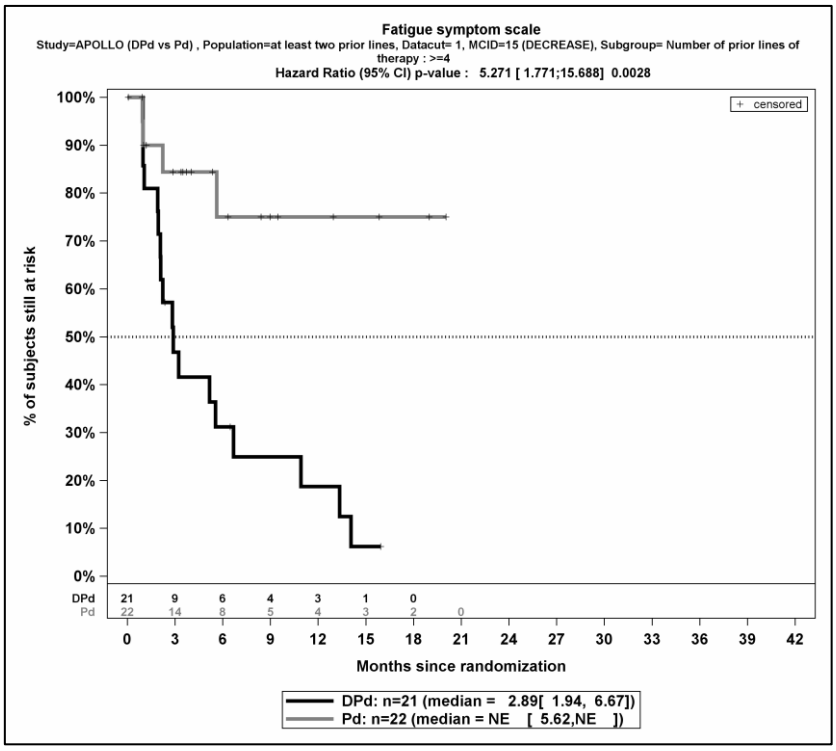
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0259. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,55; 2,53]; p=0,6828). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,14 [1,14; 23,32]; p=0,0336). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,14; 1,23]; p=0,1118). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-164 bis Abbildung 4-173 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



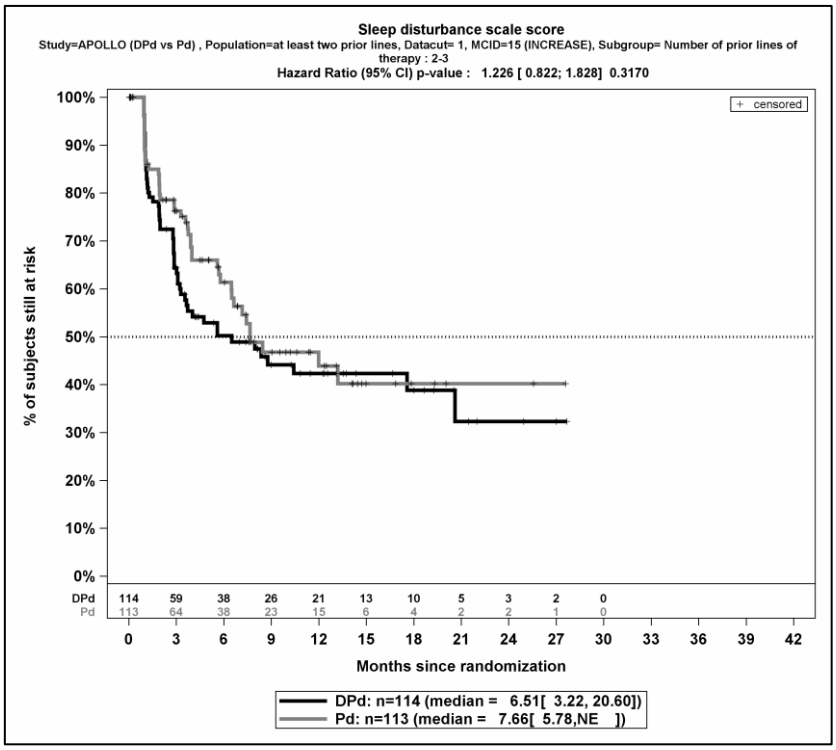
Quelle: (67)

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



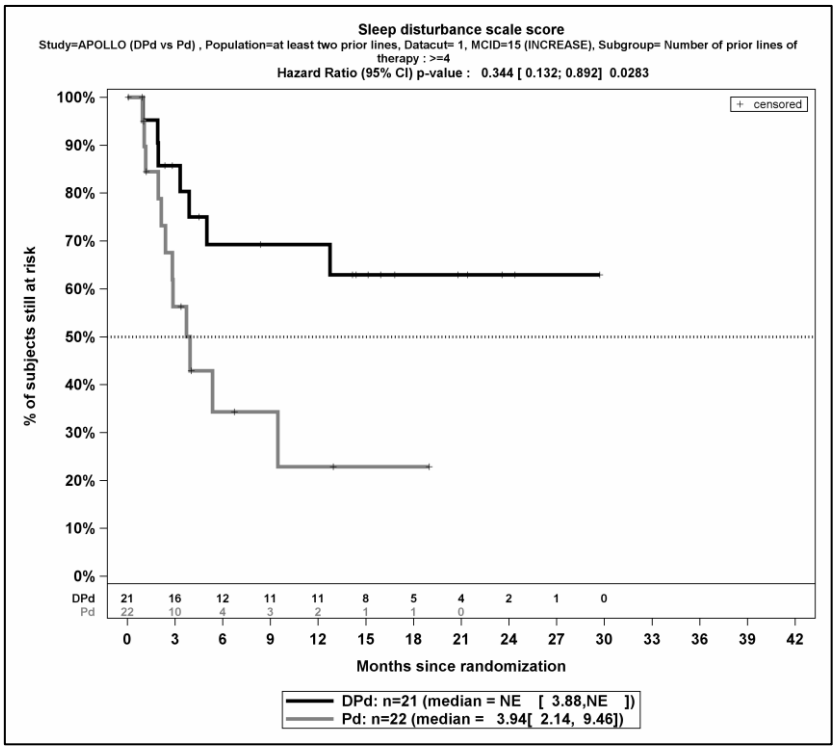
Quelle: (67)

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



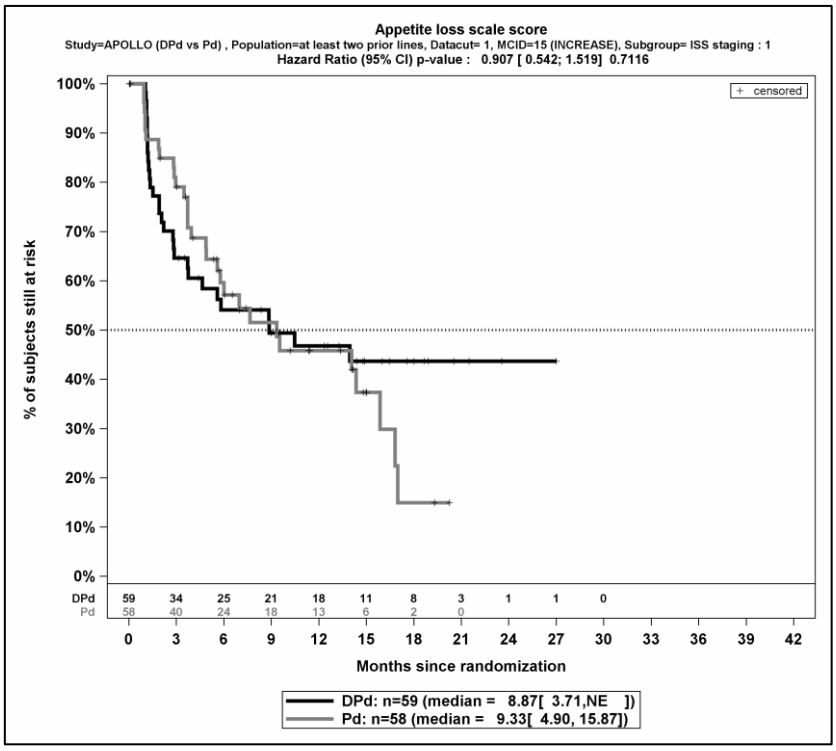
Quelle: (67)

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



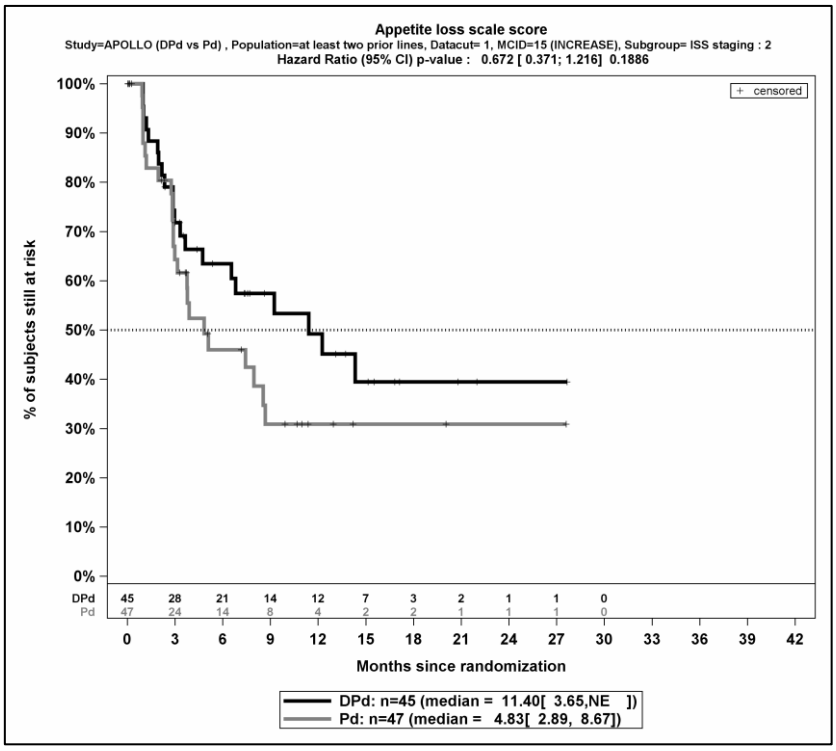
Quelle: (67)

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



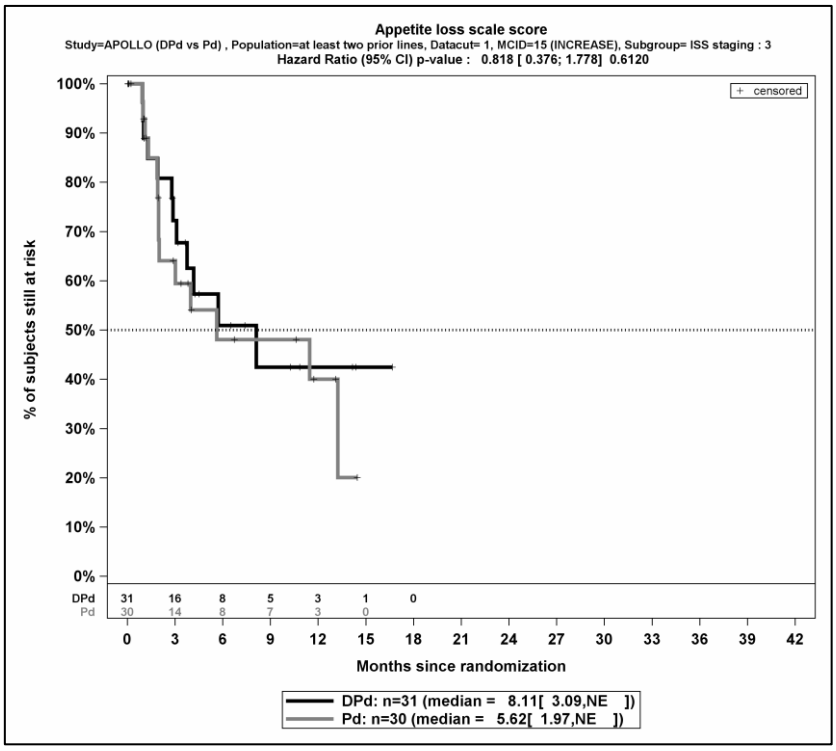
Quelle: (67)

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



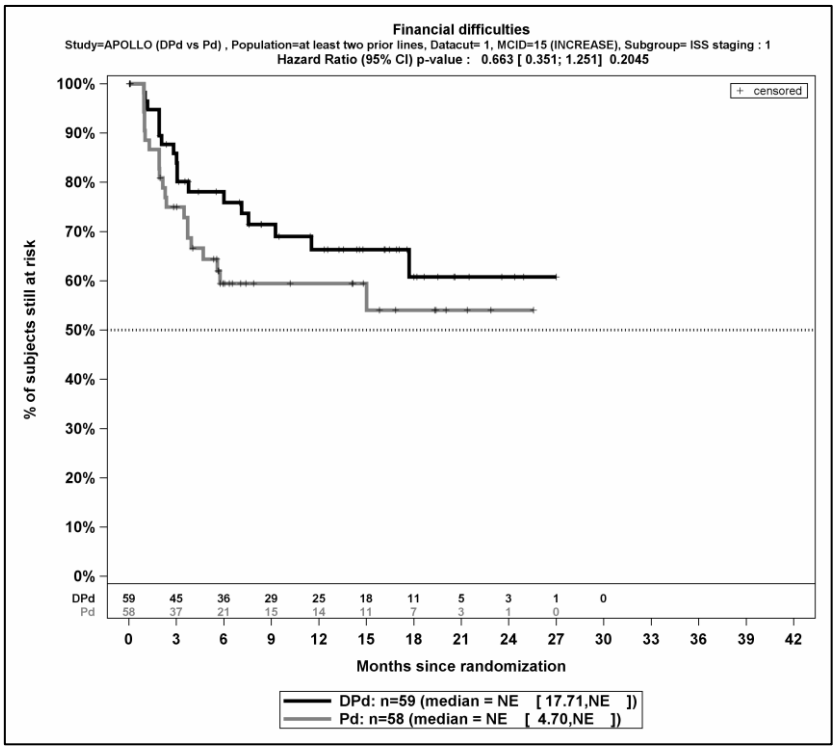
Quelle: (67)

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



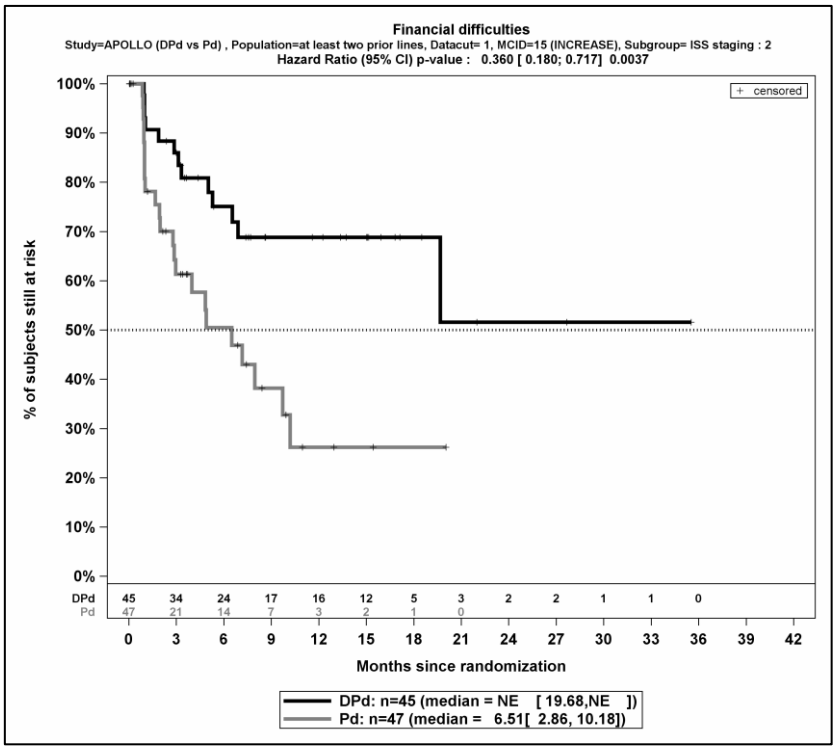
Quelle: (67)

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



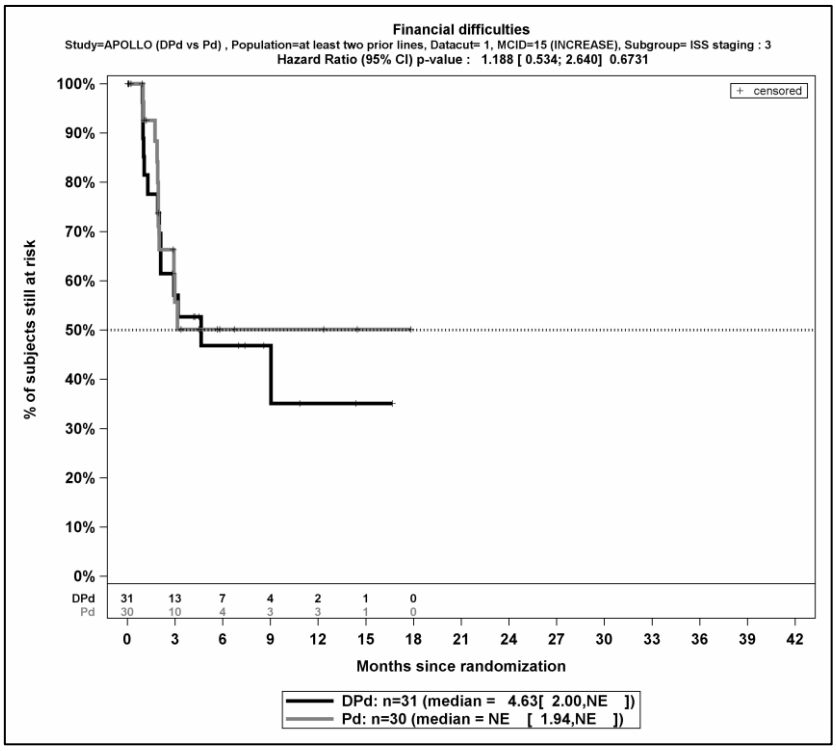
Quelle: (67)

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/135 (48,9%)	7,39 [3,71; 13,73]	70/135 (51,9%)	5,62 [3,71; 7,49]	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6755	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6749	-2,60% [-14,50%; 9,40%] p=0,6753	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2101
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0454								
männlich	29/70 (41,4%)	NA [3,75; NA]	41/72 (56,9%)	3,88 [2,83; 7,66]	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0654	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0694	-15,50% [-31,80%; 0,70%] p=0,0612	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0242
weiblich	37/65 (56,9%)	4,01 [2,83; 10,25]	29/63 (46,0%)	6,54 [3,71; 10,84]	1,55 [0,77; 3,11] p=0,2195	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2221	10,90% [-6,30%; 28,10%] p=0,2150	1,13 [0,69; 1,86] p=0,6268
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/135 (46,7%)	8,35 [3,88; NA]	56/135 (41,5%)	7,42 [5,58; 13,21]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3379	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3402	5,80% [-6,00%; 17,50%] p=0,3387	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8406
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0, 0123								
2-3	56/114 (49,1%)	6,50 [3,22; 20,60]	44/113 (38,9%)	7,66 [5,78; NA]	1,51 [0,89; 2,56] p=0,1231	1,26 [0,94; 1,70] p=0,1252	10,20% [-2,70%; 23,00%] p=0,1202	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3170
>=4	7/21 (33,3%)	NA [3,88; NA]	12/22 (54,5%)	3,94 [2,14; 9,46]	0,42 [0,12; 1,43] p=0,1664	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1771	-21,20% [-50,20%; 7,80%] p=0,1513	0,34 [0,13; 0,89] p=0,0283

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/135 (47,4%)	6,74 [4,67; 16,43]	65/135 (48,1%)	5,22 [3,29; 8,57]	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9658	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9658	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9658	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5830
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0272								
<65 Jahre	27/56 (48,2%)	3,71 [2,83; NA]	18/47 (38,3%)	11,11 [3,38; NA]	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3145	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3193	9,90% [-9,20%; 29,00%] p=0,3086	1,49 [0,82; 2,73] p=0,1919
>=65 Jahre	37/79 (46,8%)	10,71 [6,47; NA]	47/88 (53,4%)	4,73 [2,96; 8,35]	0,77 [0,42; 1,41] p=0,3977	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3993	-6,60% [-21,70%; 8,60%] p=0,3953	0,63 [0,41; 0,97] p=0,0369
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0498								
weiß	58/119 (48,7%)	6,70 [4,67; 11,40]	56/120 (46,7%)	5,55 [3,75; 11,11]	1,09 [0,65; 1,81] p=0,7489	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7484	2,10% [-10,60%; 14,70%] p=0,7483	0,95 [0,65; 1,37] p=0,7675
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,94; NA]	9/15 (60,0%)	1,87 [0,95; NA]	0,40 [0,09; 1,70] p=0,2178	0,63 [0,29; 1,33] p=0,2228	-22,50% [-56,80%; 11,80%] p=0,1987	0,38 [0,13; 1,11] p=0,0762

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; 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 verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).								

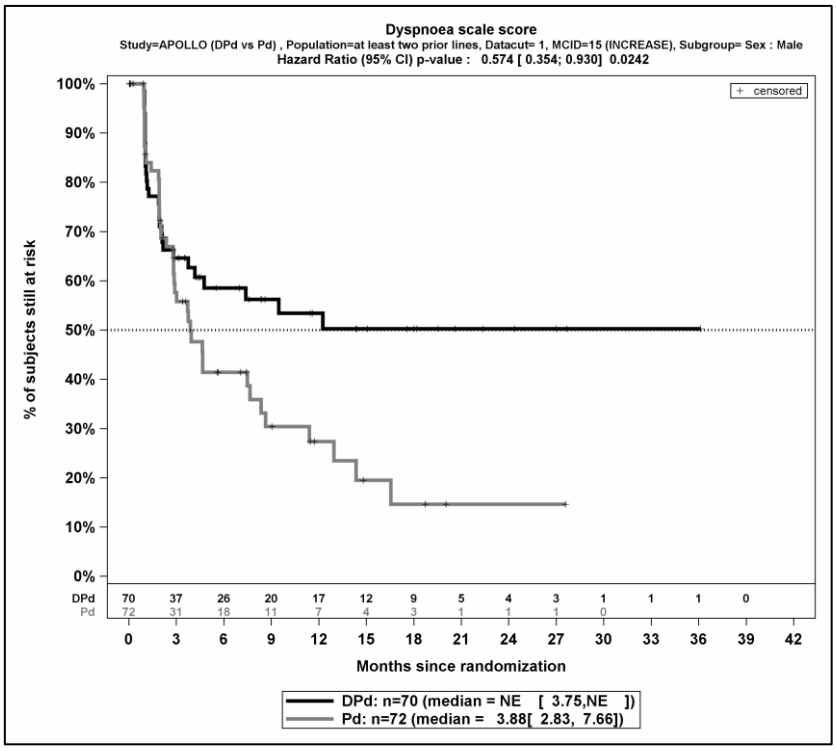
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0454. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,35; 0,93]; p=0,0242). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,69; 1,86]; p=0,6268). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe Anzahl an Vortherapien ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0123. In der Kategorie 2-3 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,82; 1,83]; p=0,3170). In der Kategorie >=4 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,13; 0,89]; p=0,0283). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0272. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [0,82; 2,73]; p=0,1919). In der Kategorie *>=65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,41; 0,97]; p=0,0369). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

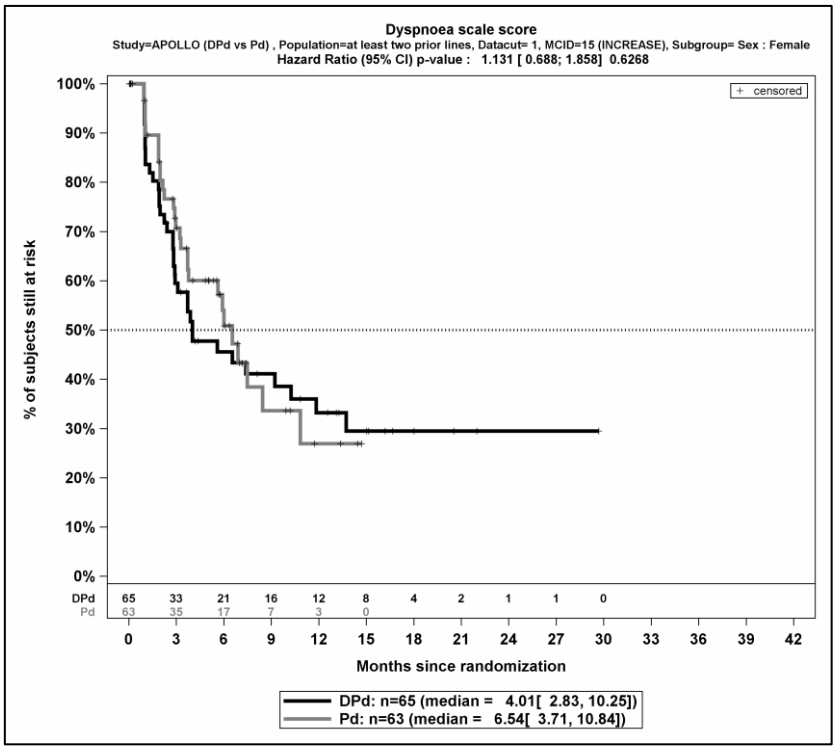
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0498. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,65; 1,37]; p=0,7675). In der Kategorie *nicht-weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,13; 1,11]; p=0,0762). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Abbildung 4-174 bis Abbildung 4-181 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



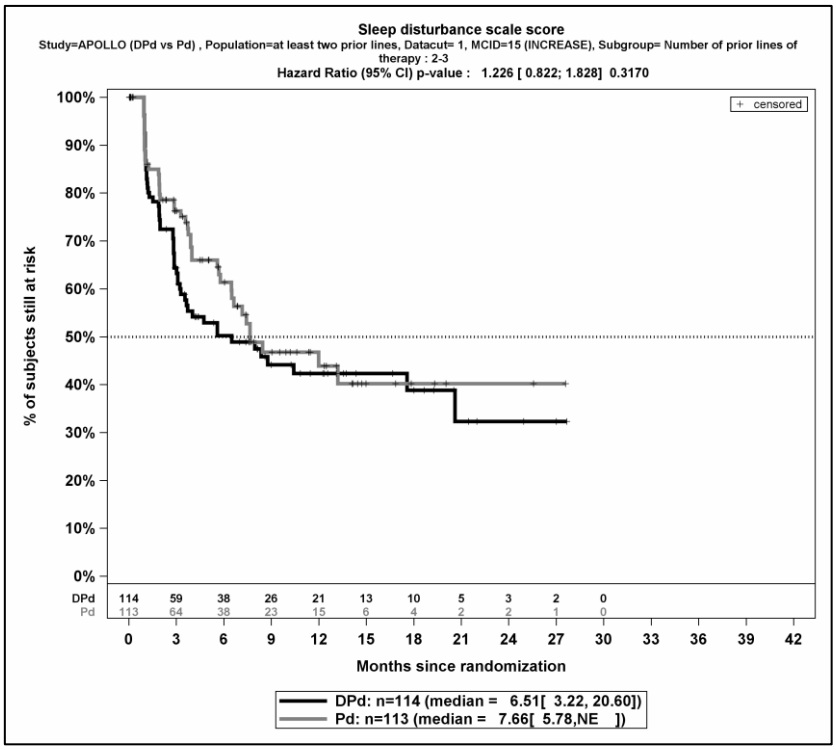
Quelle: (67)

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



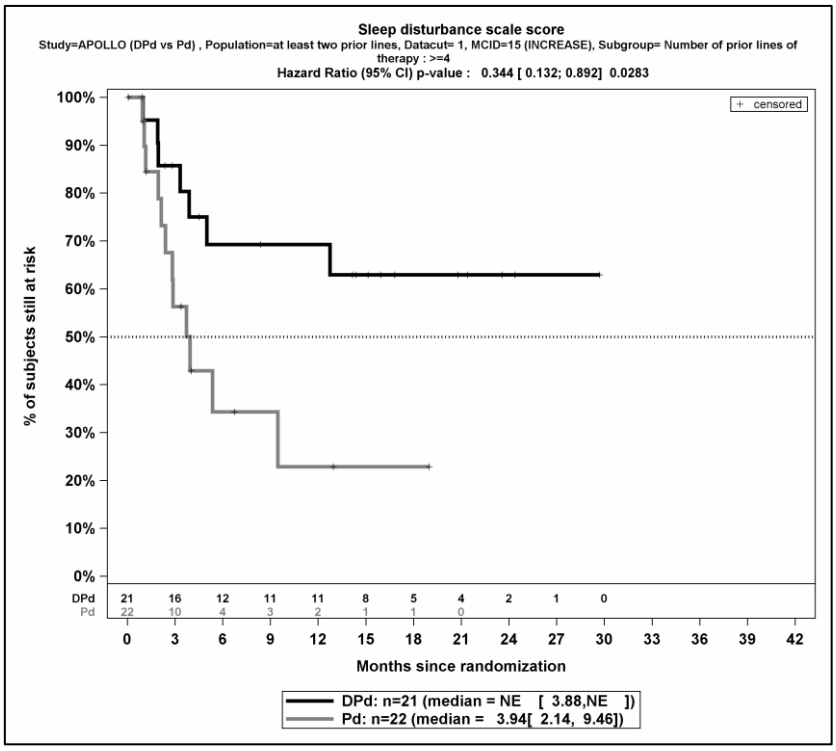
Quelle: (67)

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



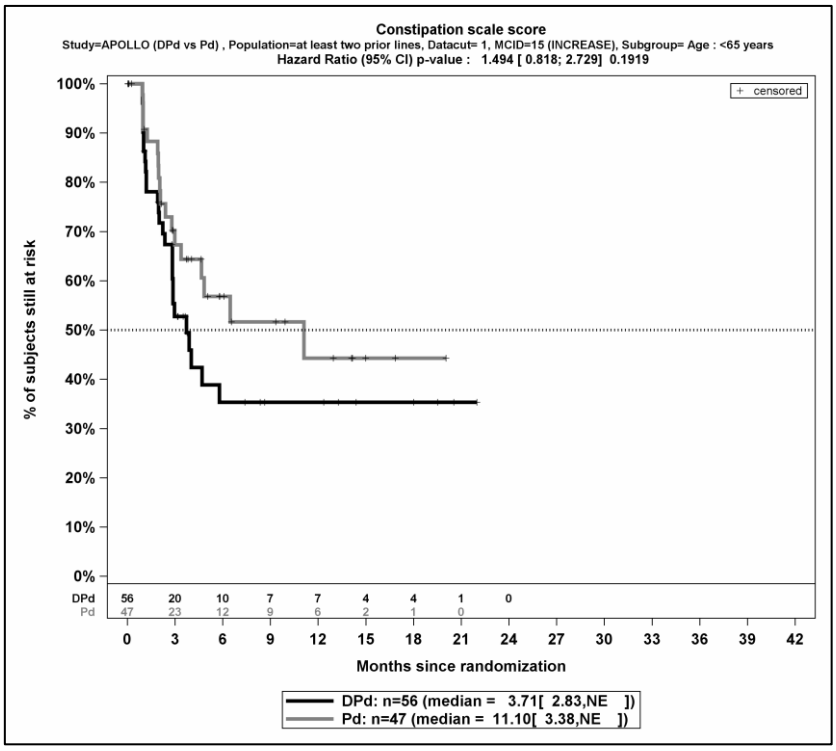
Quelle: (67)

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



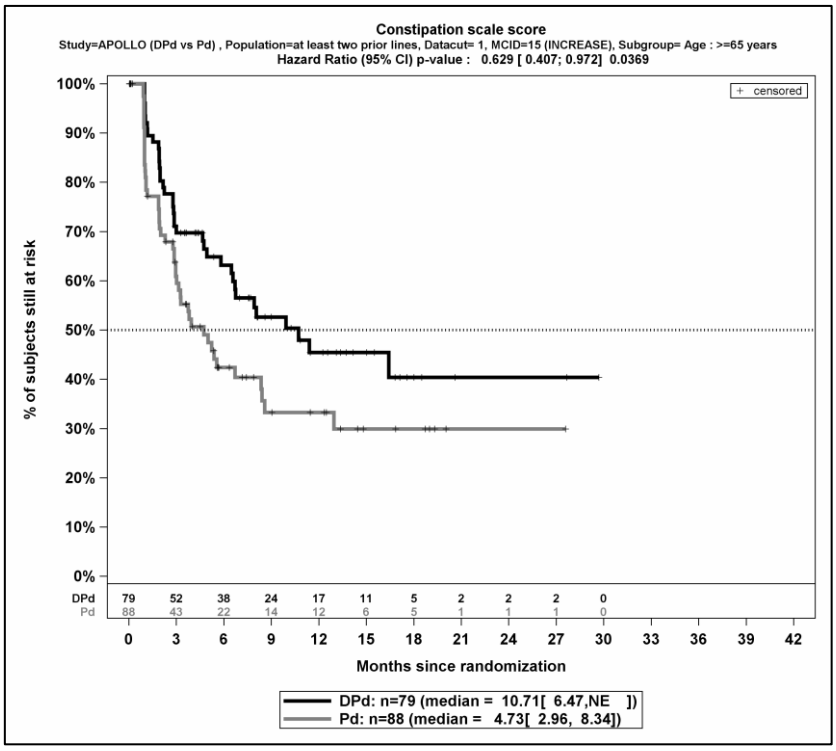
Quelle: (67)

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl an Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



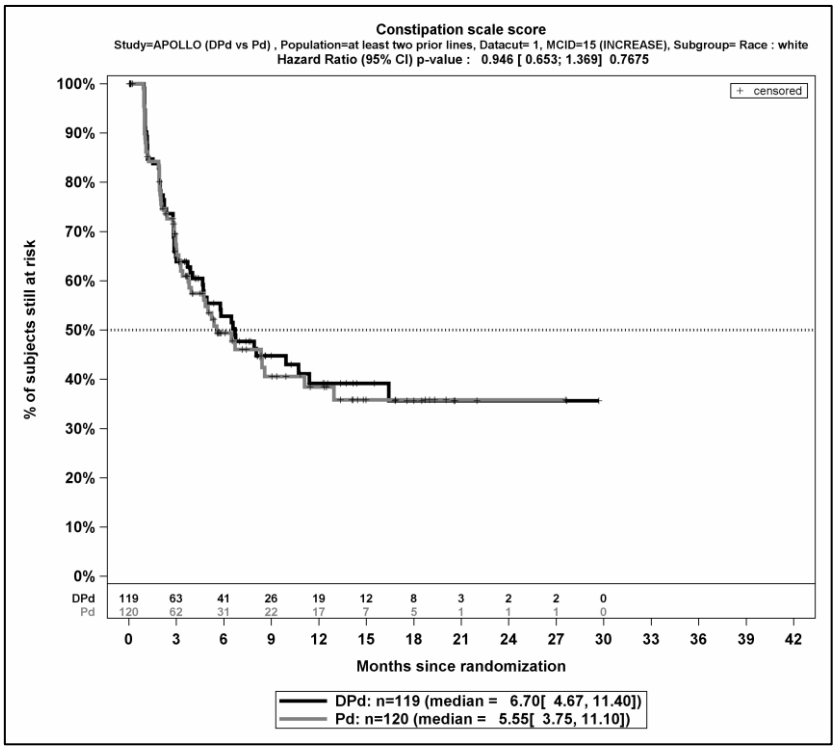
Quelle: (67)

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



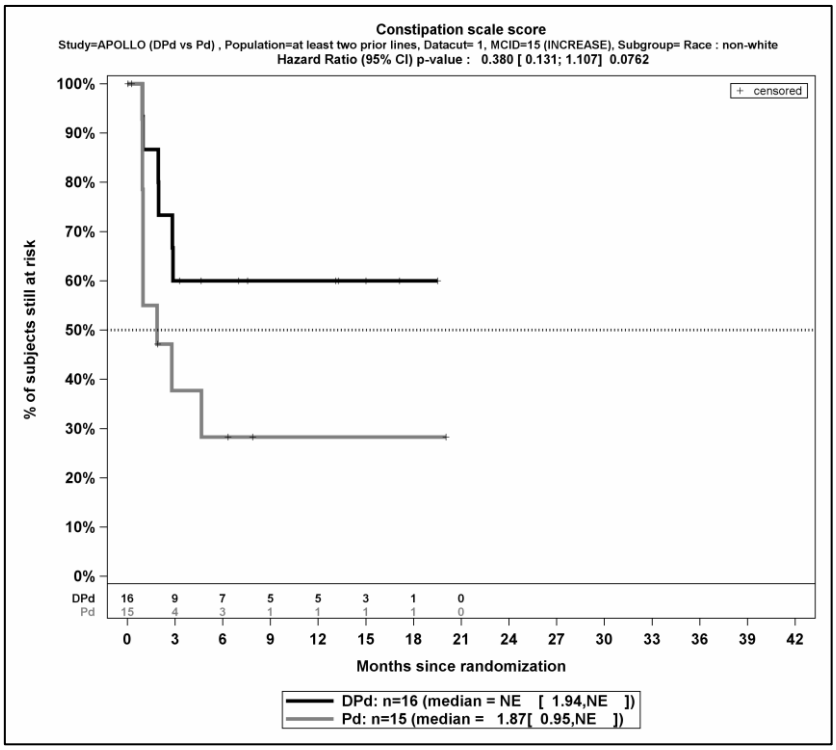
Quelle: (67)

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie >=65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie nicht-weiß, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	19/135 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2434	1,38 [0,80; 2,36] p=0,2452	5,30% [-3,50%; 14,10%] p=0,2398	1,22 [0,67; 2,21] p=0,5192
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0390								
ja	19/104 (18,3%)	NA [NA; NA]	8/104 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,12; 6,44] p=0,0236	2,38 [1,09; 5,18] p=0,0297	10,60% [1,60%; 19,60%] p=0,0216	2,13 [0,93; 4,89] p=0,0736
nein	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	11/31 (35,5%)	NA [6,24; NA]	0,63 [0,21; 1,88] p=0,4124	0,73 [0,34; 1,56] p=0,4131	-9,70% [-32,50%; 13,10%] p=0,4060	0,56 [0,22; 1,41] p=0,2200

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

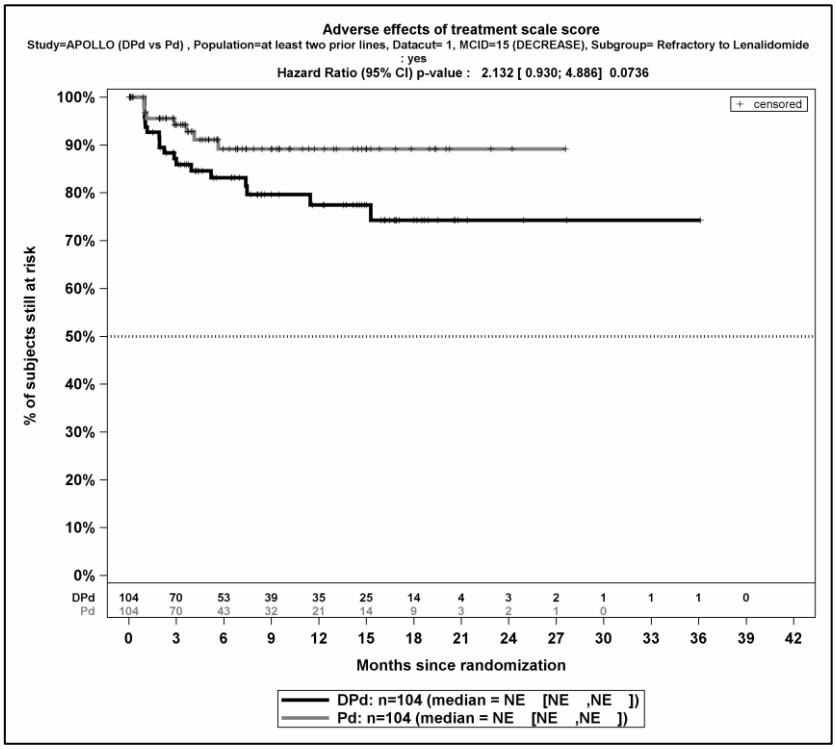
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; 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 verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

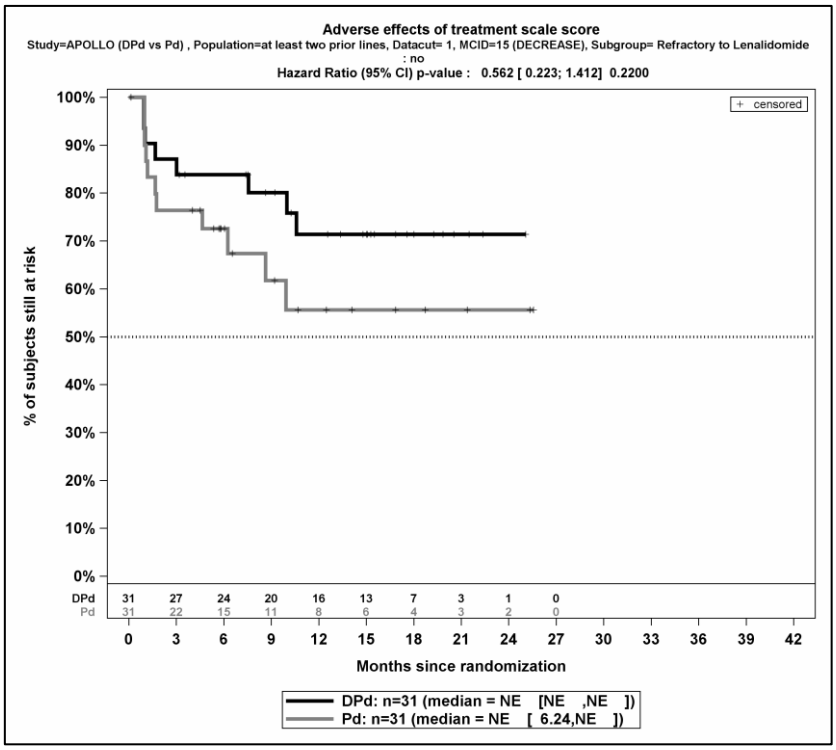
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Lenalidomid-refraktär* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0390. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,13 [0,93; 4,89]; p=0,0736). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,22; 1,41]; p=0,2200). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-182 und Abbildung 4-183 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Lenalidomid-refraktär, Kategorie ja, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Abstammung, Kategorie nein, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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 Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	58/135 (43,0%)	12,22 [7,26; NA]	47/135 (34,8%)	20,73 [6,47; NA]	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1959	1,22 [0,90; 1,66] p=0,1998	7,70% [-4,00%; 19,40%] p=0,1961	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6233
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0163								
<=60 ml/min	20/38 (52,6%)	6,28 [2,83; 10,88]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	3,78 [1,46; 9,77] p=0,0053	2,32 [1,24; 4,32] p=0,0082	29,90% [9,80%; 50,00%] p=0,0036	2,33 [1,09; 5,01] p=0,0300
>60 ml/min	38/97 (39,2%)	22,64 [8,38; NA]	37/91 (40,7%)	9,49 [5,62; NA]	0,94 [0,52; 1,69] p=0,8359	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8354	-1,50% [-15,50%; 12,50%] p=0,8355	0,80 [0,51; 1,27] p=0,3513
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/151 (41,7%)	18,69 [7,00; NA]	48/153 (31,4%)	20,11 [16,56; NA]	1,53 [0,96; 2,44] p=0,0662	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0723	10,10% [-0,80%; 21,10%] p=0,0686	1,11 [0,75; 1,63] p=0,6056

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0270								
1	9/16 (56,3%)	5,65 [1,12; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	10,29 [1,75; 60,45] p=0,0057	5,06 [1,28; 20,05] p=0,0209	45,10% [16,80%; 73,50%] p=0,0018	5,09 [1,09; 23,81] p=0,0386
2-3	43/114 (37,7%)	18,69 [7,00; NA]	42/113 (37,2%)	20,11 [3,78; NA]	1,02 [0,60; 1,75] p=0,9318	1,01 [0,72; 1,42] p=0,9316	0,60% [-12,00%; 13,10%] p=0,9316	0,88 [0,57; 1,34] p=0,5414
>=4	11/21 (52,4%)	10,58 [2,23; 27,86]	4/22 (18,2%)	NA [6,80; NA]	4,95 [1,24; 19,70] p=0,0201	2,88 [1,09; 7,64] p=0,0335	34,20% [7,40%; 61,00%] p=0,0122	2,24 [0,70; 7,22] p=0,1750
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/135 (34,8%)	NA [13,67; NA]	40/135 (29,6%)	NA [14,52; NA]	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3596	1,18 [0,82; 1,68] p=0,3714	5,20% [-6,10%; 16,60%] p=0,3675	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7312
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0491								
2-3	32/114 (28,1%)	NA [NA; NA]	34/113 (30,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7383	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7379	-2,00% [-13,80%; 9,80%] p=0,7377	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4769
>=4	15/21 (71,4%)	2,40 [1,18; 13,67]	6/22 (27,3%)	14,52 [2,23; NA]	6,67 [1,76; 25,28] p=0,0042	2,62 [1,26; 5,46] p=0,0101	44,20% [17,30%; 71,00%] p=0,0013	2,40 [0,91; 6,33] p=0,0763

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0099								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	13,67 [2,79; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	8,91 [1,83; 43,40] p=0,0025	5,83 [1,44; 23,66] p=0,0136	32,20% [14,00%; 50,50%] p=0,0005	6,12 [1,39; 27,00] p=0,0167
Standardrisiko	14/58 (24,1%)	NA [NA; NA]	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,33; 1,65] p=0,4594	0,80 [0,44; 1,45] p=0,4602	-6,00% [-21,80%; 9,80%] p=0,4552	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3171
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/135 (43,7%)	12,19 [4,63; NA]	43/135 (31,9%)	NA [8,38; NA]	1,64 [1,01; 2,67] p=0,0424	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0489	12,00% [0,30%; 23,80%] p=0,0447	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1321
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0132								
I	24/59 (40,7%)	NA [4,67; NA]	22/58 (37,9%)	NA [4,89; NA]	1,12 [0,53; 2,36] p=0,7620	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7612	2,70% [-14,90%; 20,40%] p=0,7609	1,02 [0,57; 1,84] p=0,9332
II	24/45 (53,3%)	4,73 [2,04; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	6,53 [2,42; 17,64] p=0,0001	3,58 [1,72; 7,48] p=0,0007	38,40% [20,70%; 56,20%] p<0,0001	3,68 [1,58; 8,58] p=0,0026
III	11/31 (35,5%)	NA [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	2,92 [1,84; NA]	0,63 [0,23; 1,76] p=0,3786	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3784	-11,20% [-35,70%; 13,40%] p=0,3718	0,72 [0,32; 1,61] p=0,4255

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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 Punkte – Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0179								
I	8/24 (33,3%)	NA [4,89; NA]	10/20 (50,0%)	8,35 [2,83; NA]	0,50 [0,15; 1,69] p=0,2684	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2668	-16,70% [-45,60%; 12,20%] p=0,2585	0,59 [0,23; 1,50] p=0,2687
II	30/65 (46,2%)	12,19 [2,33; NA]	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,65; 7,14] p=0,0008	2,31 [1,39; 3,85] p=0,0013	26,20% [11,20%; 41,10%] p=0,0006	2,24 [1,22; 4,13] p=0,0096
III	6/18 (33,3%)	8,57 [1,51; 8,57]	7/12 (58,3%)	2,66 [0,95; NA]	0,36 [0,08; 1,61] p=0,1832	0,57 [0,25; 1,28] p=0,1755	-25,00% [-60,40%; 10,40%] p=0,1662	0,56 [0,18; 1,72] p=0,3124

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0163. In der Kategorie *=<60 mL/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [1,09; 5,01]; p=0,0300). In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,51; 1,27]; p=0,3513). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

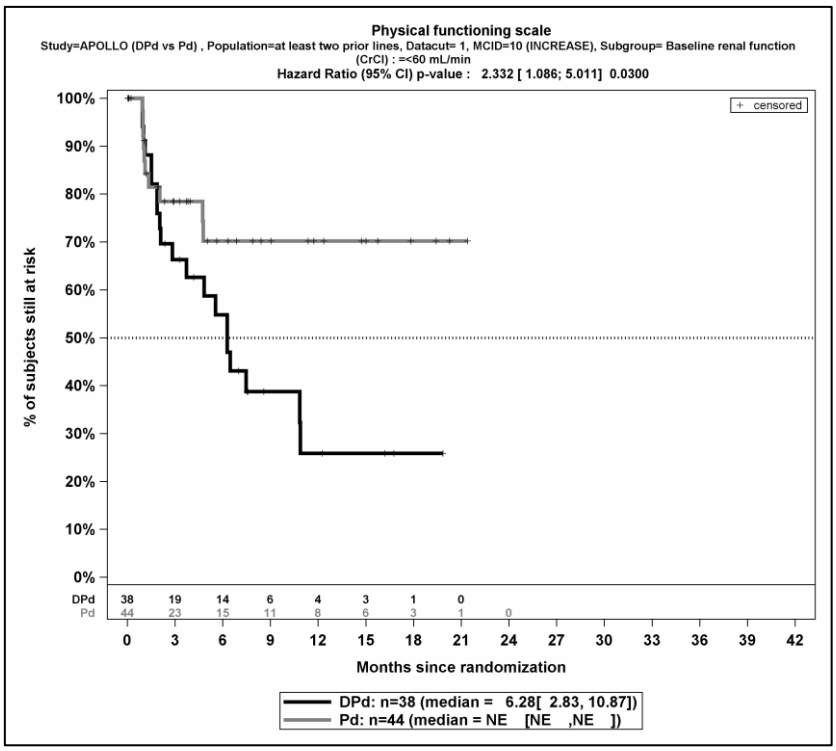
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Vortherapien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie *2-3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,52; 1,36]; p=0,4769). In der Kategorie *>=4* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,40 [0,91; 6,33]; p=0,0763). 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 Verbesserung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0099. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,12 [1,39; 27,00]; p=0,0167). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,35; 1,40]; p=0,3171). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0132. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,57; 1,84]; p=0,9332). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,68 [1,58; 8,58]; p=0,0026). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,32; 1,61]; p=0,4255). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

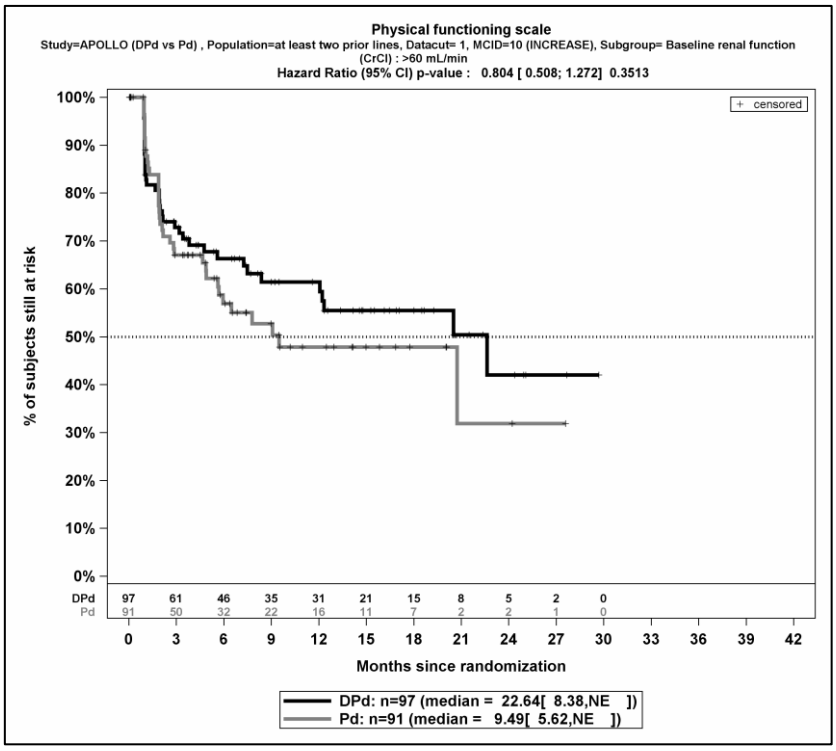
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Überarbeitetes ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0179. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,23; 1,50]; p=0,2687). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,24 [1,22; 4,13]; p=0,0096). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,18; 1,72]; p=0,3124). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-184 bis Abbildung 4-195 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= MCID 10 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



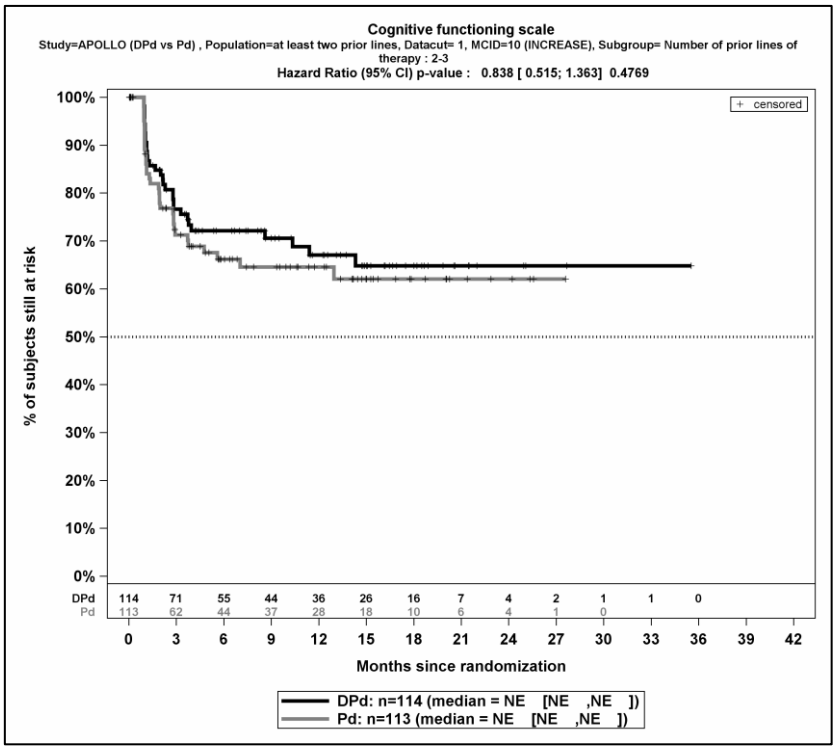
Quelle: (67)

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



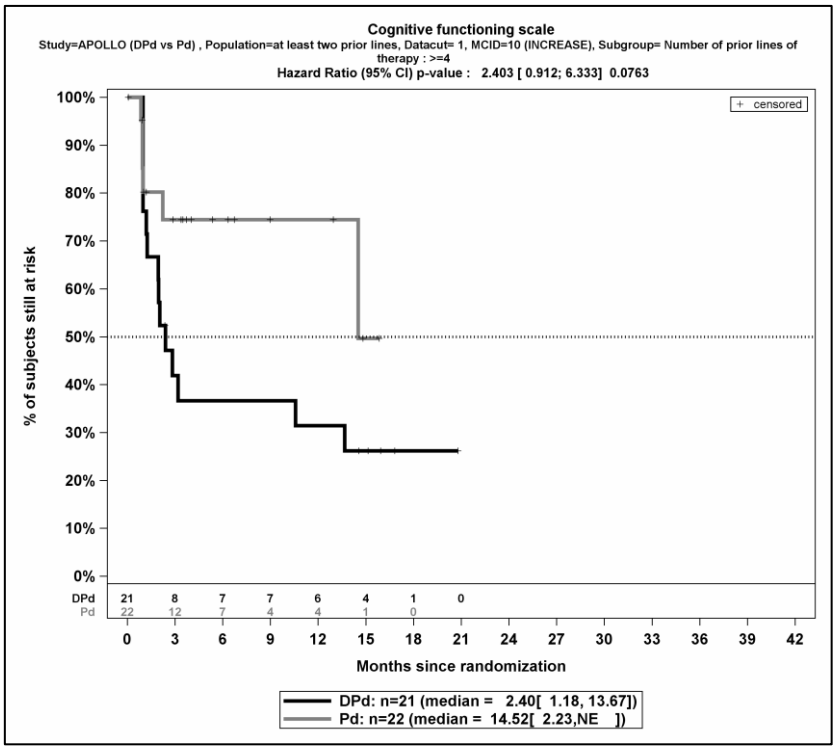
Quelle: (67)

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



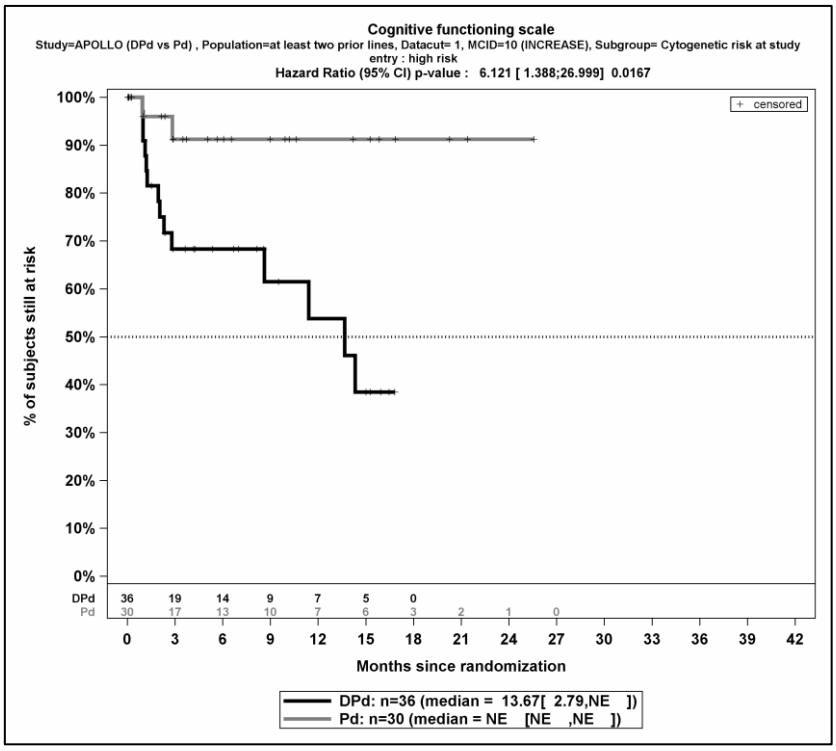
Quelle: (67)

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



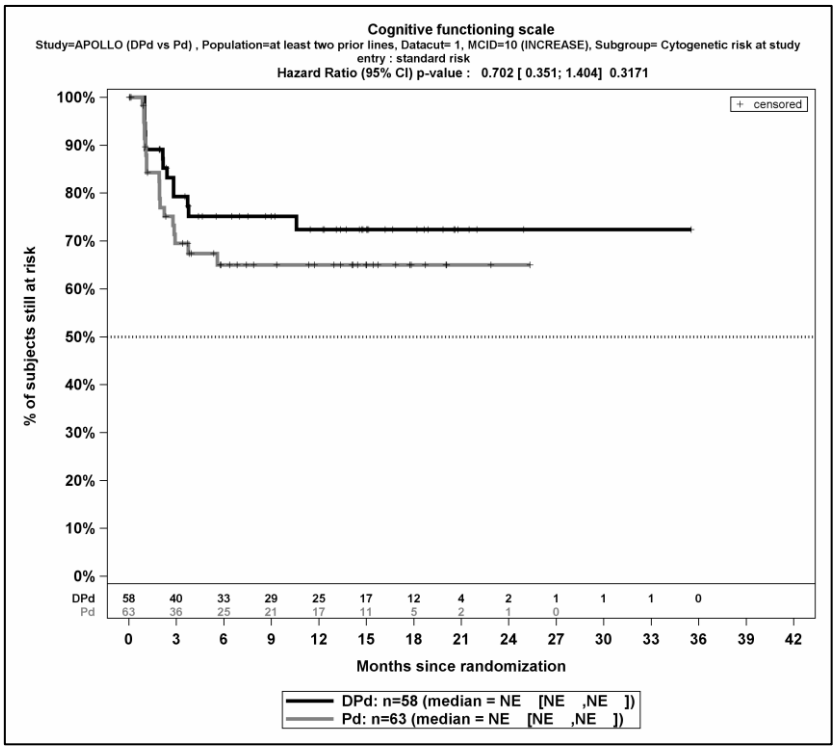
Quelle: (67)

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



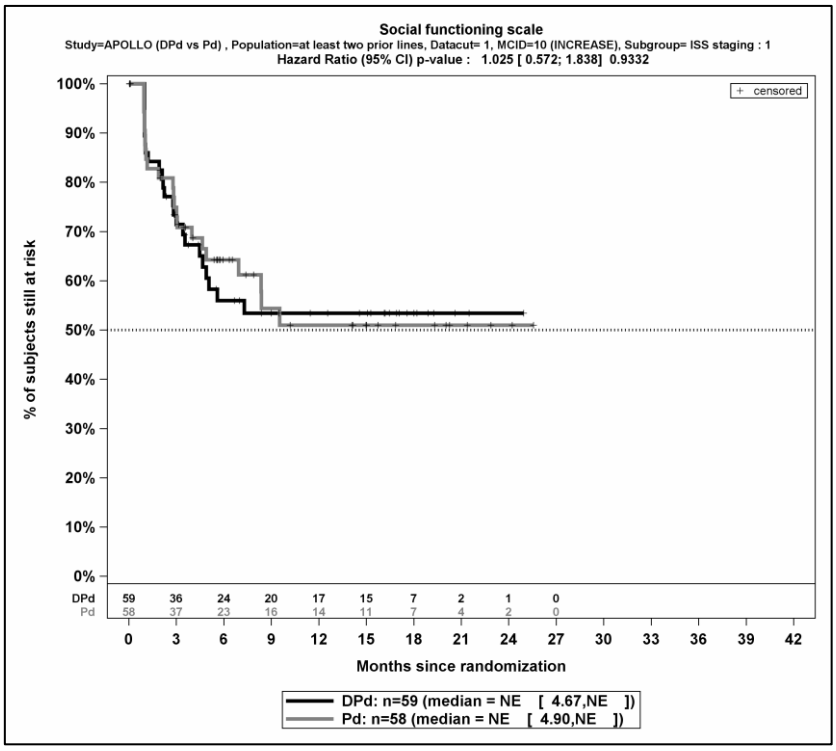
Quelle: (67)

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



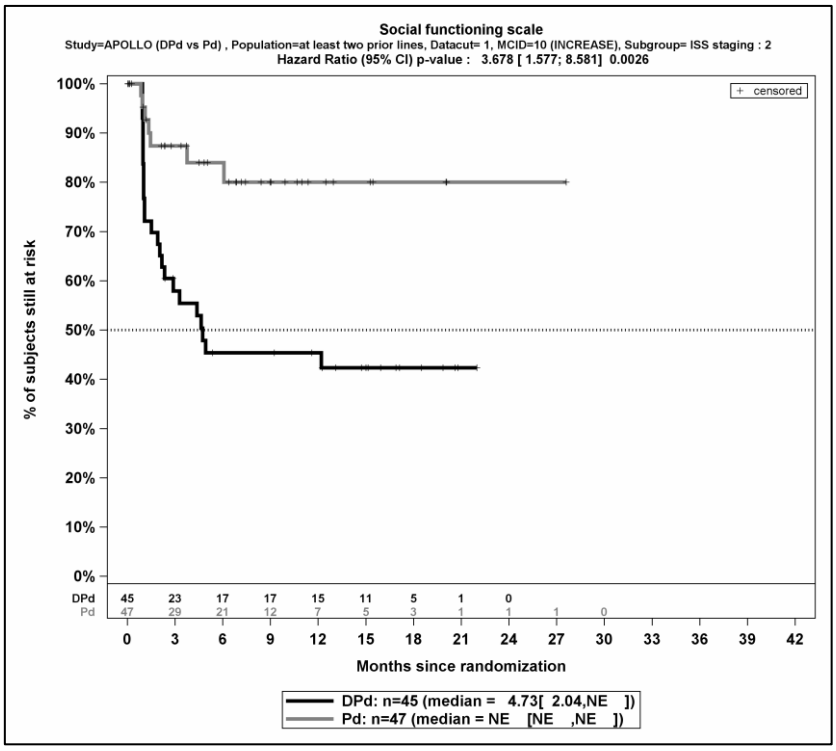
Quelle: (67)

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



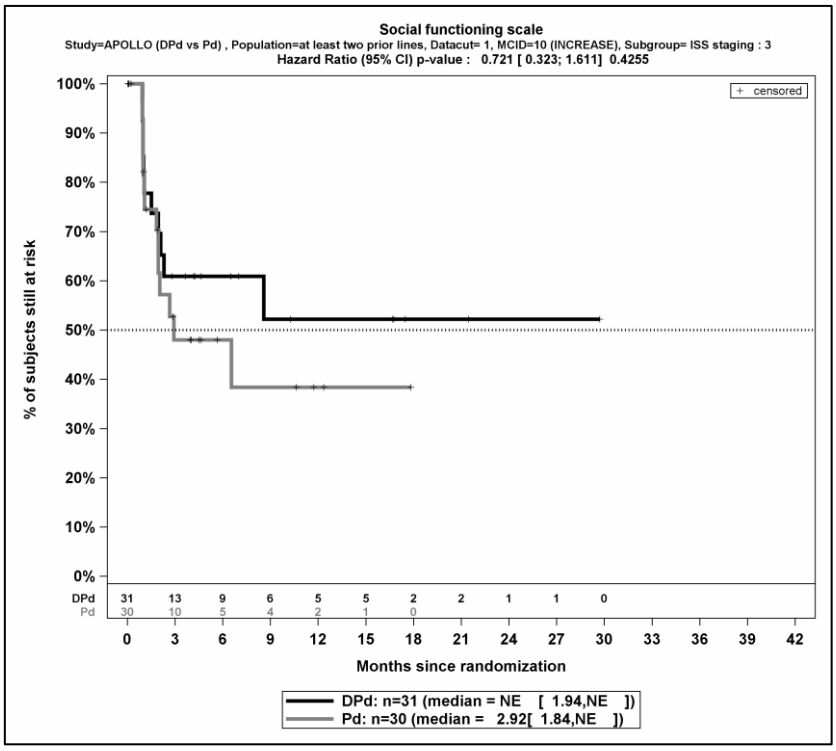
Quelle: (67)

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



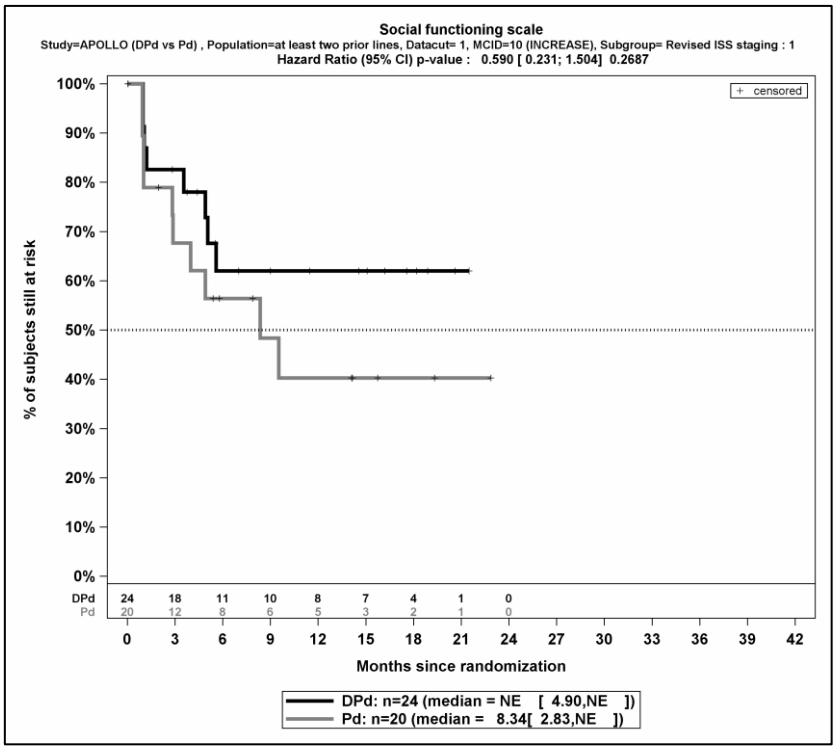
Quelle: (67)

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



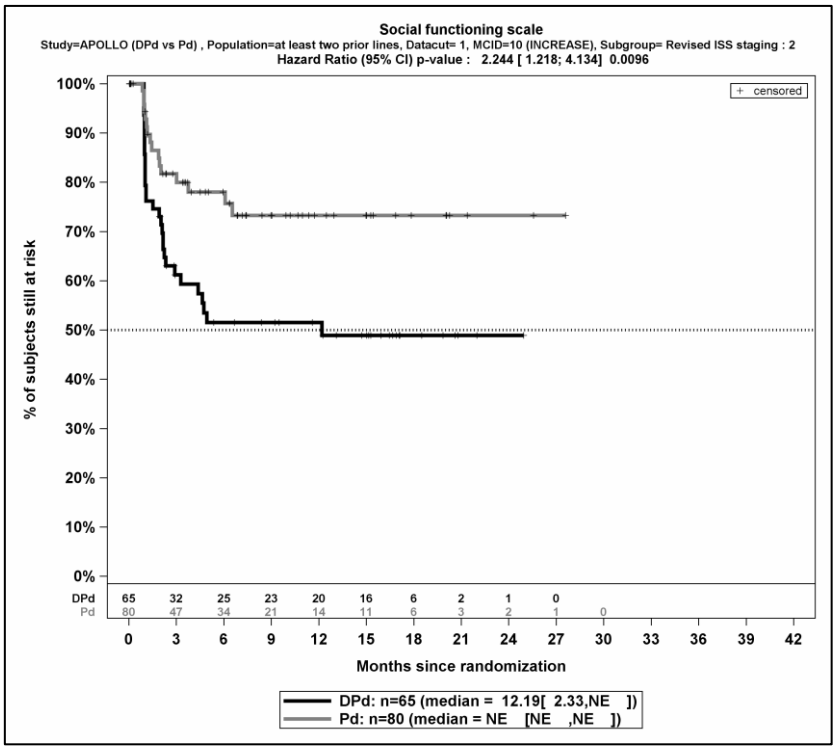
Quelle: (67)

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



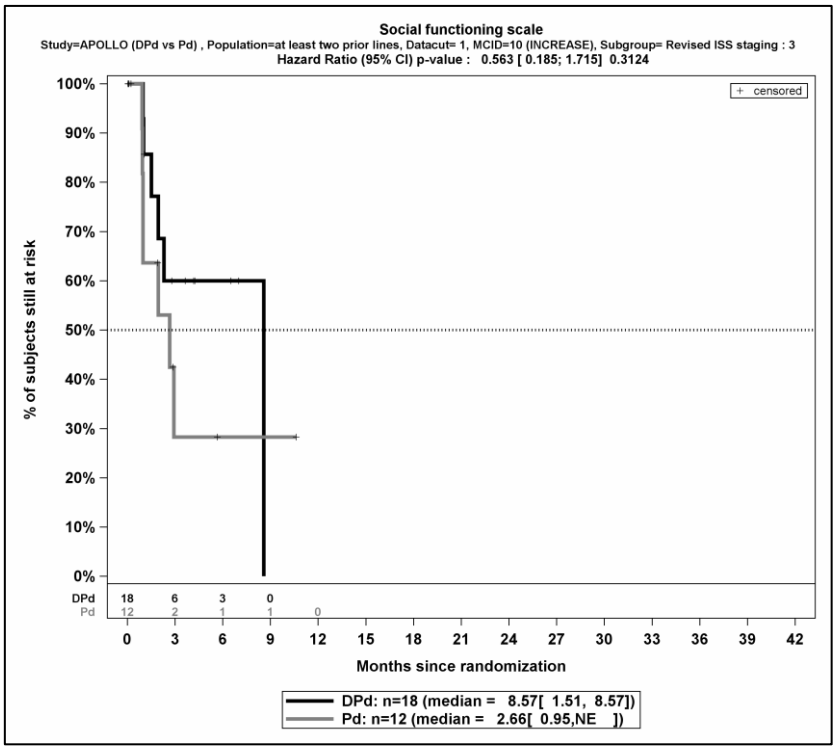
Quelle: (67)

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/135 (55,6%)	4,37 [2,23; 10,68]	81/135 (60,0%)	4,76 [3,15; 6,08]	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4460	0,92 [0,76; 1,13] p=0,4428	-4,50% [-16,20%; 7,10%] p=0,4423	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5506
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0106								
normal	67/121 (55,4%)	4,67 [2,23; 11,40]	73/112 (65,2%)	3,94 [2,89; 5,91]	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1275	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1272	-9,80% [-22,30%; 2,70%] p=0,1242	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0735
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	2,37 [0,95; NA]	8/23 (34,8%)	NA [1,91; NA]	2,50 [0,64; 9,77] p=0,1891	1,64 [0,80; 3,38] p=0,1768	22,40% [-10,10%; 54,80%] p=0,1764	2,71 [0,91; 8,03] p=0,0722
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/135 (63,0%)	4,37 [2,86; 6,08]	76/135 (56,3%)	4,76 [2,76; 6,01]	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2703	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2685	6,50% [-5,00%; 18,10%] p=0,2666	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9383
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte – Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0341								
<=60 ml/min	27/38 (71,1%)	3,02 [1,94; 4,73]	21/44 (47,7%)	5,91 [2,00; 15,87]	2,69 [1,07; 6,73] p=0,0336	1,49 [1,03; 2,15] p=0,0350	23,30% [2,70%; 44,00%] p=0,0267	1,70 [0,95; 3,03] p=0,0725

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
>60 ml/min	58/97 (59,8%)	4,86 [2,86; 7,42]	55/91 (60,4%)	3,71 [1,97; 6,01]	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9282	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9280	-0,60% [-14,70%; 13,40%] p=0,9280	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2406

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

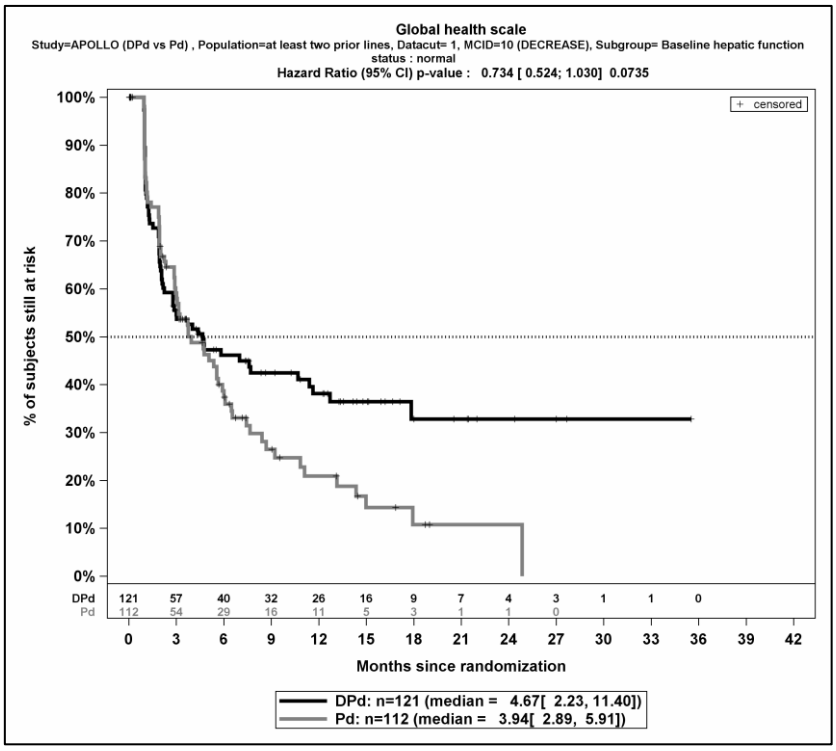
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0106. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,52; 1,03]; p=0,0735). In der Kategorie *beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,71 [0,91; 8,03]; p=0,0722). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

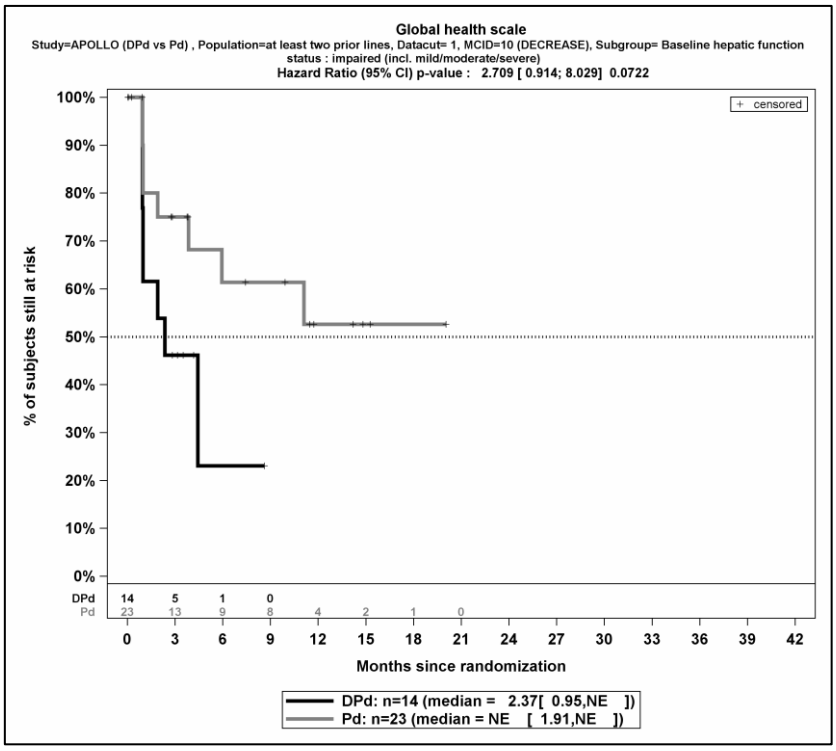
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0341. In der Kategorie *=<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,95; 3,03]; p=0,0725). In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,55; 1,16]; p=0,2406). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-196 bis Abbildung 4-199 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



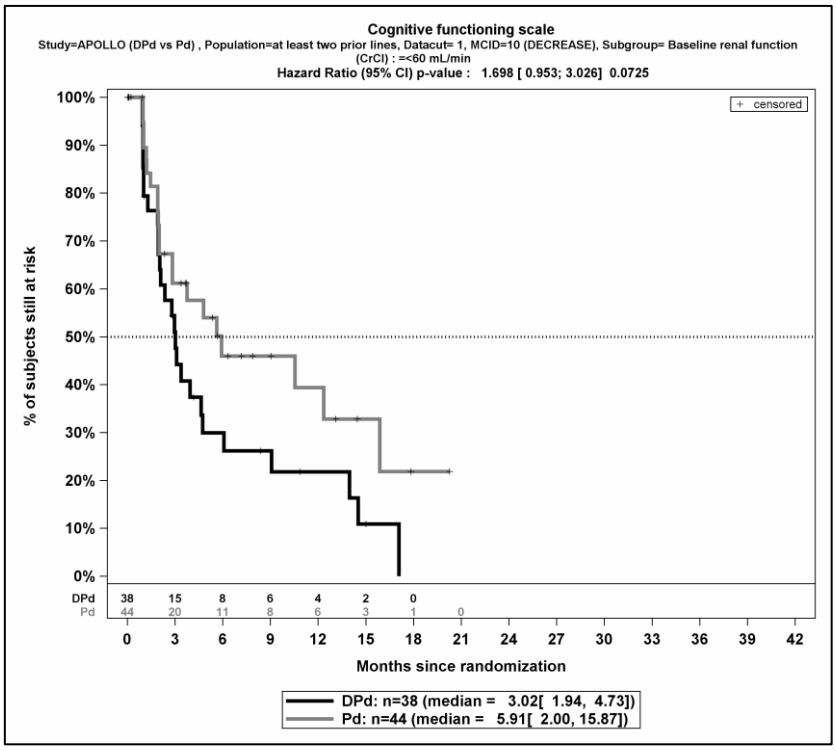
Quelle: (67)

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie normal, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



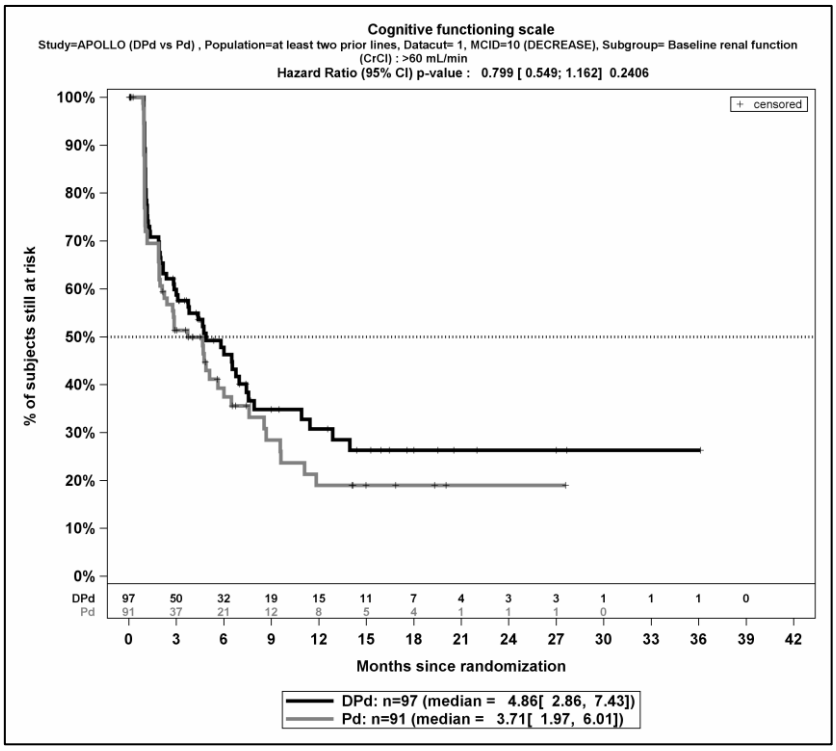
Quelle: (67)

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer), ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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 Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/135 (29,6%)	NA [16,85; NA]	29/135 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,89; 2,64] p=0,1204	1,38 [0,91; 2,11] p=0,1293	8,30% [-2,30%; 18,80%] p=0,1241	1,22 [0,75; 1,99] p=0,4211
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0118								
<=60 ml/min	15/38 (39,5%)	10,88 [3,75; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	5,09 [1,63; 15,84] p=0,0033	3,47 [1,39; 8,67] p=0,0076	28,10% [10,00%; 46,30%] p=0,0024	3,54 [1,28; 9,78] p=0,0145
>60 ml/min	25/97 (25,8%)	NA [22,64; NA]	24/91 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,51; 1,86] p=0,9255	0,98 [0,60; 1,58] p=0,9253	-0,60% [-13,20%; 12,00%] p=0,9253	0,80 [0,46; 1,41] p=0,4494
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/135 (34,8%)	NA [13,67; NA]	40/135 (29,6%)	NA [14,52; NA]	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3596	1,18 [0,82; 1,68] p=0,3714	5,20% [-6,10%; 16,60%] p=0,3675	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7312
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0491								
2-3	32/114 (28,1%)	NA [NA; NA]	34/113 (30,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7383	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7379	-2,00% [-13,80%; 9,80%] p=0,7377	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4769

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
>=4	15/21 (71,4%)	2,40 [1,18; 13,67]	6/22 (27,3%)	14,52 [2,23; NA]	6,67 [1,76; 25,28] p=0,0042	2,62 [1,26; 5,46] p=0,0101	44,20% [17,30%; 71,00%] p=0,0013	2,40 [0,91; 6,33] p=0,0763
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0159								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	13,67 [2,79; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	8,91 [1,83; 43,40] p=0,0025	5,83 [1,44; 23,66] p=0,0136	32,20% [14,00%; 50,50%] p=0,0005	6,12 [1,39; 27,00] p=0,0167
Standardrisiko	14/58 (24,1%)	NA [NA; NA]	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,33; 1,65] p=0,4594	0,80 [0,44; 1,45] p=0,4602	-6,00% [-21,80%; 9,80%] p=0,4552	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3171
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/135 (43,7%)	12,19 [4,63; NA]	43/135 (31,9%)	NA [8,38; NA]	1,64 [1,01; 2,67] p=0,0424	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0489	12,00% [0,30%; 23,80%] p=0,0447	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1321
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0132								
I	24/59 (40,7%)	NA [4,67; NA]	22/58 (37,9%)	NA [4,89; NA]	1,12 [0,53; 2,36] p=0,7620	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7612	2,70% [-14,90%; 20,40%] p=0,7609	1,02 [0,57; 1,84] p=0,9332
II	24/45 (53,3%)	4,73 [2,04; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	6,53 [2,42; 17,64] p=0,0001	3,58 [1,72; 7,48] p=0,0007	38,40% [20,70%; 56,20%] p<0,0001	3,68 [1,58; 8,58] p=0,0026

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
III	11/31 (35,5%)	NA [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	2,92 [1,84; NA]	0,63 [0,23; 1,76] p=0,3786	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3784	-11,20% [-35,70%; 13,40%] p=0,3718	0,72 [0,32; 1,61] p=0,4255
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0179								
I	8/24 (33,3%)	NA [4,89; NA]	10/20 (50,0%)	8,35 [2,83; NA]	0,50 [0,15; 1,69] p=0,2684	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2668	-16,70% [-45,60%; 12,20%] p=0,2585	0,59 [0,23; 1,50] p=0,2687
II	30/65 (46,2%)	12,19 [2,33; NA]	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,65; 7,14] p=0,0008	2,31 [1,39; 3,85] p=0,0013	26,20% [11,20%; 41,10%] p=0,0006	2,24 [1,22; 4,13] p=0,0096
III	6/18 (33,3%)	8,57 [1,51; 8,57]	7/12 (58,3%)	2,66 [0,95; NA]	0,36 [0,08; 1,61] p=0,1832	0,57 [0,25; 1,28] p=0,1755	-25,00% [-60,40%; 10,40%] p=0,1662	0,56 [0,18; 1,72] p=0,3124

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0118. In der Kategorie *=<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,54 [1,28; 9,78]; p=0,0145). In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,46; 1,41]; p=0,4494). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

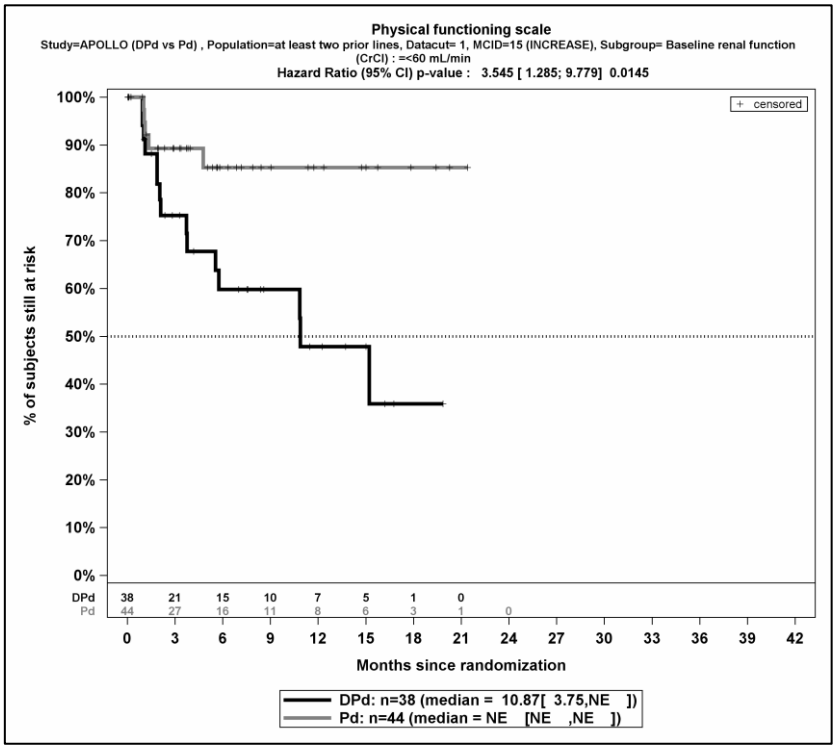
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Vortherapien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie *2-3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,52; 1,36]; p=0,4769). In der Kategorie *>=4* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,40 [0,91; 6,33]; p=0,0763). 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 Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0099. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,12 [1,39; 27,00]; p=0,0167). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,35; 1,40]; p=0,3171). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0132. In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,57; 1,84]; p=0,9332). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,68 [1,58; 8,58]; p=0,0026). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,32; 1,61]; p=0,4255). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

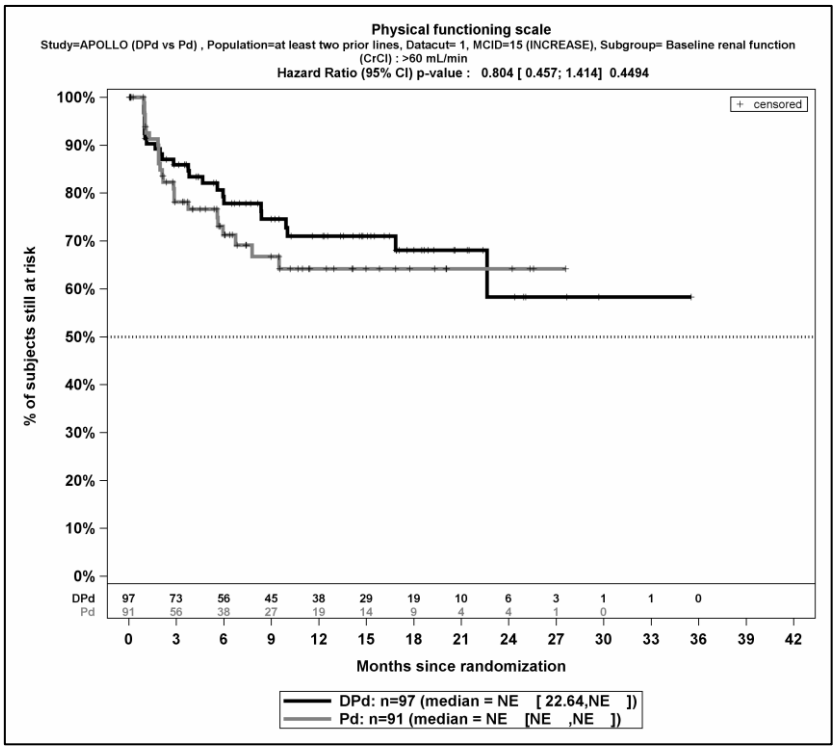
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Überarbeitetes ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0179. In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,23; 1,50]; p=0,2687). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,24 [1,22; 4,13]; p=0,0096). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,18; 1,72]; p=0,3124). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-200 bis Abbildung 4-211 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



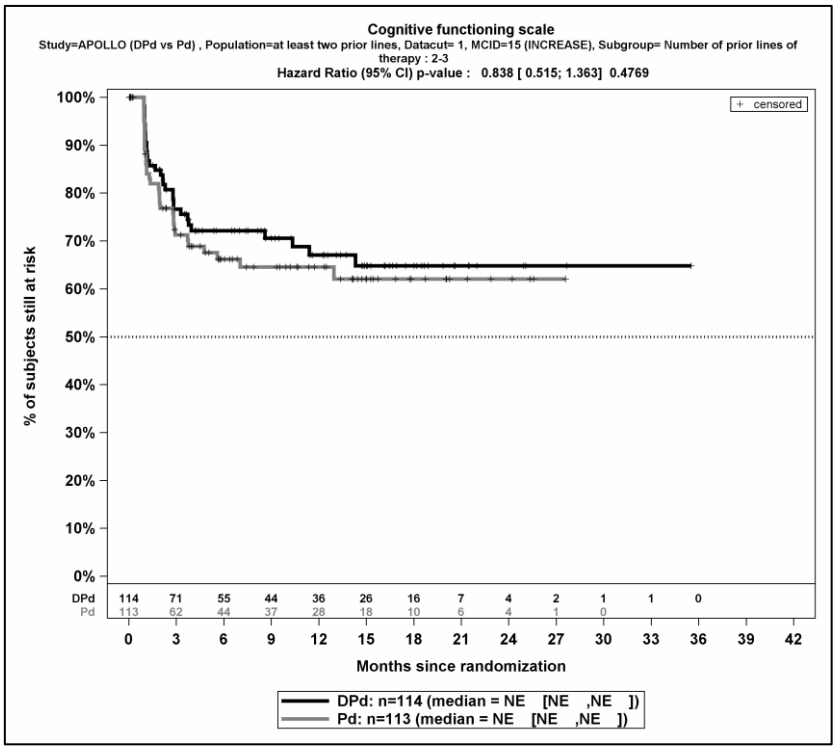
Quelle: (67)

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



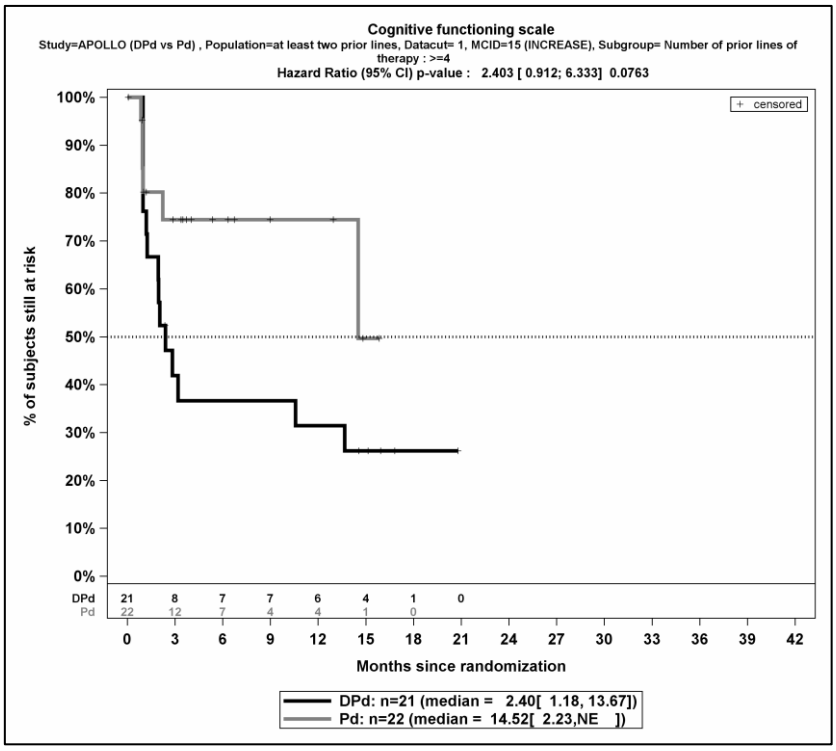
Quelle: (67)

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



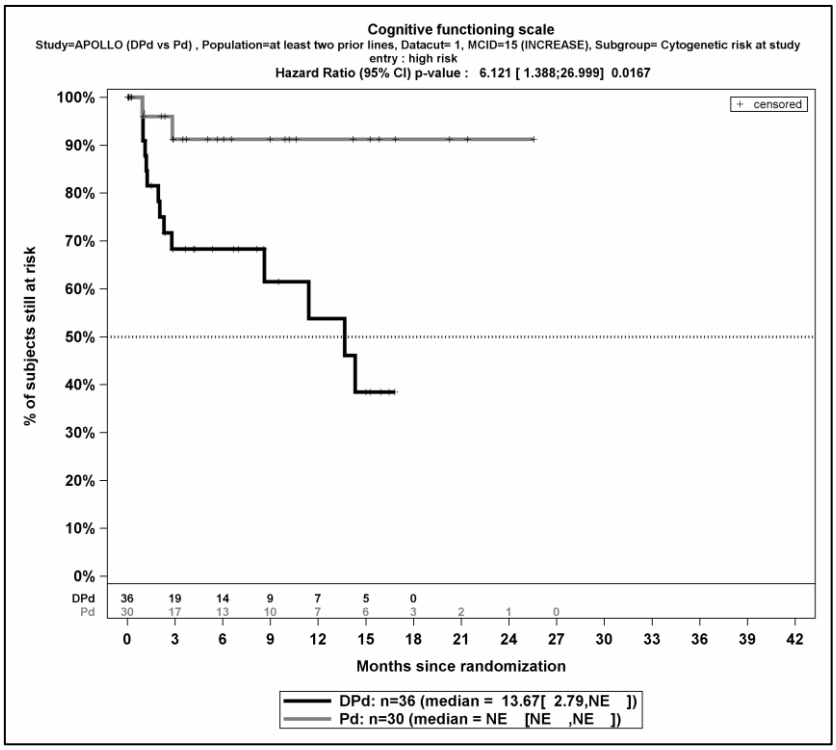
Quelle: (67)

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie 2-3, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



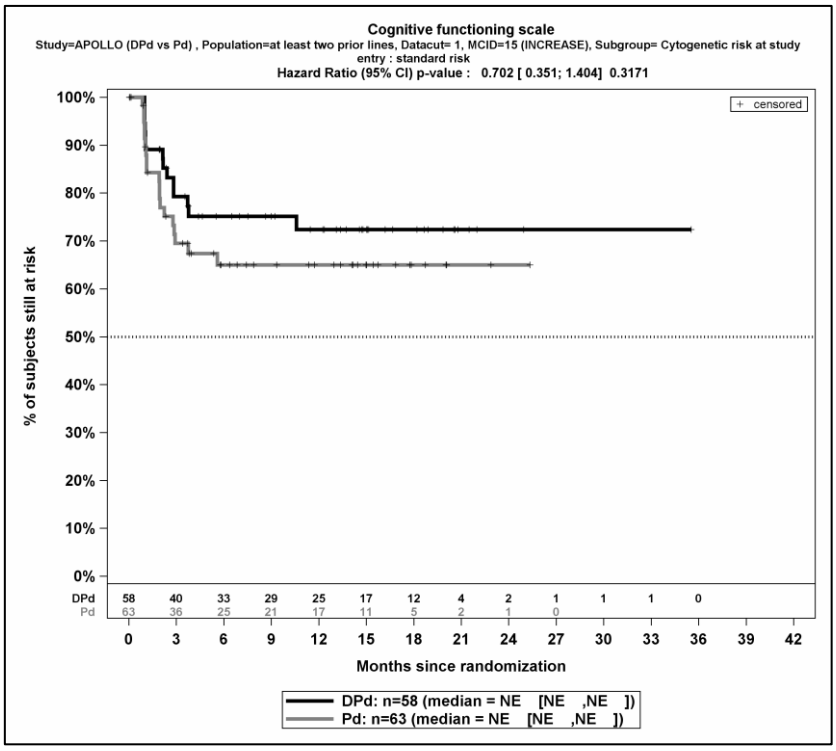
Quelle: (67)

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Anzahl Vortherapien, Kategorie >=4, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



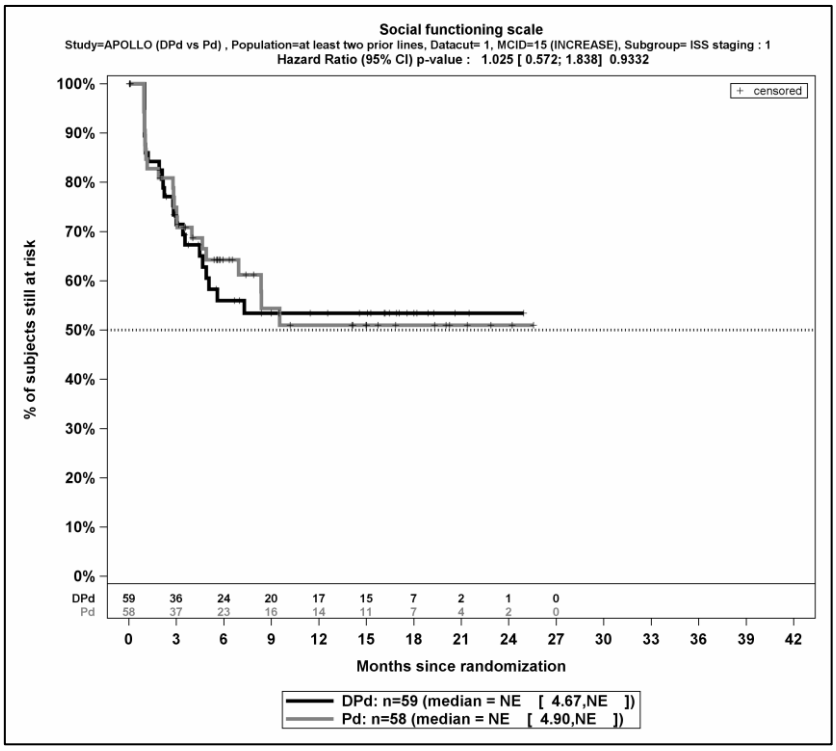
Quelle: (67)

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



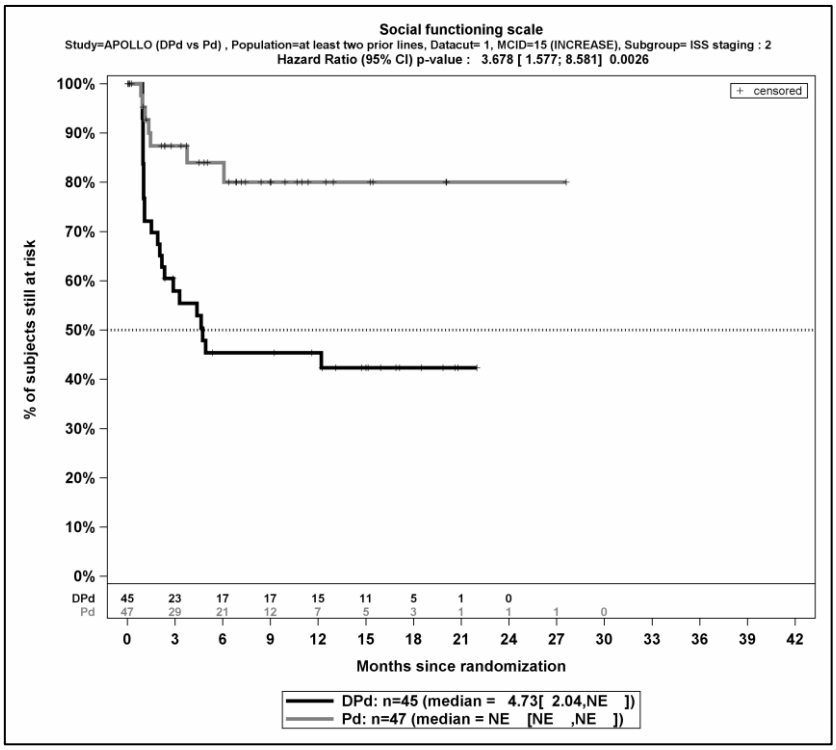
Quelle: (67)

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert, 15 Punkte Subgruppe, Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



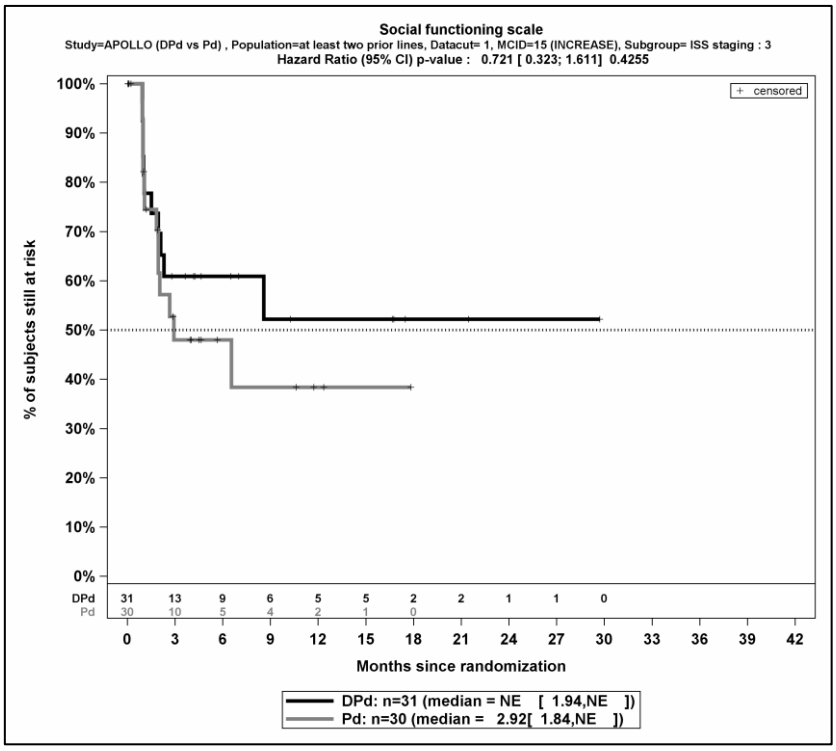
Quelle: (67)

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



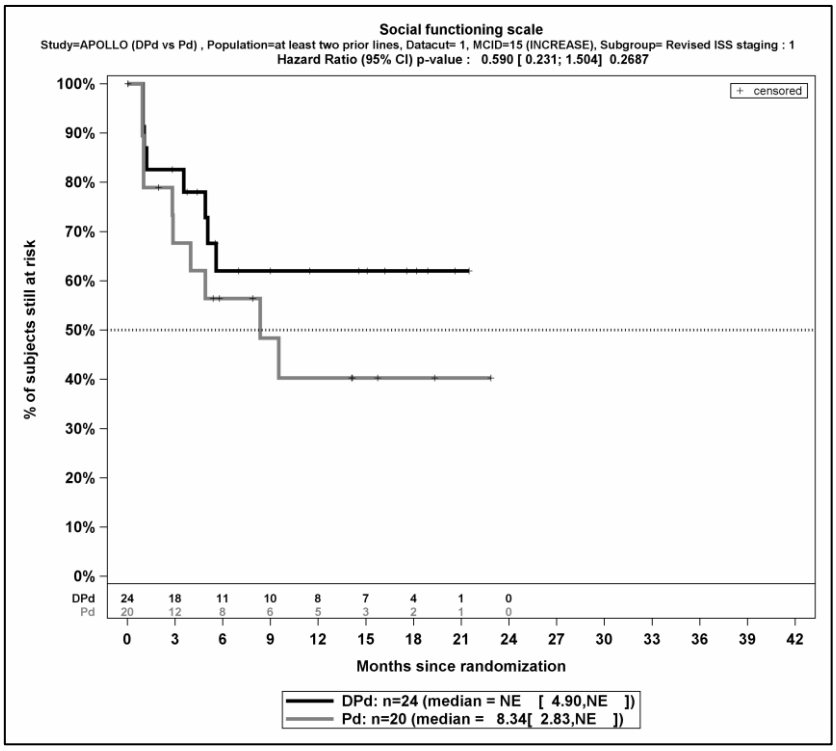
Quelle: (67)

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



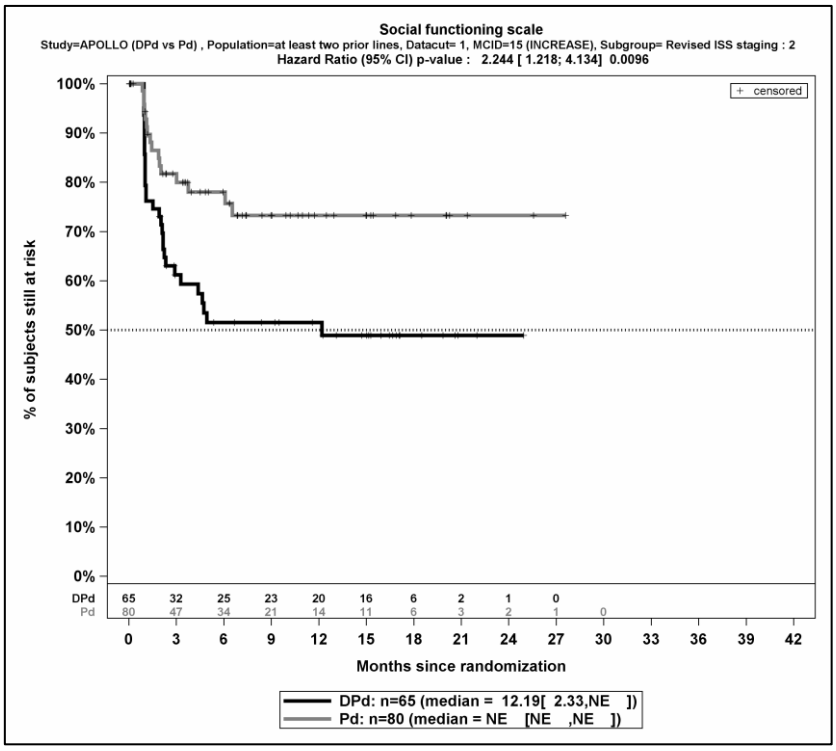
Quelle: (67)

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



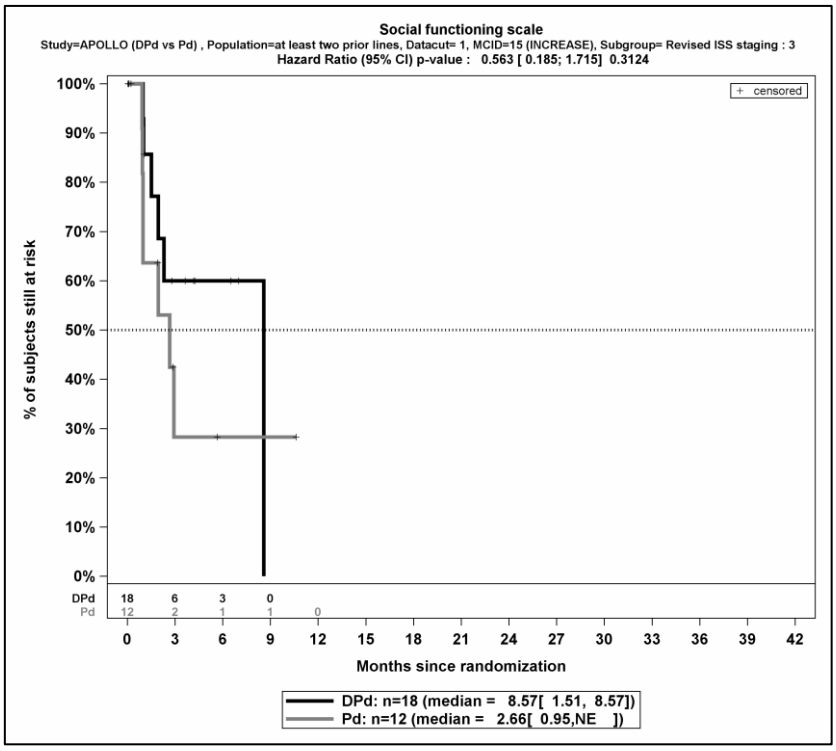
Quelle: (67)

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie I, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie II, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe überarbeitetes ISS-Stadium, Kategorie III, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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 >= Schwellenwert 15 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/135 (55,6%)	4,37 [2,23; 10,68]	81/135 (60,0%)	4,76 [3,15; 6,08]	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4460	0,92 [0,76; 1,13] p=0,4428	-4,50% [-16,20%; 7,10%] p=0,4423	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5506
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0106								
normal	67/121 (55,4%)	4,67 [2,23; 11,40]	73/112 (65,2%)	3,94 [2,89; 5,91]	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1275	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1272	-9,80% [-22,30%; 2,70%] p=0,1242	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0735
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	2,37 [0,95; NA]	8/23 (34,8%)	NA [1,91; NA]	2,50 [0,64; 9,77] p=0,1891	1,64 [0,80; 3,38] p=0,1768	22,40% [-10,10%; 54,80%] p=0,1764	2,71 [0,91; 8,03] p=0,0722
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte - Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/135 (63,0%)	4,37 [2,86; 6,08]	76/135 (56,3%)	4,76 [2,76; 6,01]	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2703	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2685	6,50% [-5,00%; 18,10%] p=0,2666	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9383
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte – Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0341								
<=60 ml/min	27/38 (71,1%)	3,02 [1,94; 4,73]	21/44 (47,7%)	5,91 [2,00; 15,87]	2,69 [1,07; 6,73] p=0,0336	1,49 [1,03; 2,15] p=0,0350	23,30% [2,70%; 44,00%] p=0,0267	1,70 [0,95; 3,03] p=0,0725

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
>60 ml/min	58/97 (59,8%)	4,86 [2,86; 7,42]	55/91 (60,4%)	3,71 [1,97; 6,01]	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9282	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9280	-0,60% [-14,70%; 13,40%] p=0,9280	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2406

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

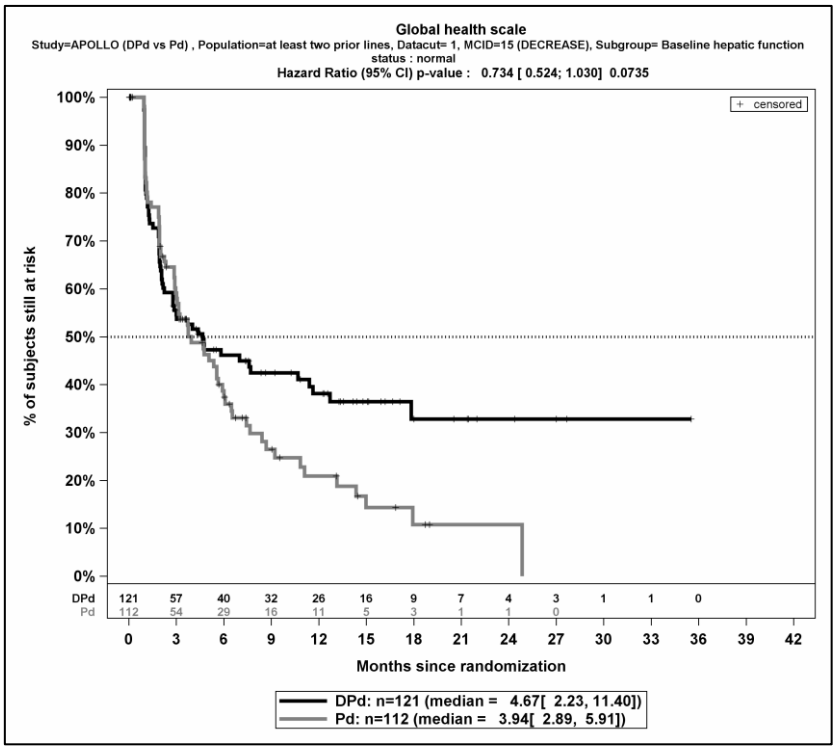
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0106. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,52; 1,03]; p=0,0735). In der Kategorie *beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,71 [0,91; 8,03]; p=0,0722). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

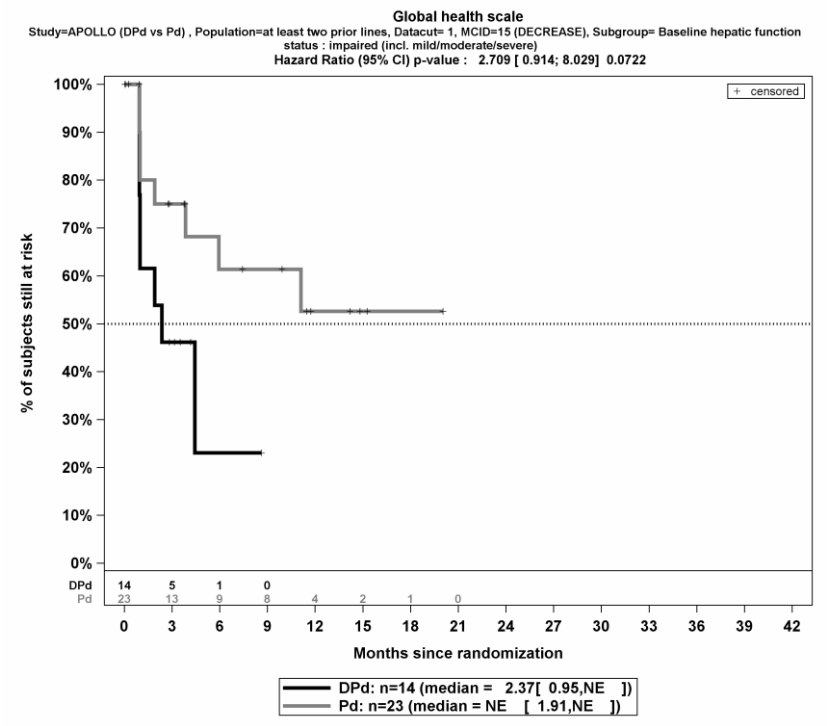
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0341. In der Kategorie *<=60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,95; 3,03]; p=0,0725). In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,55; 1,16]; p=0,2406). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-212 bis Abbildung 4-215 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



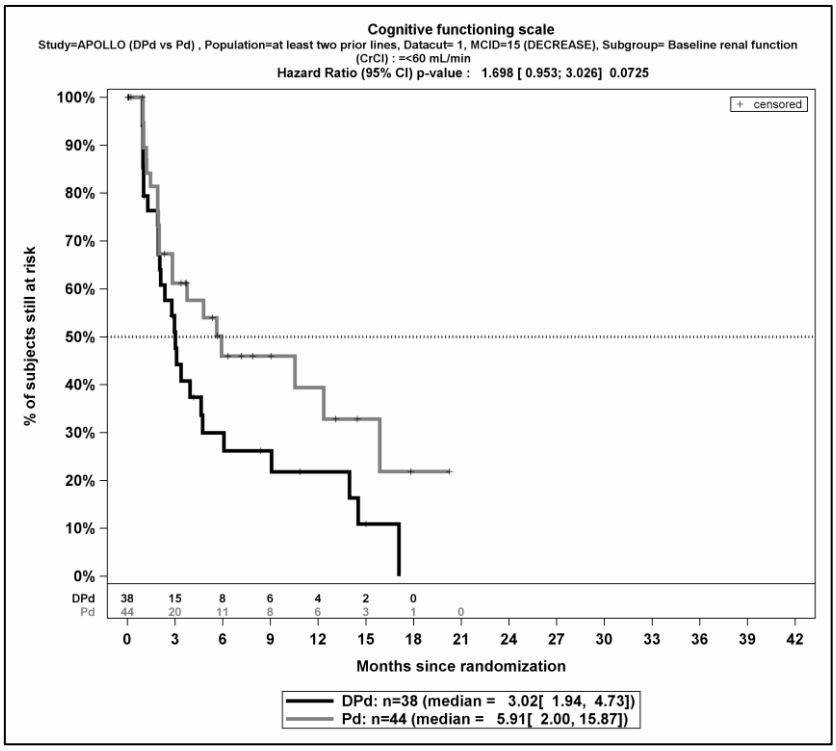
Quelle: (67)

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie normal, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



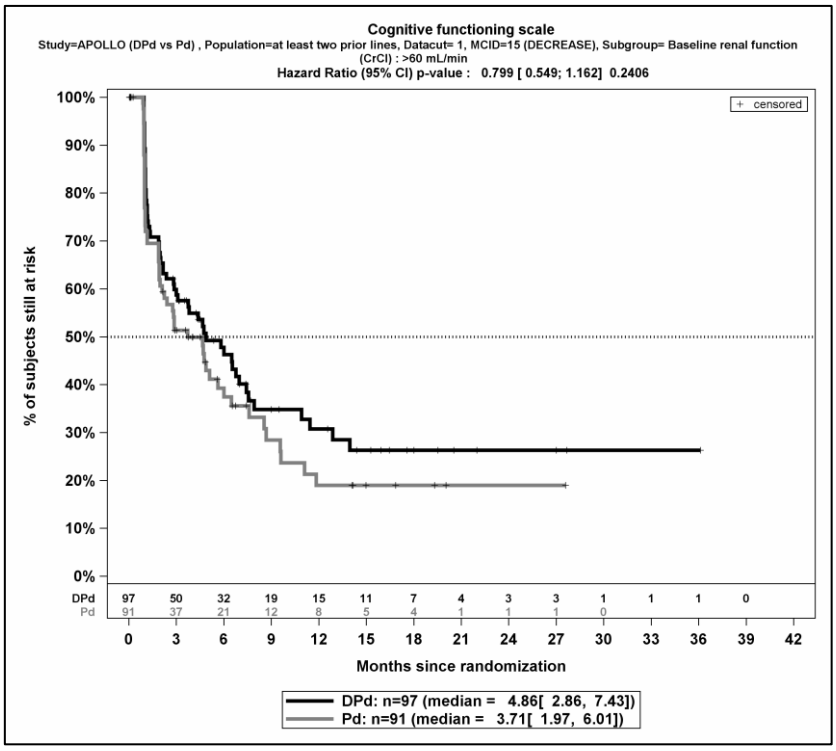
Quelle: (67)

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Leberfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer), ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

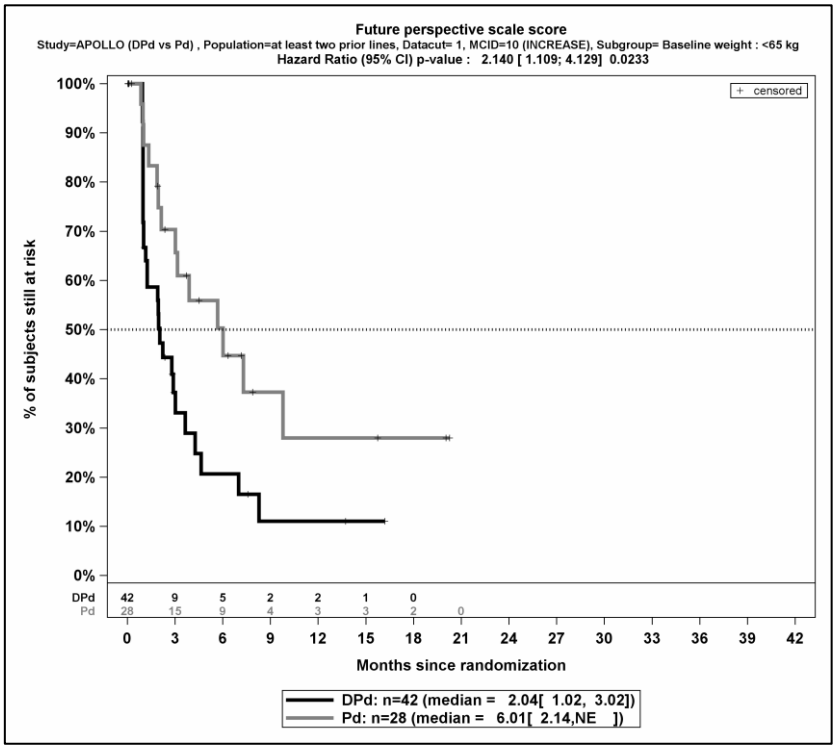
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte								
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/135 (66,7%)	2,20 [1,94; 2,89]	78/135 (57,8%)	2,14 [1,87; 3,75]	1,45 [0,89; 2,38] p=0,1370	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1406	8,80% [-2,80%; 20,40%] p=0,1360	1,02 [0,75; 1,40] p=0,8967
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0206								
<65 kg	29/42 (69,0%)	2,04 [1,02; 3,02]	14/28 (50,0%)	6,01 [2,14; NA]	2,23 [0,83; 5,99] p=0,1113	1,38 [0,91; 2,11] p=0,1340	19,00% [-4,20%; 42,30%] p=0,1076	2,14 [1,11; 4,13] p=0,0233
65 bis <85 kg	36/60 (60,0%)	2,89 [1,97; 5,62]	49/78 (62,8%)	1,87 [1,12; 3,06]	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7365	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7369	-2,80% [-19,20%; 13,60%] p=0,7359	0,66 [0,43; 1,03] p=0,0692
>=85 kg	25/33 (75,8%)	2,00 [1,05; 2,27]	15/29 (51,7%)	2,07 [0,99; NA]	2,92 [0,99; 8,58] p=0,0503	1,47 [0,98; 2,19] p=0,0622	24,00% [0,70%; 47,40%] p=0,0435	1,31 [0,67; 2,56] p=0,4254

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; 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 verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).								

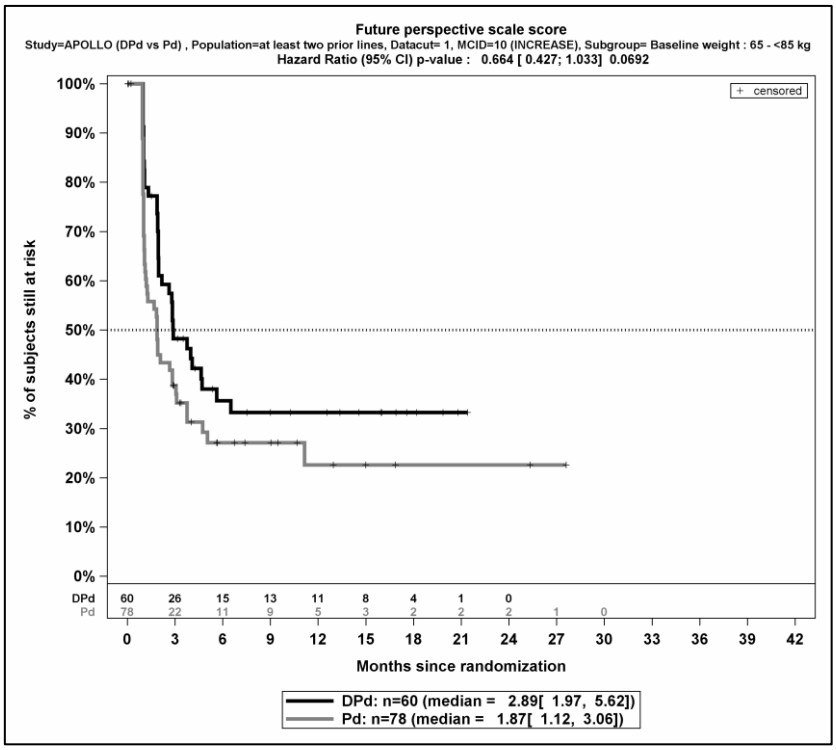
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0206. In der Kategorie *<65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,14 [1,11; 4,13]; p=0,0233). In der Kategorie *65 bis <85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,43; 1,03]; p=0,0692). In der Kategorie *>=85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,31 [0,67; 2,56]; p=0,4254). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-216 bis Abbildung 4-218 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= MCID 10 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



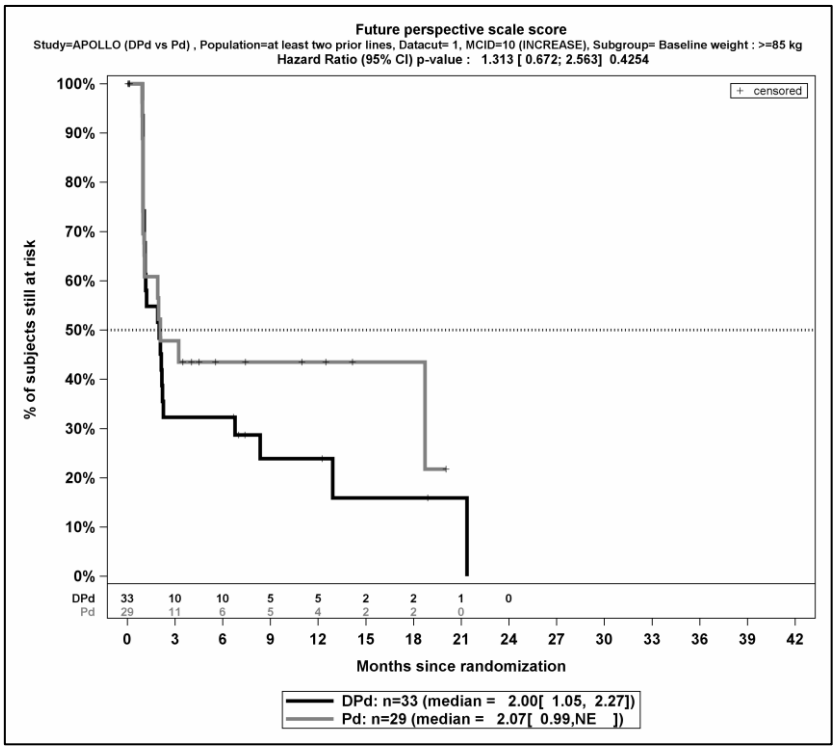
Quelle: (67)

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >=85 kg, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= MCID 10 Punkte,* Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/135 (51,9%)	5,82 [4,01; 13,60]	56/135 (41,5%)	7,88 [4,76; NA]	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0960	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0957	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0916	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2771
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0317								
männlich	39/70 (55,7%)	4,76 [3,75; 10,58]	23/72 (31,9%)	NA [5,58; NA]	2,68 [1,35; 5,31] p=0,0044	1,74 [1,17; 2,59] p=0,0060	23,80% [7,90%; 39,60%] p=0,0033	1,79 [1,06; 3,00] p=0,0285
weiblich	31/65 (47,7%)	5,85 [3,02; NA]	33/63 (52,4%)	5,09 [3,19; 11,07]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,5973	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5961	-4,70% [-22,00%; 12,60%] p=0,5954	0,81 [0,49; 1,33] p=0,4134
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte								
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	72/135 (53,3%)	5,16 [3,22; 12,32]	74/135 (54,8%)	3,94 [2,92; 6,50]	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8625	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8628	-1,10% [-13,10%; 11,00%] p=0,8632	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6151
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0192								
<65 Jahre	22/56 (39,3%)	NA [4,34; NA]	29/47 (61,7%)	3,09 [2,89; 5,06]	0,40 [0,18; 0,89] p=0,0241	0,64 [0,43; 0,95] p=0,0254	-22,40% [-41,30%; -3,50%] p=0,0200	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0162

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
>=65 Jahre	50/79 (63,3%)	3,88 [1,87; 5,85]	45/88 (51,1%)	4,89 [2,79; 13,11]	1,65 [0,89; 3,06] p=0,1144	1,24 [0,95; 1,61] p=0,1139	12,20% [-2,70%; 27,10%] p=0,1099	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4600
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0220								
2-3	63/114 (55,3%)	4,89 [2,86; 6,74]	60/113 (53,1%)	4,89 [3,06; 7,66]	1,09 [0,65; 1,84] p=0,7439	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7434	2,20% [-10,80%; 15,10%] p=0,7433	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9446
>=4	9/21 (42,9%)	NA [1,94; NA]	14/22 (63,6%)	1,94 [0,99; 3,94]	0,43 [0,13; 1,46] p=0,1772	0,67 [0,38; 1,21] p=0,1863	-20,80% [-50,00%; 8,40%] p=0,1629	0,42 [0,18; 0,98] p=0,0450
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0068								
IgG	37/69 (53,6%)	5,82 [3,88; NA]	44/69 (63,8%)	3,25 [2,83; 4,67]	0,66 [0,33; 1,30] p=0,2279	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2292	-10,10% [-26,50%; 6,20%] p=0,2237	0,60 [0,38; 0,93] p=0,0238
nicht-IgG	18/29 (62,1%)	1,17 [1,02; 5,85]	11/27 (40,7%)	NA [2,00; NA]	2,38 [0,81; 6,96] p=0,1137	1,52 [0,89; 2,60] p=0,1241	21,30% [-4,30%; 46,90%] p=0,1025	2,10 [0,98; 4,52] p=0,0569

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; 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 verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).								

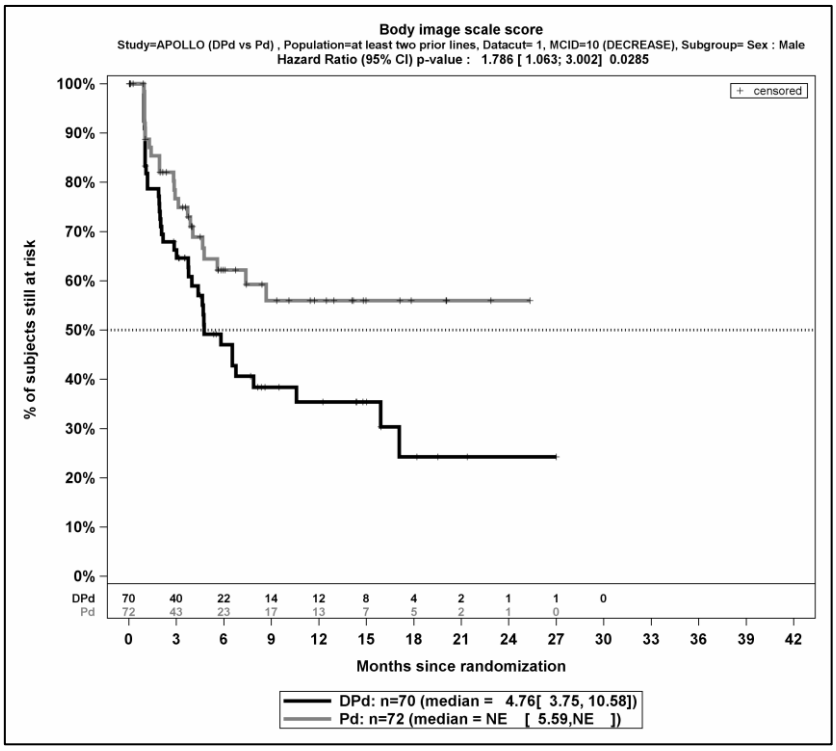
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0317. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,79 [1,06; 3,00]; p=0,0285). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,49; 1,33]; p=0,4134). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0192. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,28; 0,88]; p=0,0162). In der Kategorie *>=65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,78; 1,75]; p=0,4600). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Vortherapien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0220. In der Kategorie *2-3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,71; 1,45]; p=0,9446). In der Kategorie *>=4* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,18; 0,98]; p=0,0450). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

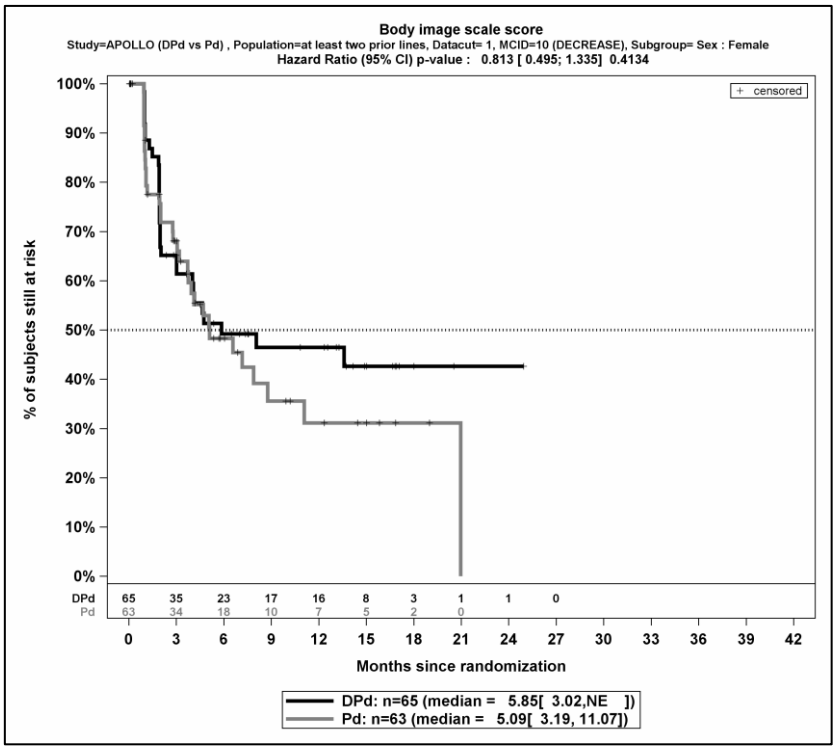
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Myelom-Typ* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0068. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,38; 0,93]; p=0,0238). In der Kategorie *nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,10 [0,98; 4,52]; p=0,0569). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-219 bis Abbildung 4-224 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



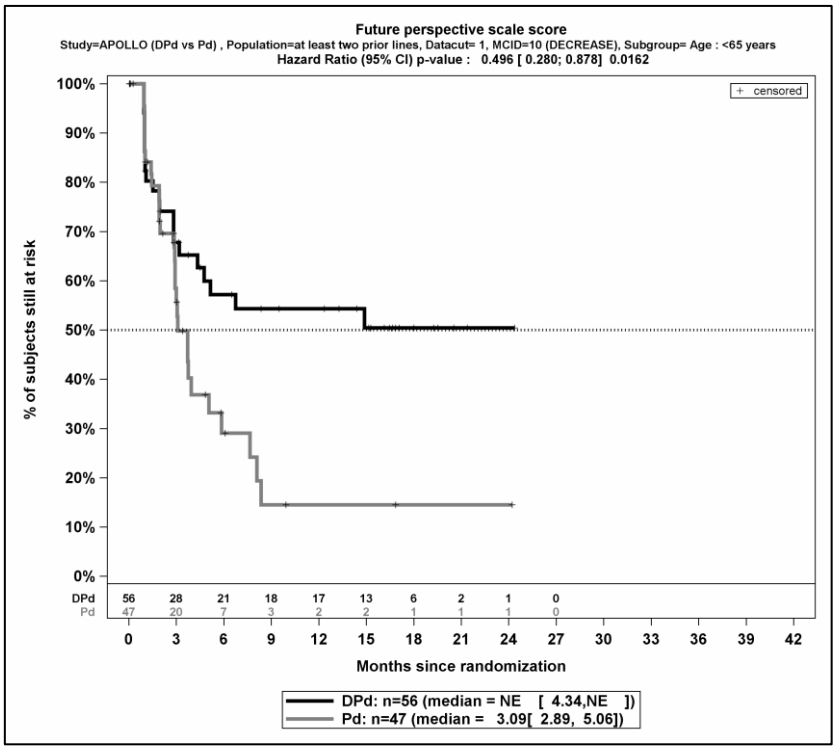
Quelle: (67)

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



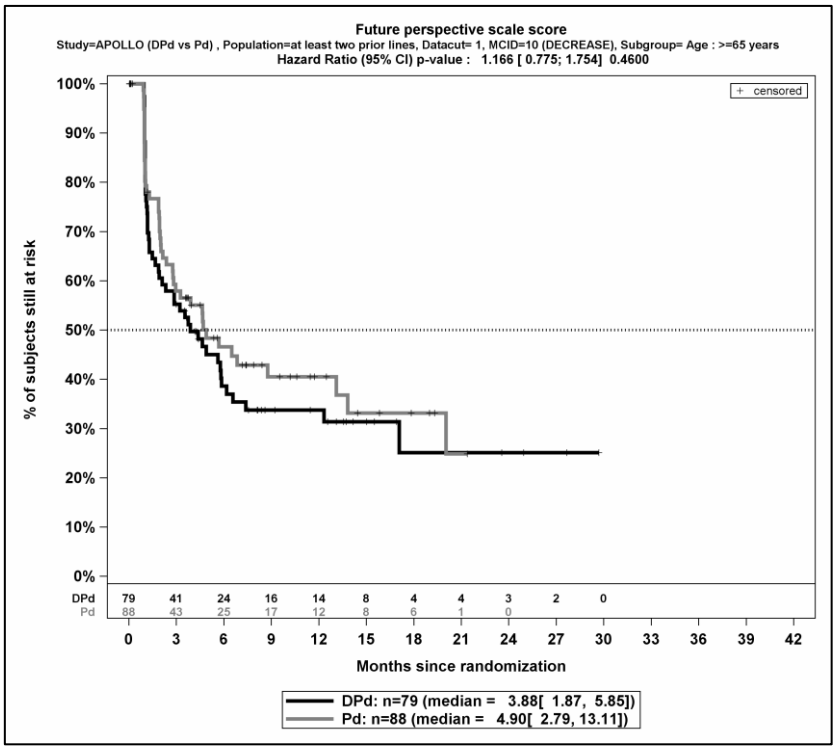
Quelle: (67)

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



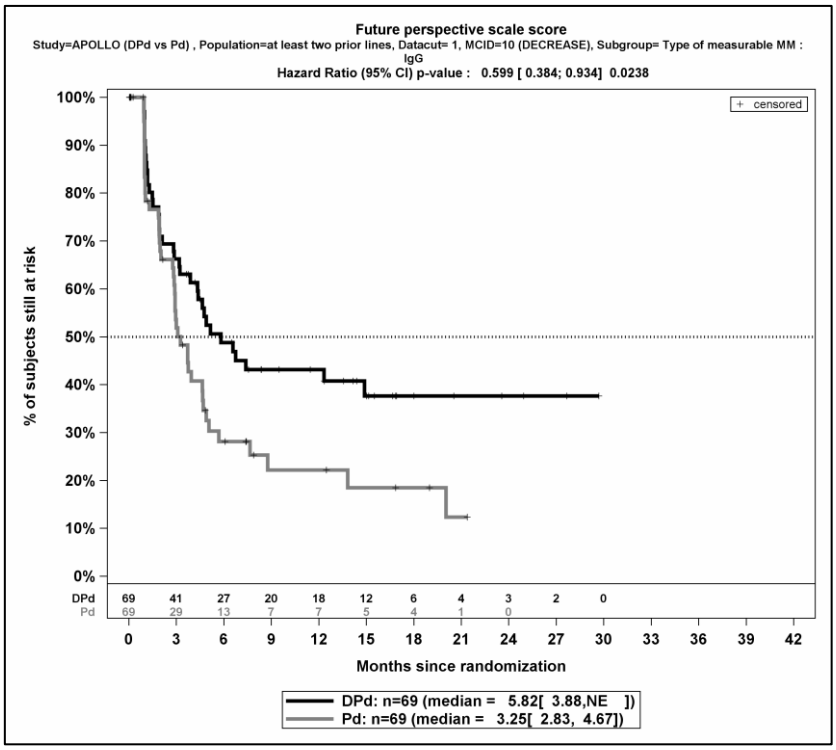
Quelle: (67)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



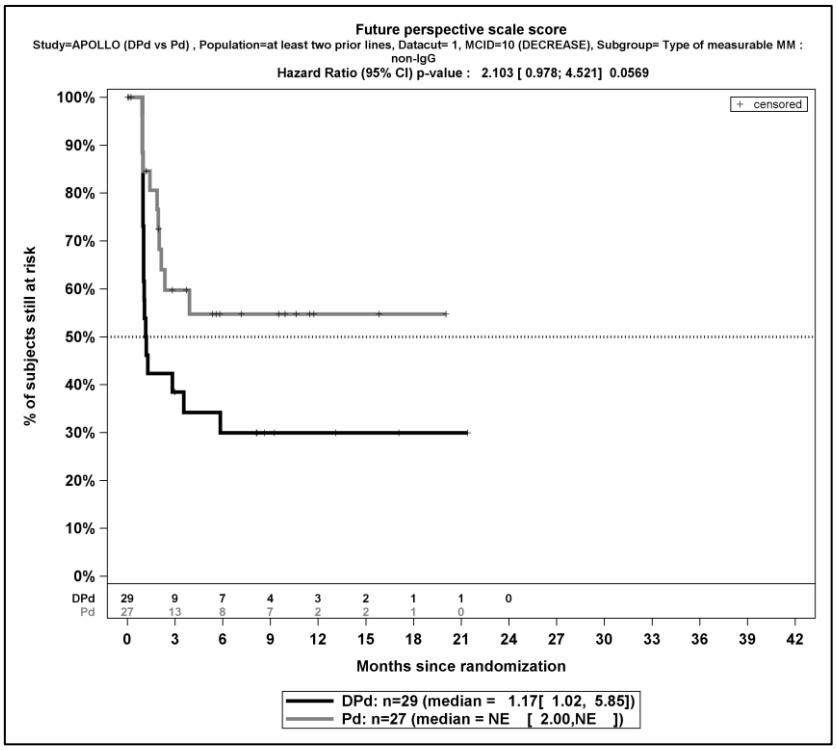
Quelle: (67)

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Alter, Kategorie >=65 Jahre, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie nicht-IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	61/135 (45,2%)	9,30 [4,63; NA]	60/135 (44,4%)	7,72 [4,01; 15,84]	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9390	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9390	0,50% [-11,40%; 12,30%] p=0,9389	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4051
Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0183								
IgG	37/69 (53,6%)	8,28 [2,83; 10,41]	29/69 (42,0%)	9,92 [3,75; NA]	1,59 [0,81; 3,13] p=0,1744	1,28 [0,90; 1,82] p=0,1767	11,60% [-5,00%; 28,20%] p=0,1699	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5339
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [3,94; NA]	14/27 (51,9%)	5,03 [1,87; 15,84]	0,35 [0,12; 1,07] p=0,0656	0,53 [0,27; 1,06] p=0,0742	-24,30% [-49,20%; 0,60%] p=0,0561	0,33 [0,14; 0,82] p=0,0163

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

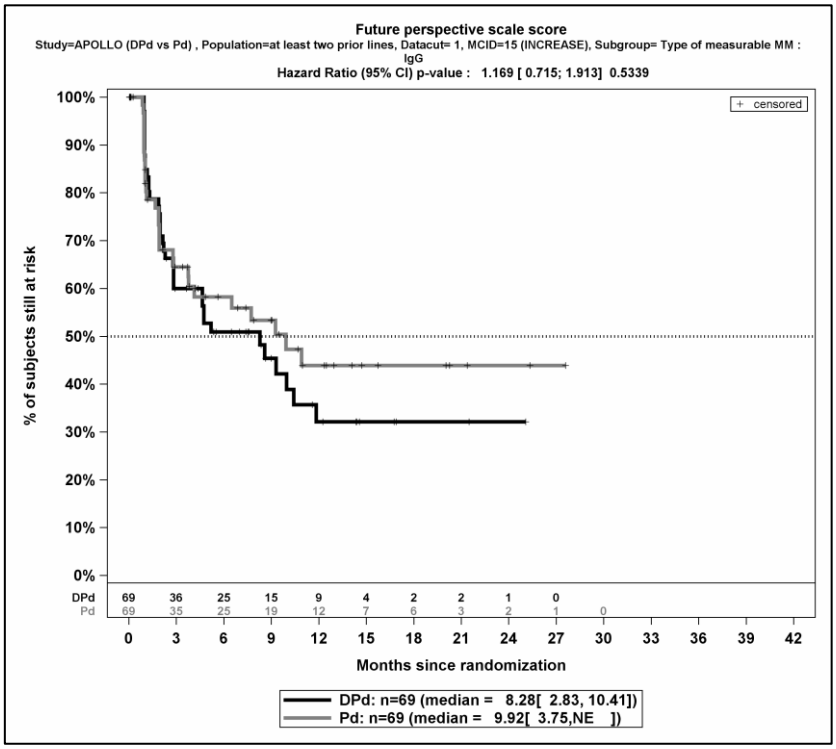
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; 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 verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

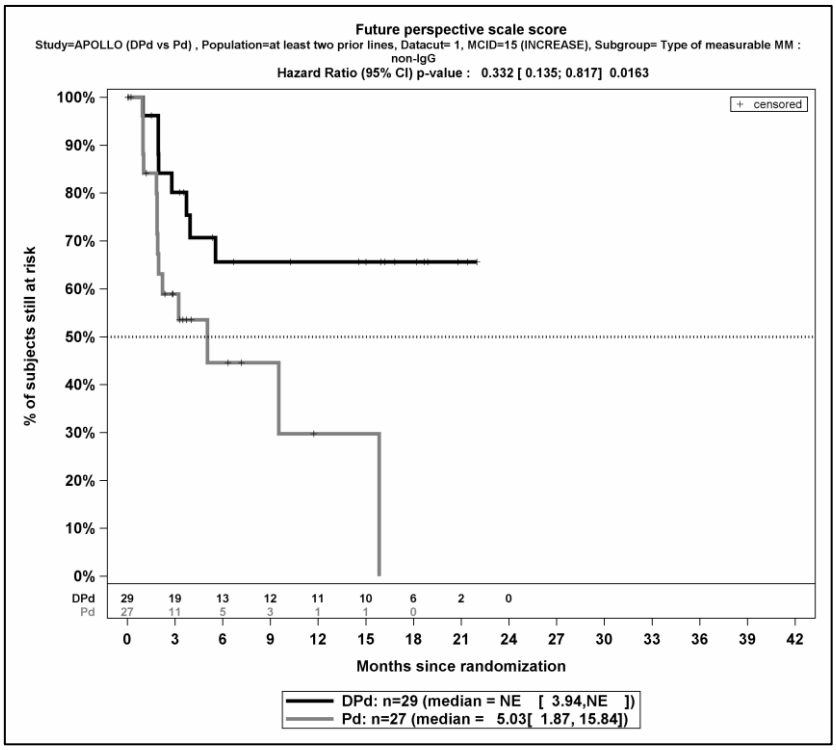
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Myelom-Typ* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0183. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,71; 1,91]; p=0,5339). In der Kategorie *nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,14; 0,82]; p=0,0163). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-225 und Abbildung 4-226 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie nicht-IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte*, Studie APOLLO

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/135 (51,9%)	5,82 [4,01; 13,60]	56/135 (41,5%)	7,88 [4,76; NA]	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0960	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0957	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0916	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2771
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0317								
männlich	39/70 (55,7%)	4,76 [3,75; 10,58]	23/72 (31,9%)	NA [5,58; NA]	2,68 [1,35; 5,31] p=0,0044	1,74 [1,17; 2,59] p=0,0060	23,80% [7,90%; 39,60%] p=0,0033	1,79 [1,06; 3,00] p=0,0285
weiblich	31/65 (47,7%)	5,85 [3,02; NA]	33/63 (52,4%)	5,09 [3,19; 11,07]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,5973	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5961	-4,70% [-22,00%; 12,60%] p=0,5954	0,81 [0,49; 1,33] p=0,4134
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte								
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/135 (31,9%)	NA [17,08; NA]	44/135 (32,6%)	NA [7,95; NA]	0,97 [0,59; 1,61] p=0,9177	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9180	-0,60% [-11,90%; 10,80%] p=0,9182	0,86 [0,56; 1,32] p=0,5007
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0361								
IgG	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	24/69 (34,8%)	11,37 [5,06; NA]	0,77 [0,37; 1,57] p=0,4666	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4665	-5,80% [-21,30%; 9,70%] p=0,4641	0,70 [0,39; 1,28] p=0,2453

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	3,55 [1,05; NA]	6/27 (22,2%)	NA [4,01; NA]	2,84 [0,89; 9,12] p=0,0768	2,02 [0,90; 4,55] p=0,0907	22,60% [-1,30%; 46,60%] p=0,0643	2,51 [0,95; 6,66] p=0,0635

a: Analyse-Population: ITT 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

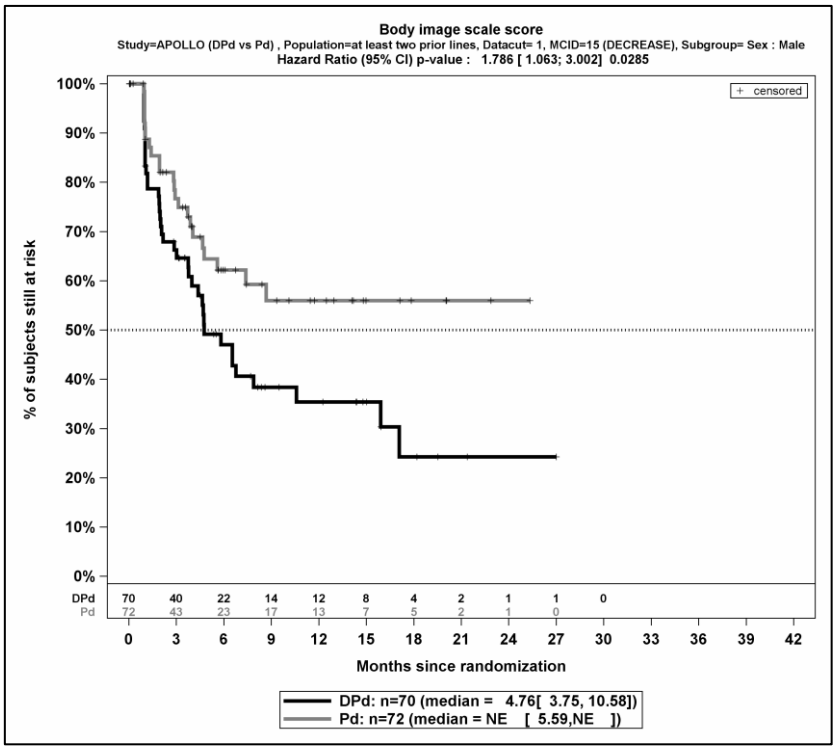
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0317. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,79 [1,06; 3,00]; p=0,0285). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,49; 1,33]; p=0,4134). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

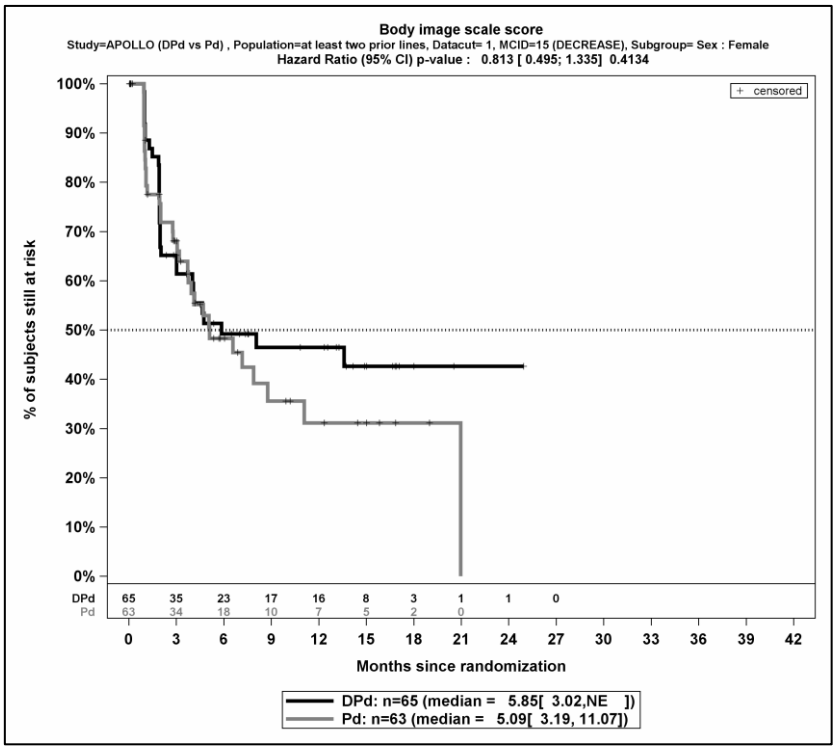
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe Myelom-Typ ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0361. In der Kategorie IgG zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,39; 1,28]; p=0,2453). In der Kategorie nicht-IgG zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,51 [0,95; 6,66]; p=0,0635). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-227 bis Abbildung 4-230 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* der Studie APOLLO für die ITT 3L+ Population für den 1. Datenschnitt.



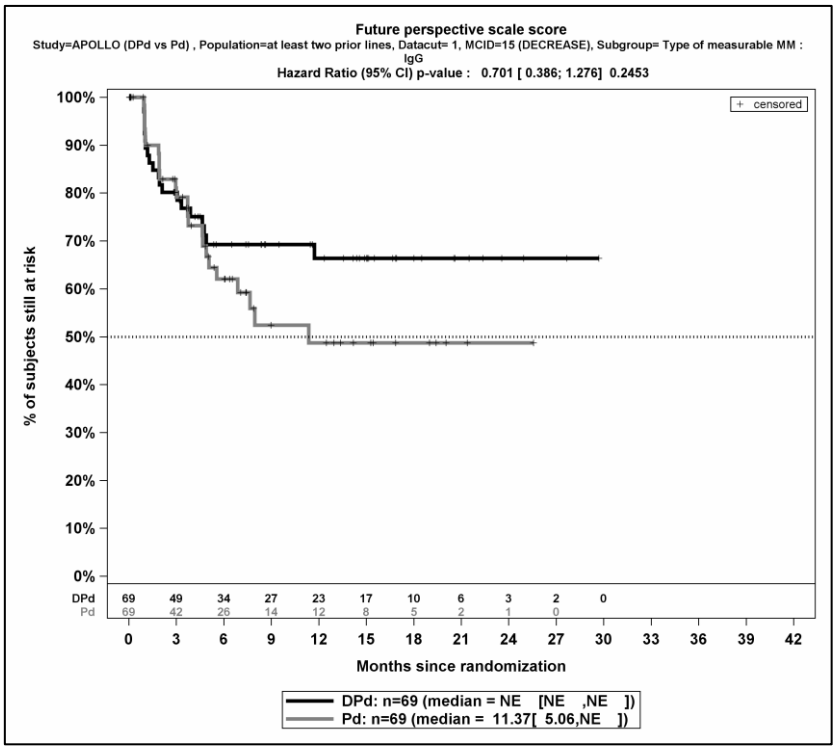
Quelle: (67)

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



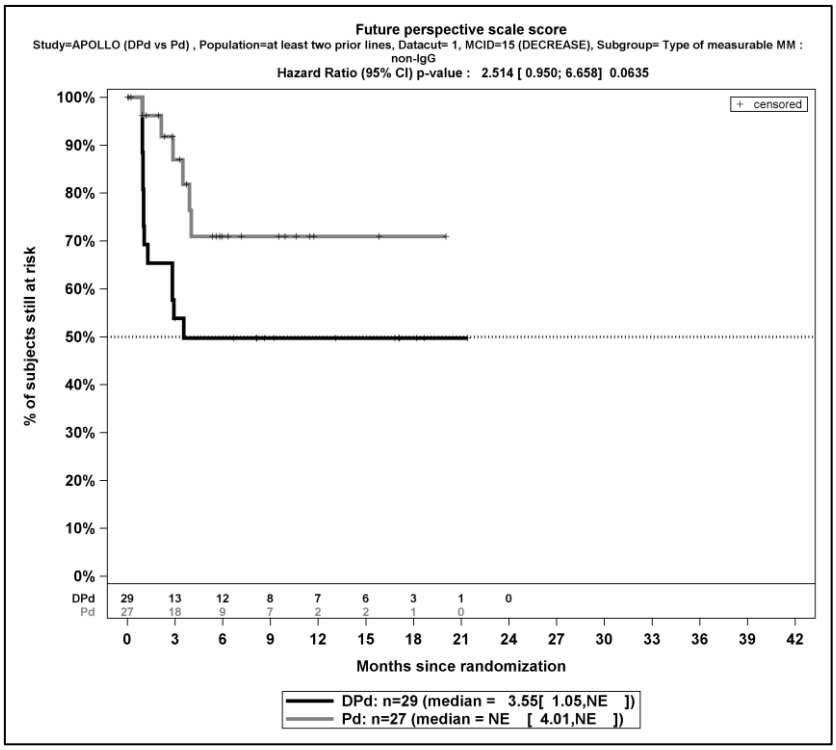
Quelle: (67)

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe Myelom-Typ, Kategorie nicht-IgG, ITT 3L+ Population, 1. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit

UE – Gesamtraten

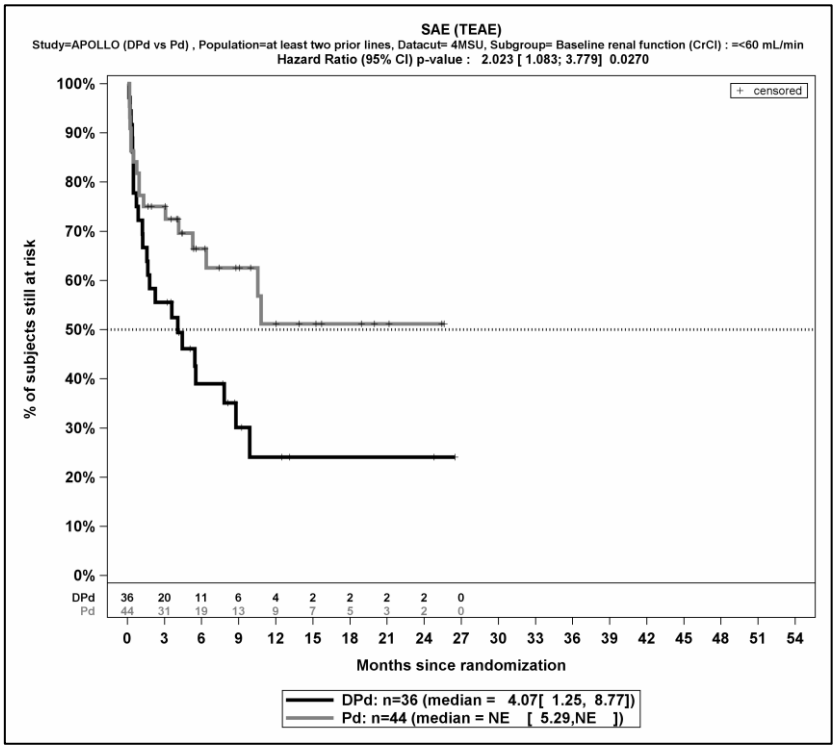
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten (2. Datenschnitt)*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE (2. Datenschnitt)								
Schwerwiegende UE (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/133 (51,9%)	13,60 [7,98; 17,71]	55/132 (41,7%)	14,88 [9,17; NA]	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0777	1,26 [0,97; 1,62] p=0,0776	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0739	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3202
Schwerwiegende UE (2. Datenschnitt), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0348								
=<60 mL/min	24/36 (66,7%)	4,07 [1,25; 8,77]	17/44 (38,6%)	NA [5,29; NA]	3,18 [1,26; 7,98] p=0,0132	1,73 [1,11; 2,67] p=0,0147	28,00% [7,00%; 49,10%] p=0,0091	2,02 [1,08; 3,78] p=0,0270
>60 ml/min	45/97 (46,4%)	15,57 [11,76; NA]	38/88 (43,2%)	14,88 [7,98; NA]	1,14 [0,64; 2,04] p=0,6620	1,07 [0,78; 1,48] p=0,6618	3,20% [-11,10%; 17,50%] p=0,6608	0,92 [0,59; 1,42] p=0,6963

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
a: Analyse-Population: Safety 3L+ 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 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).								

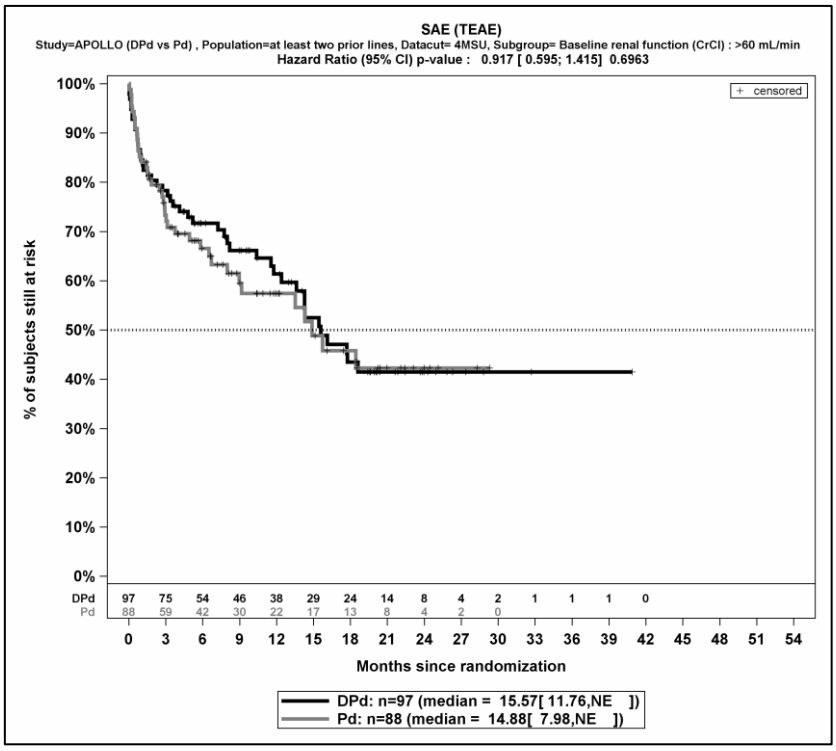
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0348. In der Kategorie *<=60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,02 [1,08; 3,78]; p=0,0270). In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,59; 1,42]; p=0,6963). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-231 und Abbildung 4-232 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – Schwerwiegende UE* der Studie APOLLO für die Safety 3L+ Population für den 2. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – Schwerwiegende UE, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – Schwerwiegende UE, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Signifikante SOC und PT

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE-Grad >= 3)* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT (2. Datenschnitt), Studie APOLLO

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Signifikante PT: Leukopenie (2. Datenschnitt)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3, Signifikante PT: Leukopenie (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,31; 8,05] p=0,0085	2,84 [1,25; 6,46] p=0,0127	9,80% [2,60%; 16,90%] p=0,0073	2,97 [1,26; 7,03] p=0,0132
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3, Signifikante PT: Leukopenie (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0458								
<65 kg	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	7,84 [0,93; 65,92] p=0,0313	6,30 [0,84; 46,96] p=0,0725	18,90% [4,30%; 33,60%] p=0,0113	7,09 [0,90; 56,06] p=0,0633
65 bis <85 kg	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	9,77 [1,17; 81,81] p=0,0118	8,75 [1,11; 69,18] p=0,0398	10,30% [1,80%; 18,90%] p=0,0175	8,90 [1,09; 72,39] p=0,0409
>=85 kg	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [9,49; NA]	0,66 [0,16; 2,74] p=0,5711	0,70 [0,21; 2,37] p=0,5702	-5,10% [-22,80%; 12,60%] p=0,5706	0,61 [0,16; 2,30] p=0,4690

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Signifikante PT: Pneumonie (2. Datenschnitt)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3, Signifikante PT: Pneumonie (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,13; 6,00] p=0,0185	2,32 [1,12; 4,81] p=0,0239	9,10% [1,60%; 16,70%] p=0,0181	2,24 [1,02; 4,92] p=0,0438
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3, Signifikante PT: Pneumonie (2. Datenschnitt), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0354								
>60 ml/min	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,49; 3,34] p=0,6157	1,25 [0,53; 2,96] p=0,6159	2,20% [-6,50%; 11,00%] p=0,6128	1,06 [0,42; 2,63] p=0,9075
<=60 mL/min	10/36 (27,8%)	NA [7,82; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	16,54 [2,00; 136,76] p=0,0011	12,22 [1,64; 91,03] p=0,0145	25,50% [10,20%; 40,80%] p=0,0011	12,30 [1,57; 96,09] p=0,0167

a: Analyse-Population: Safety 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

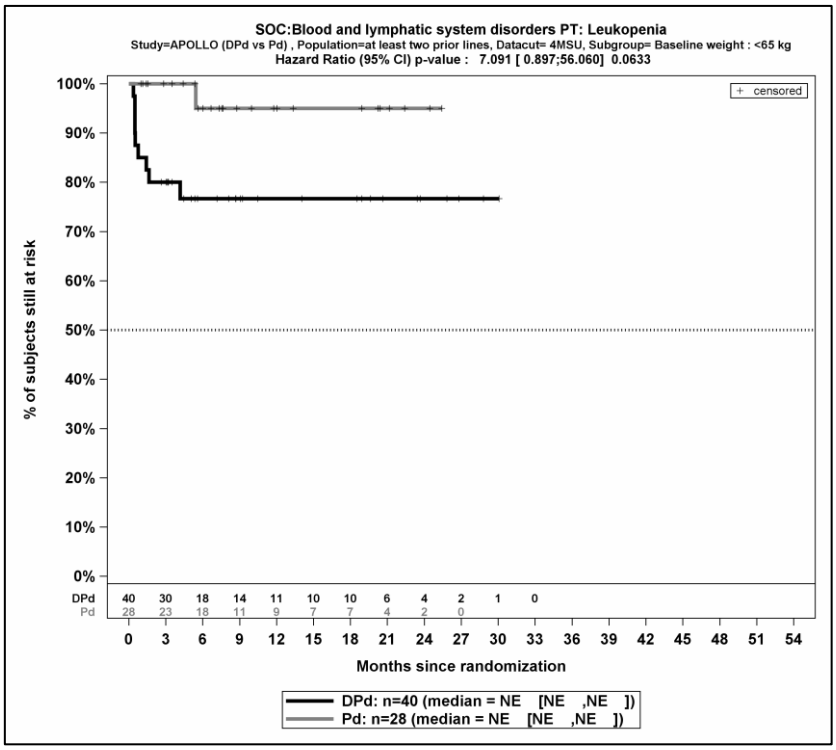
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad >=3))* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0458. In der Kategorie *<65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=7,09 [0,90; 56,06]; p=0,0633). In der Kategorie *65 bis <85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=8,90 [1,09; 72,39]; p=0,0409). In der Kategorie *>=85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,16; 2,30]; p=0,4690). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

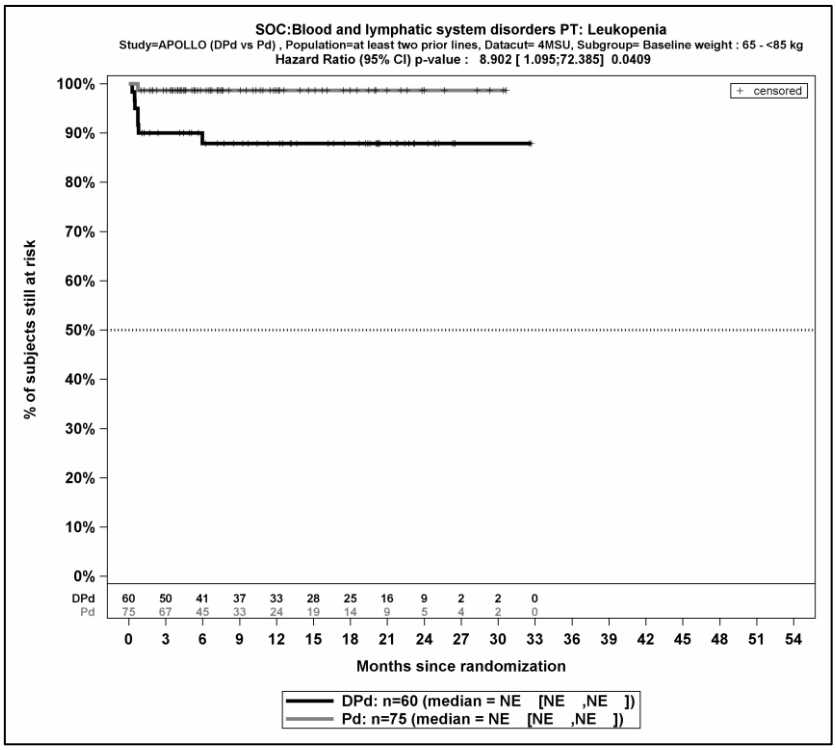
Zum 2 Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Pneumonia (Schwere UE (CTCAE-Grad >=3))* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0354. In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,42; 2,63]; p=0,9075). In der Kategorie *=<60 mL/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=12,30 [1,57; 96,09]; p=0,0167). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Abbildung 4-233 bis Abbildung 4-235 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie* und für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Pneumonie* der Studie APOLLO für die Safety 3L+ Population für den 2. Datenschnitt.



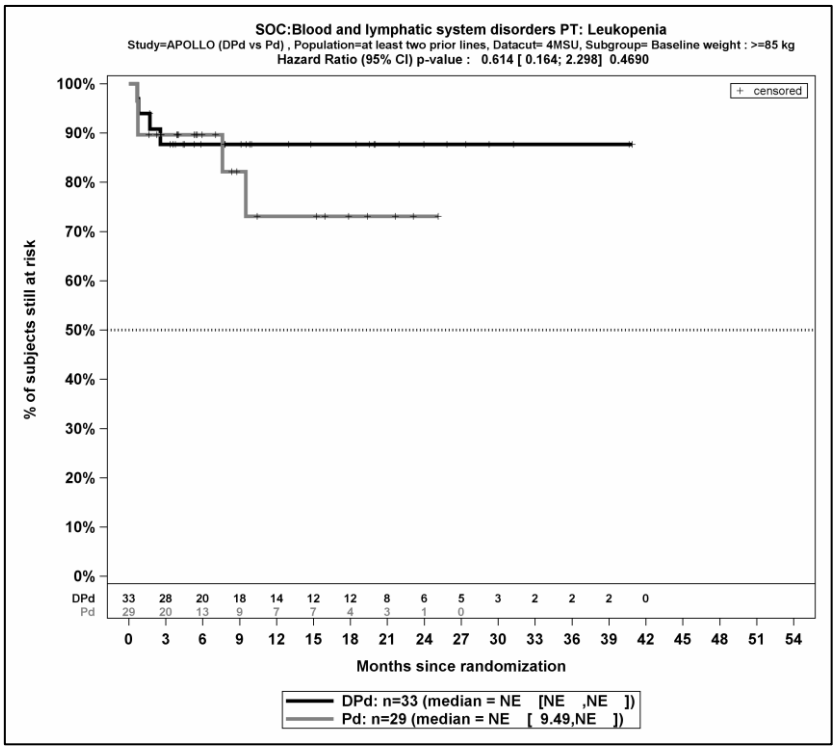
Quelle: (67)

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



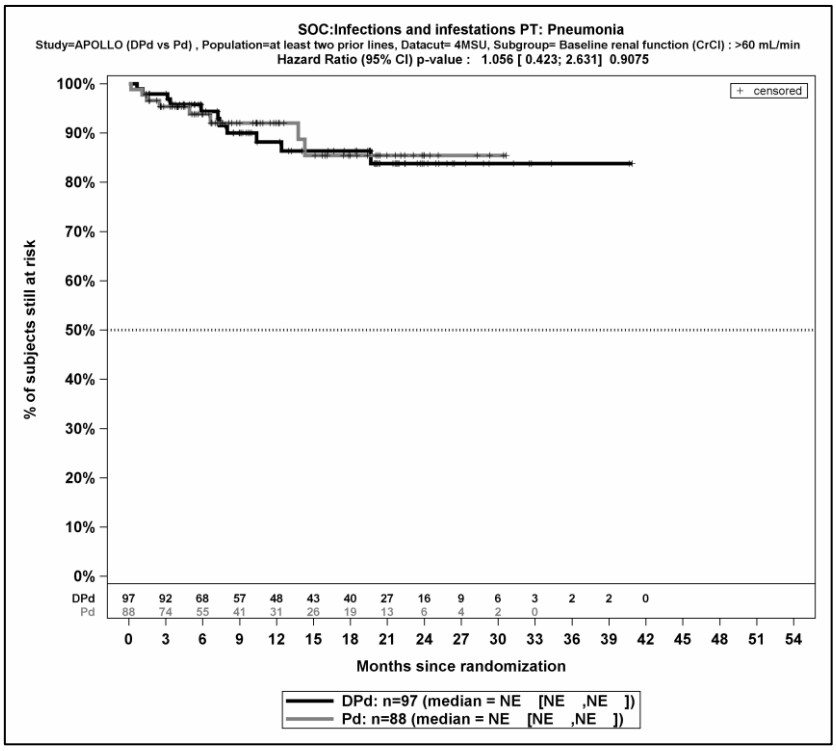
Quelle: (67)

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



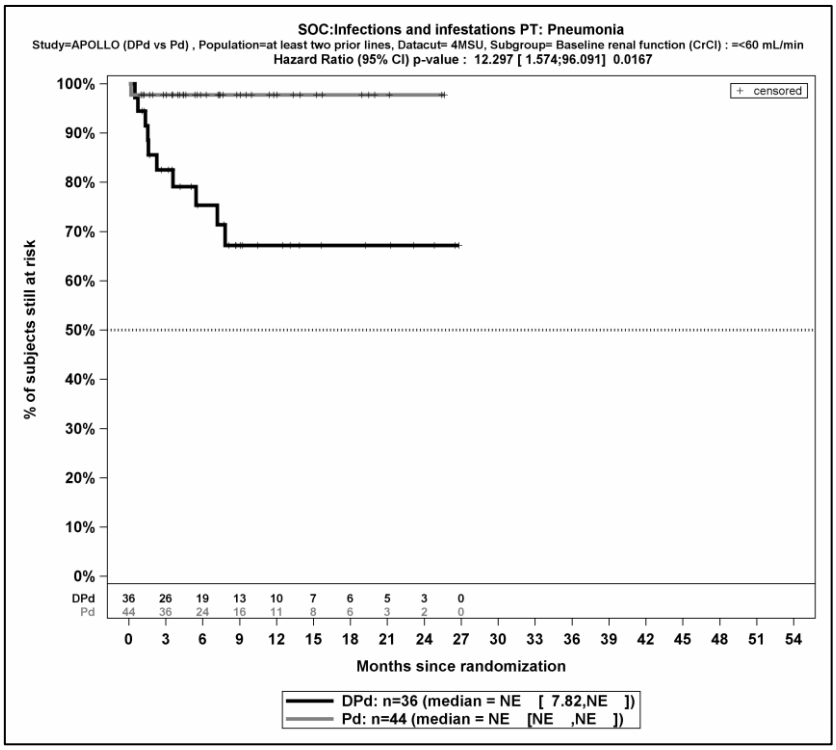
Quelle: (67)

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Leukopenie, Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >= 85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Pneumonie, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – PT Pneumonie, Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation) (2. Datenschnitt)*, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - *Zytopenie (PT-Aggregation)*	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/133 (74,4%)	0,72 [0,69; 0,79]	90/132 (68,2%)	1,64 [0,72; 3,88]	1,34 [0,79; 2,29] p=0,2850	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2842	6,00% [-4,90%; 16,90%] p=0,2815	1,26 [0,94; 1,68] p=0,1222
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0366								
weiß	85/117 (72,6%)	0,72 [0,72; 0,99]	83/117 (70,9%)	1,58 [0,72; 3,45]	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7719	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7714	1,70% [-9,80%; 13,20%] p=0,7714	1,14 [0,84; 1,55] p=0,3887
nicht-weiß	14/16 (87,5%)	0,67 [0,26; 0,72]	7/15 (46,7%)	13,80 [0,49; 13,80]	8,00 [1,33; 48,18] p=0,0168	1,88 [1,06; 3,32] p=0,0312	40,80% [10,80%; 70,80%] p=0,0076	2,99 [1,13; 7,86] p=0,0268

a: Analyse-Population: Safety 3L+ 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

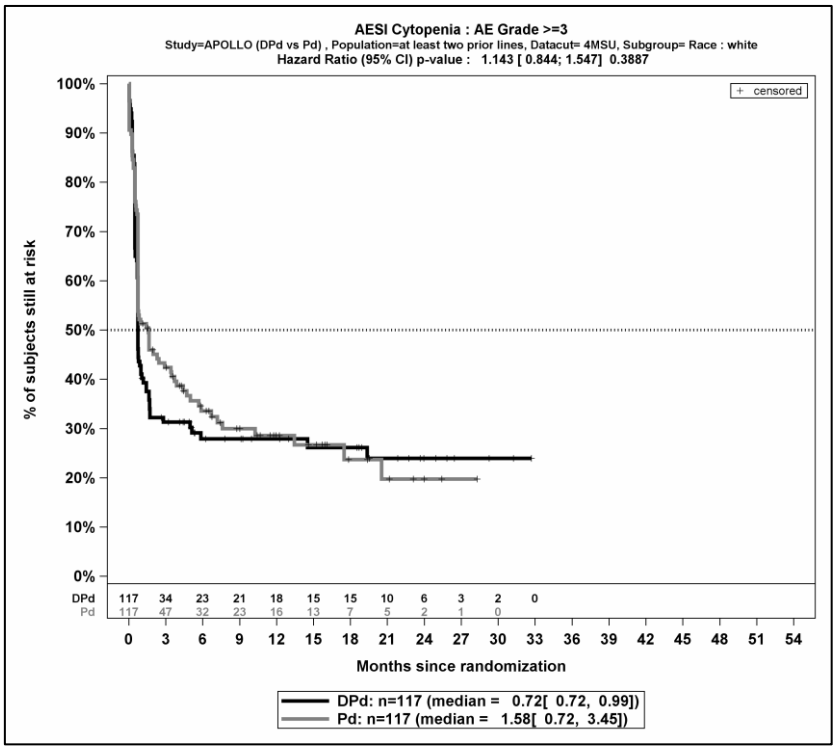
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

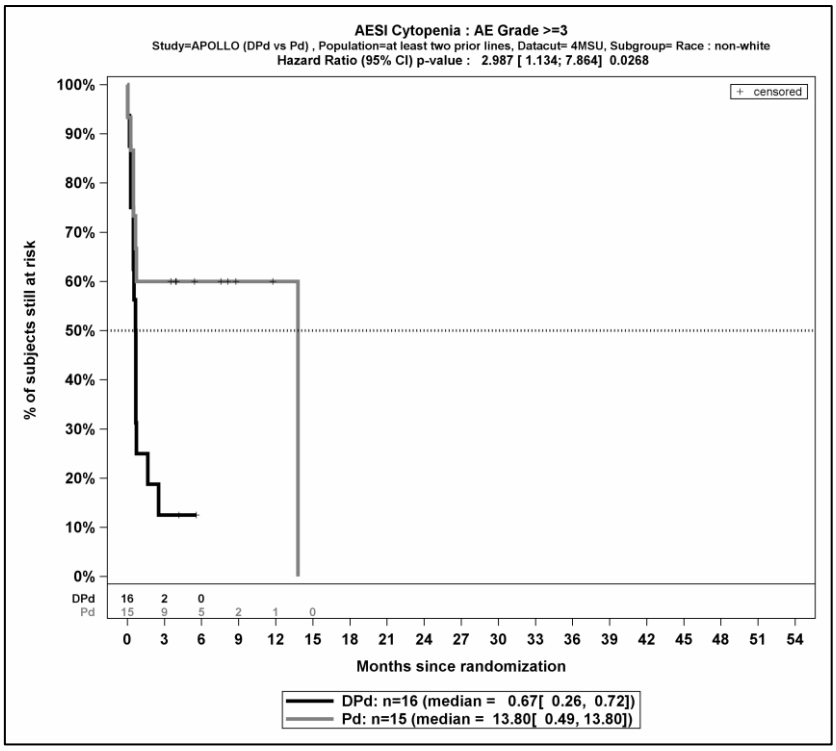
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0366. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,84; 1,55]; p=0,3887). In der Kategorie *nicht-weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,99 [1,13; 7,86]; p=0,0268). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Abbildung 4-238 und Abbildung 4-239 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* der Studie APOLLO für die Safety 3L+ Population für den 2. Datenschnitt.



Quelle: (67)

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe Abstammung, Kategorie nicht-weiß, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt)*, Studie APOLLO

UE von besonderem Interesse - *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	42/133 (31,6%)	29,08 [19,65; NA]	33/132 (25,0%)	NA [18,43; NA]	1,40 [0,82; 2,42] p=0,2192	1,27 [0,87; 1,86] p=0,2208	6,80% [-4,00%; 17,50%] p=0,2184	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4876
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0032								
=<60 ml/min	15/36 (41,7%)	NA [3,58; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	5,57 [1,78; 17,47] p=0,0020	3,67 [1,47; 9,12] p=0,0052	30,30% [11,70%; 48,90%] p=0,0014	3,97 [1,44; 10,93] p=0,0076
>60 ml/min	27/97 (27,8%)	NA [19,65; NA]	28/88 (31,8%)	NA [13,63; NA]	0,83 [0,44; 1,55] p=0,5550	0,88 [0,56; 1,36] p=0,5540	-4,00% [-17,20%; 9,20%] p=0,5542	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1794
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0340								
<65 kg	14/40 (35,0%)	29,08 [7,29; 29,08]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	4,49 [1,15; 17,53] p=0,0239	3,27 [1,03; 10,31] p=0,0436	24,30% [5,60%; 43,00%] p=0,0109	3,22 [0,92; 11,31] p=0,0682
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [15,57; NA]	21/75 (28,0%)	NA [13,77; NA]	1,49 [0,72; 3,08] p=0,2846	1,31 [0,80; 2,14] p=0,2829	8,70% [-7,20%; 24,50%] p=0,2845	1,12 [0,61; 2,06] p=0,7064

UE von besonderem Interesse - *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
>=85 kg	6/33 (18,2%)	NA [16,13; NA]	9/29 (31,0%)	NA [8,97; NA]	0,49 [0,15; 1,61] p=0,2422	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2466	-12,90% [-34,20%; 8,50%] p=0,2385	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0981
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/133 (33,8%)	29,08 [16,13; NA]	35/132 (26,5%)	NA [15,74; NA]	1,44 [0,84; 2,44] p=0,1797	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1818	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1789	1,18 [0,75; 1,85] p=0,4688
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0049								
=<60 ml/min	16/36 (44,4%)	8,77 [3,58; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	5,07 [1,72; 14,97] p=0,0023	3,26 [1,42; 7,46] p=0,0052	30,80% [11,70%; 49,90%] p=0,0016	3,49 [1,36; 8,91] p=0,0091
>60 ml/min	29/97 (29,9%)	29,08 [18,59; NA]	29/88 (33,0%)	NA [13,63; NA]	0,87 [0,47; 1,62] p=0,6552	0,91 [0,59; 1,39] p=0,6543	-3,10% [-16,50%; 10,30%] p=0,6546	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2099
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (2. Datenschnitt), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0165								
<65 kg	17/40 (42,5%)	15,44 [7,98; 29,08]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	6,16 [1,59; 23,80] p=0,0050	3,97 [1,28; 12,26] p=0,0167	31,80% [12,70%; 50,90%] p=0,0011	4,05 [1,18; 13,90] p=0,0263
65 bis <85 kg	21/60 (35,0%)	NA [13,60; NA]	22/75 (29,3%)	NA [13,77; NA]	1,30 [0,63; 2,68] p=0,4842	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4819	5,70% [-10,20%; 21,50%] p=0,4840	1,00 [0,55; 1,82] p=0,9952

UE von besonderem Interesse - *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**			
	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]**
>=85 kg	7/33 (21,2%)	NA [16,13; NA]	10/29 (34,5%)	15,74 [8,97; NA]	0,51 [0,17; 1,59] p=0,2463	0,61 [0,27; 1,41] p=0,2495	-13,30% [-35,50%; 9,00%] p=0,2418	0,40 [0,15; 1,08] p=0,0702

a: Analyse-Population: Safety 3L+ 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

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; Pd: Pomalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: (67).

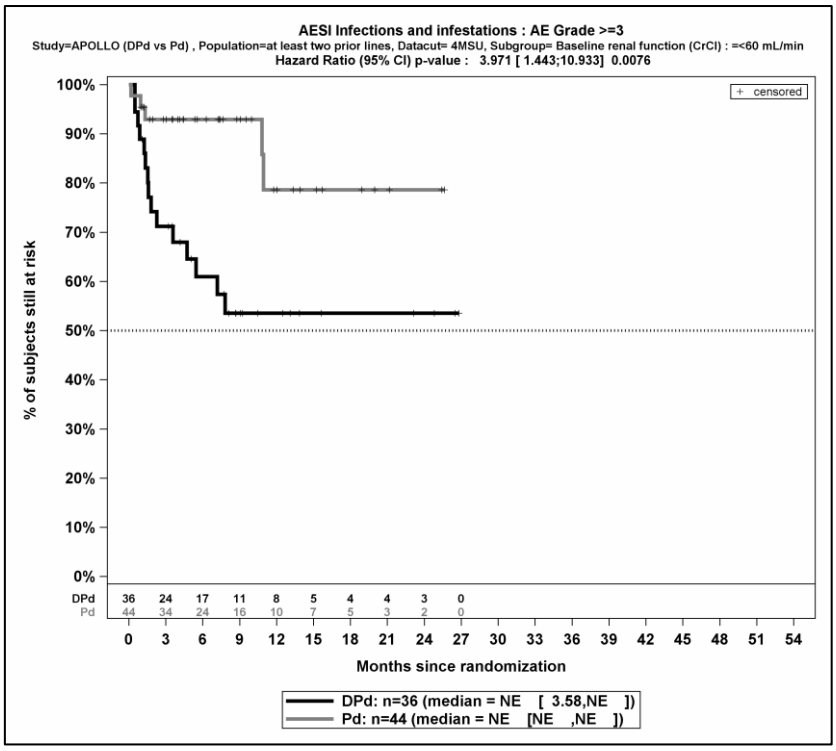
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0032. In der Kategorie *<=60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,97 [1,44; 10,93]; p=0,0076). In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,41; 1,18]; p=0,1794). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0340. In der Kategorie *<65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,22 [0,92; 11,31]; p=0,0682). In der Kategorie *65 bis <85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,61; 2,06]; p=0,7064). In der Kategorie *>=85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,14; 1,18]; p=0,0981). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0049. In der Kategorie *=<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,49 [1,36; 8,91]; p=0,0091). In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,43; 1,21]; p=0,2099). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

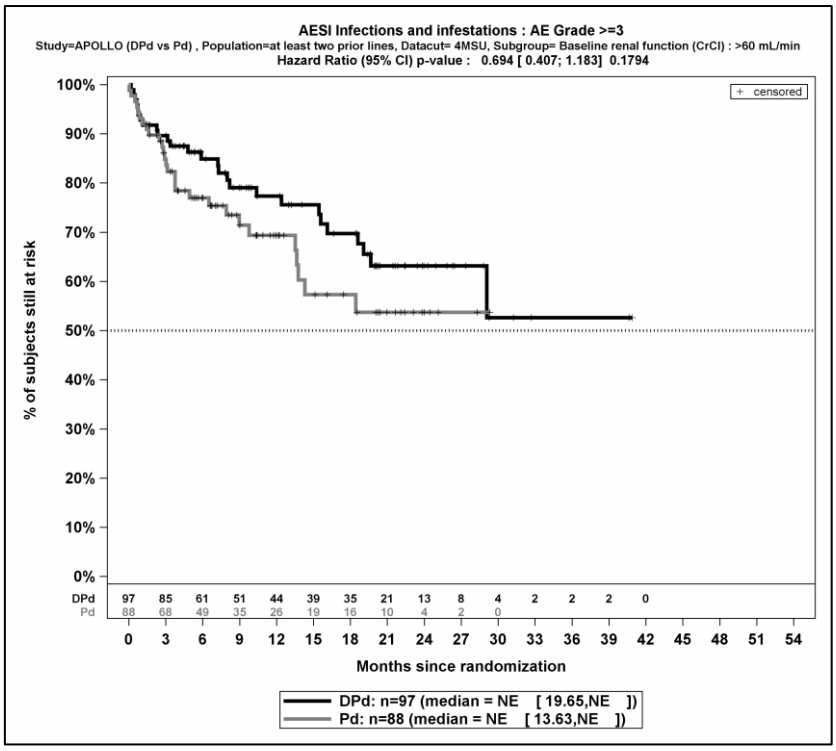
Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0165. In der Kategorie *<65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,05 [1,18; 13,90]; p=0,0263). In der Kategorie *65 bis <85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,55; 1,82]; p=0,9952). In der Kategorie *>=85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,15; 1,08]; p=0,0702). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abbildung 4-240 und Abbildung 4-249 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* der Studie APOLLO für die Safety 3L+ Population für den 2. Datenschnitt.



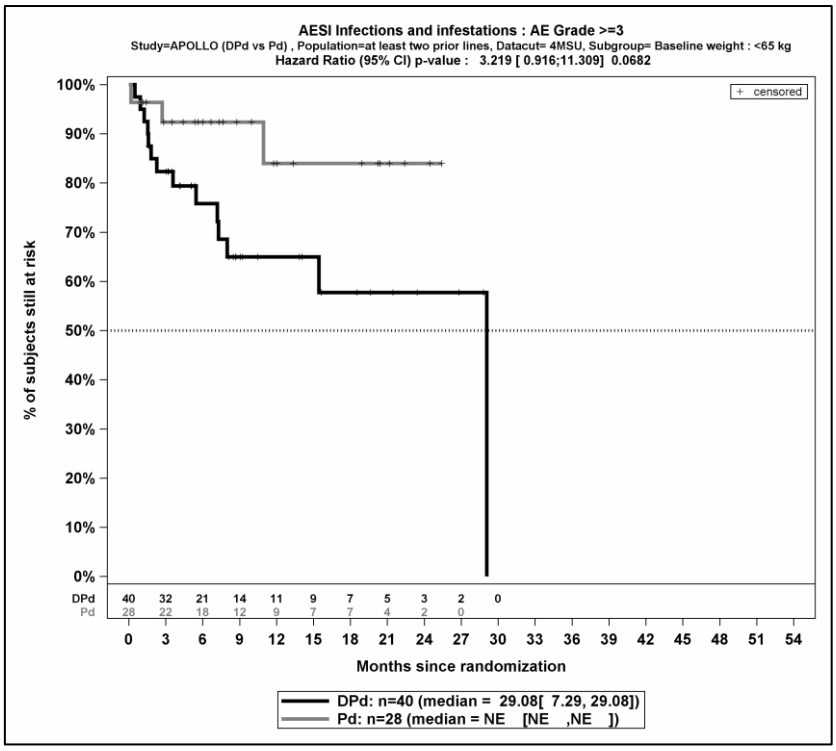
Quelle: (67)

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



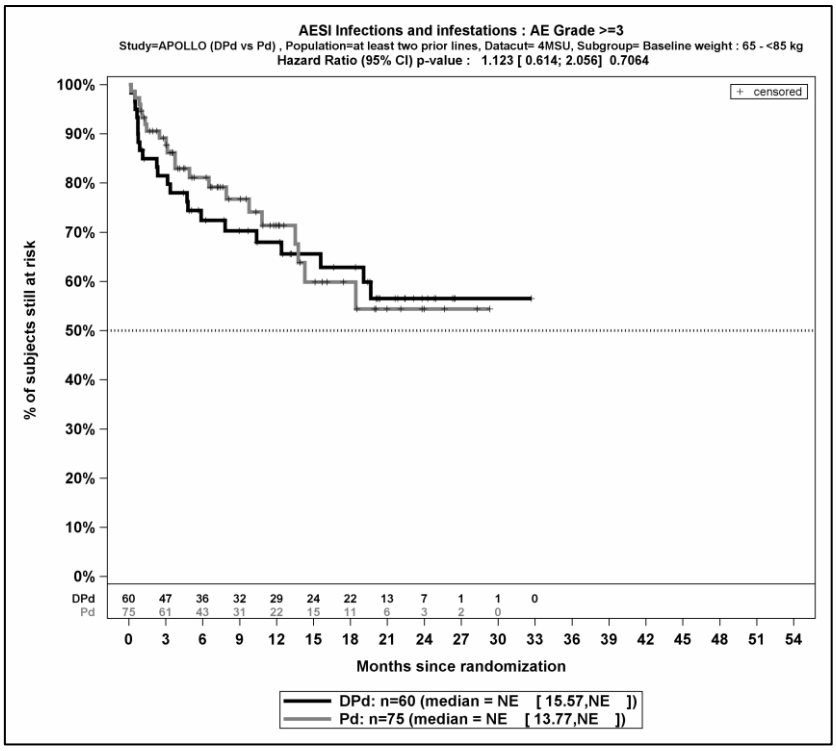
Quelle: (67)

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



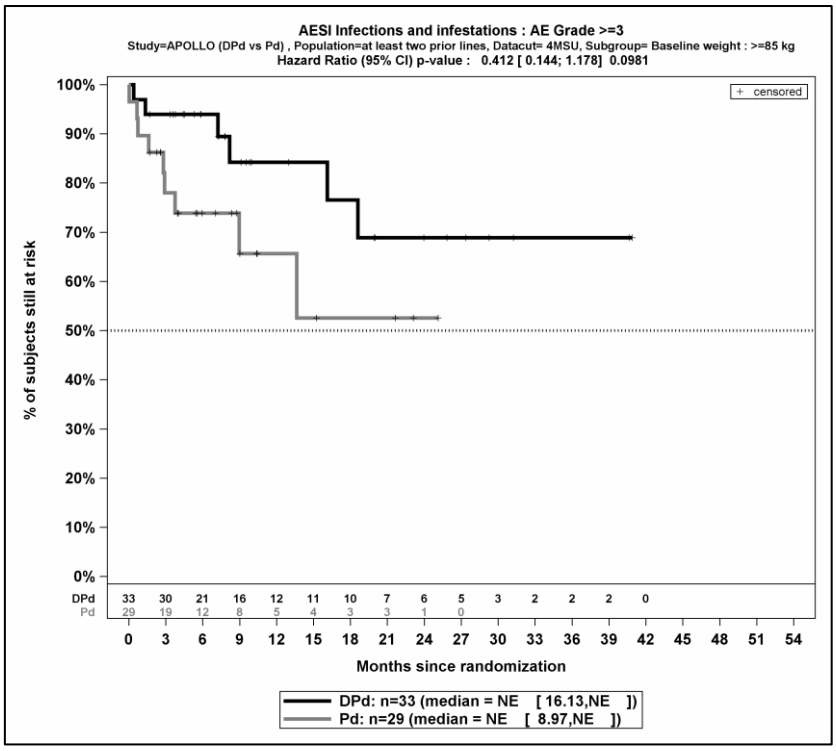
Quelle: (67)

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



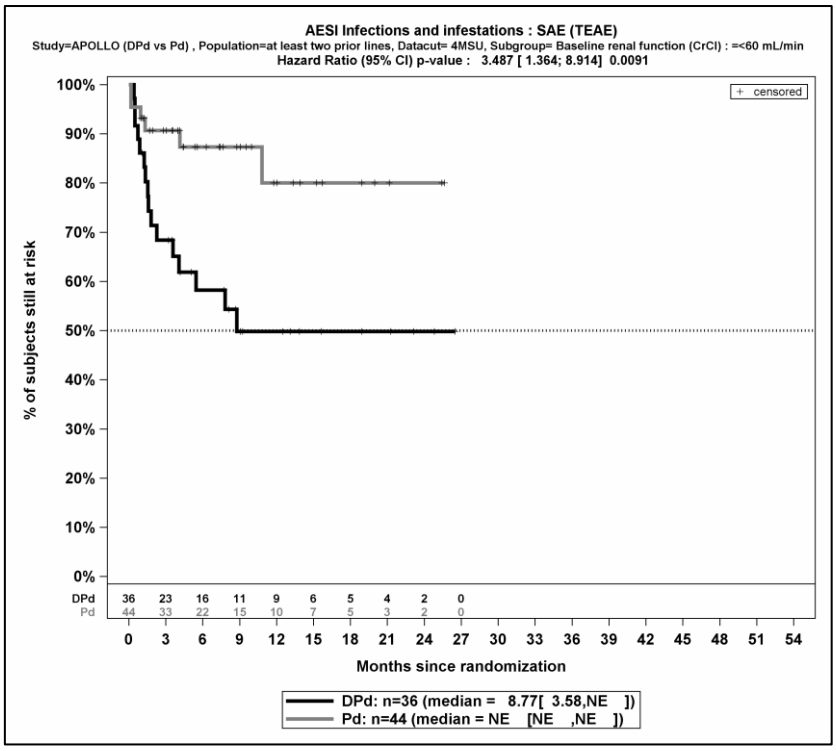
Quelle: (67)

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



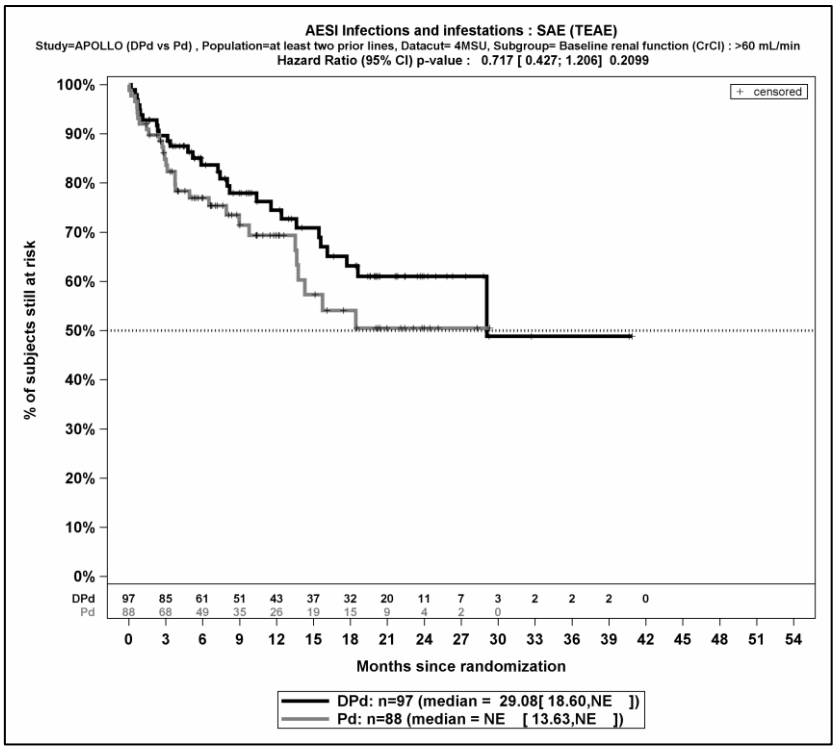
Quelle: (67)

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >=85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



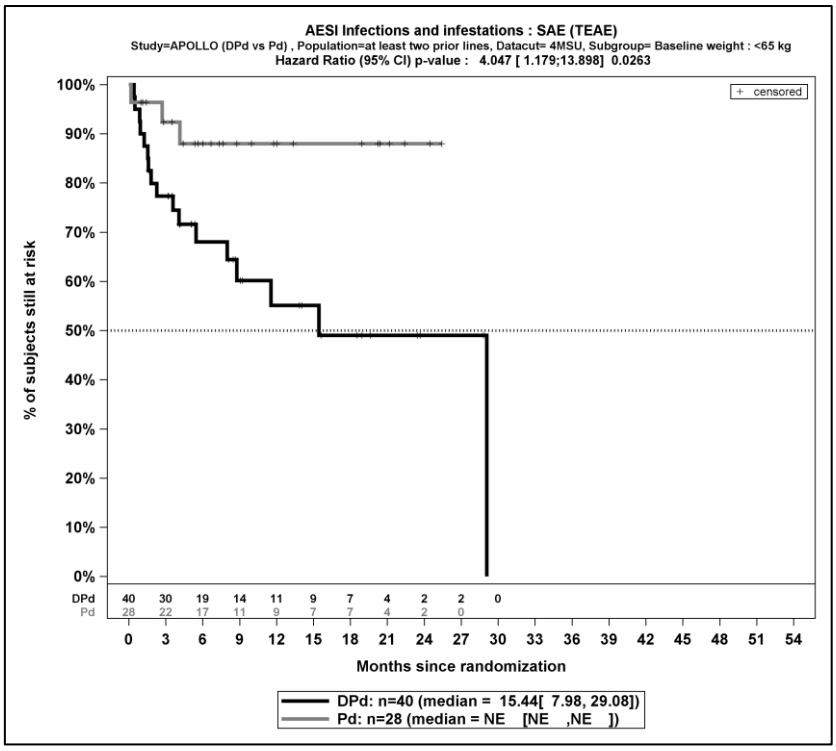
Quelle: (67)

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie <=60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



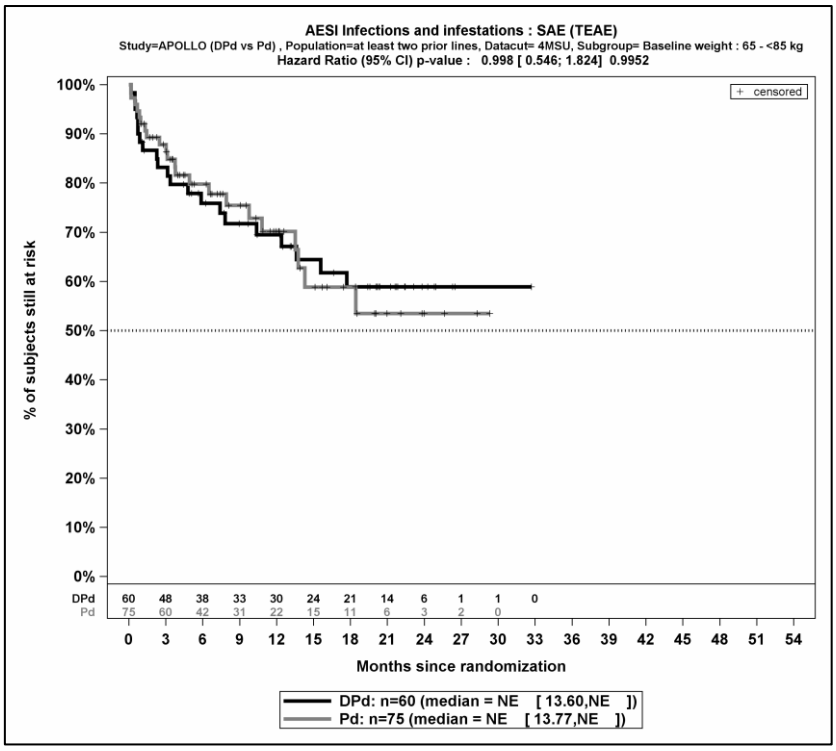
Quelle: (67)

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Kategorie >60 ml/min, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



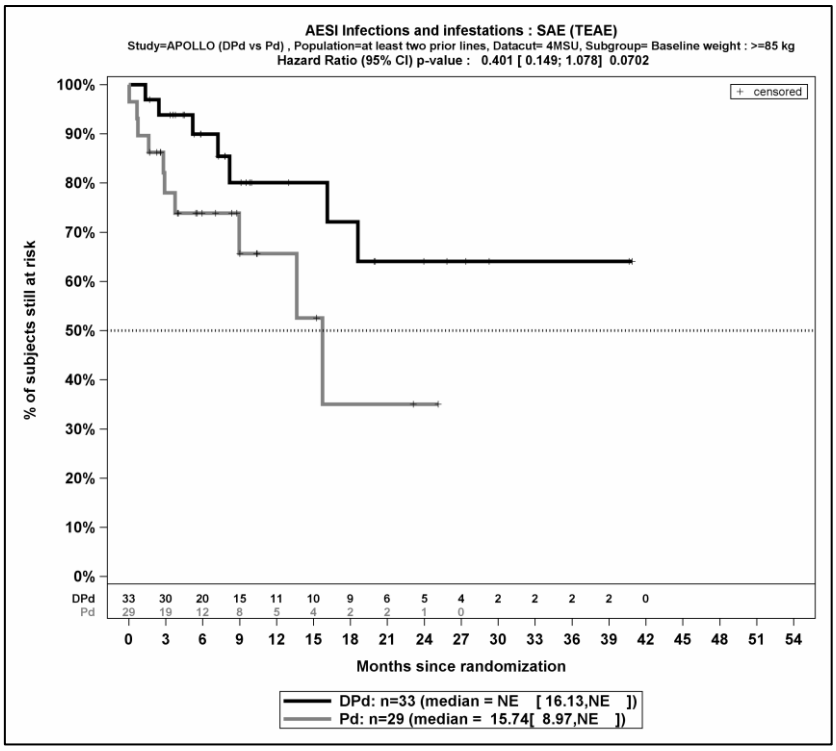
Quelle: (67)

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie <65 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie 65 bis <85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO



Quelle: (67)

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe Gewicht zu Baseline, Kategorie >=85 kg, Safety 3L+ Population, 2. Datenschnitt, Studie APOLLO

4.3.1.3.2.7 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In der Studie APOLLO liegen bei Betrachtung der Interaktions-p-Werte für die verschiedenen Endpunkte vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Über alle Endpunkte lässt sich kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen erkennen, sodass kein Effektunterschied in einer Subgruppe festgestellt werden kann. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-131: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

Studie MMY3013
Studiendokumente
Studienbericht (65)
Studienbericht 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt (70)
Janssen Zusatzanalysen (67)
Programming Specification Dokument (64)
Post-hoc HTA Bericht (21)
Studienprotokoll (76)
Statistischer Analyseplan (66)
Publikationen
Dimopoulos et al. 2021 (8)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03180736 (71)
EU-CTR 2017-001618-27 (74)
ICTRP NCT03180736 (72, 73)

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*

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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.***

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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 4-132: 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

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-133: 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.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

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

Tabelle 4-134: 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 4-135: 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.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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 4-136: 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>	

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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*

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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 4-137: 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.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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 4-138: 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 4-139: 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 4-140: 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.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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).

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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*

Die Darstellung von Abschnitt 4.3.2.3 erfolgt ausschließlich für **Teilanwendungsgebiet B.1**. Für Teilanwendungsgebiet B.2 werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Kapitel 4.3.1.1 dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche, die Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken und die Suche auf der Website des G-BA wurden jeweils für beide Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 gemeinsam durchgeführt und selektieren Studien gemäß der in Kapitel 4.2.2 beschrieben Ein- und Ausschlusskriterien. Im Rahmen dieser Recherchen werden die randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase 3 Studie APOLLO sowie die nicht-randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase 2 Studie MM-014 identifiziert.

Für das Teilanwendungsgebiet B.1 werden beide Studien ausgeschlossen, da die Intervention im Kontrollarm nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für das gegenständliche Teilanwendungsgebiet abbildet. Darüber hinaus wird keine vergleichende Evidenz für das Teilanwendungsgebiet B.1 identifiziert. Vor diesem Hintergrund wird die Möglichkeit einer ergänzenden Darstellung deskriptiver, nicht-vergleichender Evidenz zu Patienten, die der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B.1 entsprechen und mit DP-d behandelt werden, evaluiert.

Bei Betrachtung der Patientenpopulationen beider zuvor identifizierten Studien zeigt sich für die Studie APOLLO ein mit den Patienten der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B.1 übereinstimmender Patienten-Anteil von 10 %. Da uneingeschränkter Zugang zu den Studiendaten der Studie APOLLO auf Patientenebene besteht, können Ergebnisse im entsprechenden Zuschnitt der Studienpopulation dargestellt werden. In der Studie MM-014 bildet demgegenüber ein Anteil von ca. 63 % der Studienpopulation die Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B.1 ab. Da es sich bei der Studie MM-014 nicht um eine Studie von Janssen handelt und an dieser Stelle lediglich öffentlich zugängliche Datenquellen zur Verfügung stehen, ist eine Betrachtung der entsprechenden Subpopulation nur möglich, sofern Ergebnisse aus Subgruppenanalysen in den identifizierten Publikationen berichtet werden. Mit einem Patienten-Anteil von ca. 63 % bildet die Mehrheit der ITT Population der Studie MM-014 die bewertungsrelevante Lenalidomid-refraktäre Zielpopulation mit einer vorherigen Therapie ab.

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

Tabelle 4-141: 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**
APOLLO (EMN14/547674 14MMY3013, NCT03180736)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapielinie erhalten haben, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen PI.	Studien-population D-Pd: N=151 Pd: N=153 ITT 2L Population [a]: D-Pd: N=16 Pd: N=18	**Screeningphase:** Bis zu 28 Tage vor Randomisierung **Behandlungsphase:** Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) **1. Datenschnitt:** 21.07.2020 (Primäre Analyse)*:* *Mediane Behandlungs-dauer:* D-Pd: 11,5 Monate Pd: 6,6 Monate Gesamt: *Mediane Nachbeobachtungs-dauer:* D-Pd: 17,5 Monate Pd: 16,4 Monate	**Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern):** Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (5), Frankreich (6), Griechenland (5), Italien (6), Niederlande (3), Polen (1), Serbien (1), Spanien (7), Tschechien (2), Türkei (7) **Studienzeitraum:** Studienaufnahme: 22.06.2017 Studie laufend (Rekrutierung beendet)	**Primärer Endpunkt:** • PFS **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben • Gesamtansprechrate ORR (>=PR) • Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR oder besser • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser • Zeit bis zum ersten Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • PFS2 • Patientenberichtete Endpunkte

				Gesamt: 16,9 Monate **2. Datenschnitt:** **(120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt [b])** 15.11.2020 *Mediane Behandlungs-dauer:* D-Pd: 11,5 Monate Pd: 6,6 Monate *Mediane Nachbeobachtungs-dauer:* Gesamt: 20,9 Monate		(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20und EQ-5D-5L) • Sicherheit und Verträglichkeit • Immun-modulatorische Effekte von Daratumumab auf T-Zellen • Pharmakokinetik von Daratumumab (i.v. und s.c.) • Immunogenität von Daratumumab sowie rHuPH20
MM-014 (NCT01946477)	Multi-Kohorten-Studie, nicht-randomisiert, offen, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase II	Erwachsene Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die eine oder zwei vorangegangene Therapielinie erhalten haben, darunter Lenalidomid.	**Studien-population** <u>Kohorte A:</u> Pd: N=56 **<u>Kohorte B</u>:** D-Pd: N=112 <u>Kohorte C:</u> (japanisch) [c]	**Behandlungsphase:** Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) **1. Datenschnitt Kohorte A:** 09.04.2018 (Primäre Analyse)*:* *Mediane Nachbeobachtungs-dauer:* Pd: 24,1 Monate	**Studienorte:** 49 Zentren USA (33), Kanada (8), Japan (7), Puerto Rico (1)	**Primärer Endpunkt:** • ORR **Sekundäre Endpunkte:** • PFS • OS • Sicherheit, inklusive AE und SPM • TTR • DoR • TTP **Explorative Endpunkte** • Molekulare-, Immun- und Zelluläre Markeranalysen zur

	1. Datenschnitt Kohorte B: 08.02.2019 (Primäre Analyse)*:* *Mediane Nachbeobachtungs-dauer:* D-Pd: 17,2 Monate *Mediane Behandlungsdauer* Pomalidomid: 14,6 Monate Dexamethason: 13,2 Monate Daratumumab: 14,4 Monate	potenziellen Prognose von Ansprechen, bzw. Nicht-Ansprechen • Biomarker-Analysen • HRQOL

a: Zuschnitt der Studienpopulation der Studie APOLLO auf die für das Teilanwendungsgebiet B.1 bewertungsrelevante Teilpopulation unter Verwendung eines Stratifikationsfaktors (Anzahl Vortherapien) und der damit einhergehenden Beibehaltung des ITT-Prinzips.

b: Der 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt entspricht einem von der FDA geforderten Update der Verträglichkeits-Auswertungen nach 4 Monaten (70)Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen; D-Pd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30/MY20; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to- treat; i.v.: intravenös; MRD: Minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechen; Pd: Pomalidomid und Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie; PI: Proteasom-Inhibitor; PK: Pharmakokinetik; rHuPH20: rekombinante humane Hyaluronidase; s.c.: subkutan; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen

c: Patientenzahl nicht berichtet

Quelle: (9, 76).

Tabelle 4-142: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Interventionsarm** **D-Pd**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
APOLLO (EMN14/54767414MMY3013, NCT03180736)	**D-Pd-Arm:** ***Daratumumab*** *Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage)* 16 mg/kg KG i.v. [a] Tag 1, 8, 15, 22 oder 1800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 *Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage)* 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 oder 1800 mg s.c. Tag 1, 15 *ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage)* 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 oder 1800 mg s.c. Tag 1 + ***Pomalidomid*** *Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage)* 4 mg p.o. Tag 1-21 + ***Dexamethason*** *Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage)* 40 mg p.o. wöchentlich für Patienten <75 Jahre oder 20 mg p.o. wöchentlich für Patienten ≥75 Jahre	**Prämedikation** • ***Dexamethason*** 20 mg i.v. (bevorzugt) oder p.o. (oder äquivalente Dosis eines lang wirkenden Kortikoids) • ***Paracetamol*** (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. • ***Antihistaminikum*** (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p.o., oder ein Äquivalent, aber die i.v. Gabe von Promethazin sollte vermieden werden) • ***Leukotrieninhibitor*** (optional) an C1D1: Montelukast 10 mg p.o. Falls notwendig, kann die orale Prämedikation zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt die Einnahme erfolgt ***1-3 Stunden vor der Daratumumab-Applikation***. **Postmedikation** ***Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen*** (z. B. Studienteilnehmer mit COPD mit FEV1 <80 % oder mit mildem Asthma) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: • ***Antihistaminikum*** (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) am 1. und 2. Tag nach allen Applikationen • ***Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist*** wie Salbutamol • ***Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen*** (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang wirkende Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide bei COPD)
MM-014 (NCT01946477)	**Kohorte B: D-Pd** Daratumumab Zyklus 1-2 (Länge: 28	**Prämedikation** **Kohorte B: D-Pd** • Thromboseprophylaxe • Niedrig-dosiertes Aspirin

	Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 Dosierungsreduktion sind nicht vorgesehen <u>Pomalidomid</u> Zyklus Länge: 28 Tage 4 mg/Tag an Tag 1-21 jedes Zyklus Orale Darreichung <u>Dexamethason</u> Zyklus Länge 28 Tage 40mg/Tag (20mg/Tag bei Patienten >75 Jahre) an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus Orale Darreichung	• Heparin oder andere Antithrombotische Wirkstoffe

a: In der Studie APOLLO wurden vor Amendment 1 lediglich 7 Patienten mit Daratumumab i.v. behandelt, 4 der 7 Patienten wechselten nach Amendment 1 auf Daratumumab s.c.. Die verbleibenden 3 Patienten brachen die Studienmedikation bereits vor Amendment 1 ab.

Abkürzungen: C1D1: Zyklus 1, Tag 1; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; D-Pd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; FEV1: forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o.: per os; s.c.: subkutan

Quelle: (65).

Tabelle 4-143: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Charakteristika	**D-Pd**
Demographische Charakteristika	
Alter	
N	16
Jahre MW (SD)	65,6 (9,5)
Median	66
Spannweite	(44; 81)
<65 Jahre n (%)	7 (43,8)
65-<75 Jahre n (%)	6 (37,5)
>=75 Jahre n (%)	3 (18,8)
Geschlecht	
N	16
Männlich n (%)	7 (43,8)
Weiblich n (%)	9 (56,3)
Abstammung	
N	16
Weiß n (%)	16 (100,0)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	0
Asiatisch n (%)	0
Andere n (%)	0
Unbekannt n (%)	0
Ethnizität	
N	16
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	0
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	16 (100,0)
Unbekannt n (%)	0
Nicht berichtet n (%)	0
Gewicht	
N	16
Gewicht MW kg (SD)	77,3 (13,1)
Median kg	76,0
Spannweite kg	(59; 106)
<65 kg n (%)	3 (18,8)
65-85 kg n (%)	9 (56,3)
>=85 kg n (%)	4 (25,0)
Größe	

Charakteristika	**D-Pd**
N	16
Größe MW cm (SD)	168,7 (8,3)
Median cm	169
Spannweite cm	(150; 182)
Body Mass Index (BMI)	
N	16
BMI MW kg/m^2 (SD)	27,1 (3,9)
Median kg/m^2	25,7
Spannweite kg/m^2	(23; 37)
ECOG-PS zu Baseline	
N	16
0 n (%)	11 (68,8)
>=1 n (%)	5 (31,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Myelom-Typ (Immunfixation)	
N	16
IgG n (%)	8 (50,0)
IgA n (%	5 (31,3)
IgM n (%)	0
IgD n (%)	1 (6,3)
Leichtketten n (%)	2 (12,5)
Kappa n (%)	2 (12,5)
Lambda n (%)	0
Biklonal n (%)	0
Negative Immunfixation n (%)	0
Messbare Erkrankung	
N	135
IgG n (%)	7 (43,8)
IgA n (%)	2 (12,5)
Andere n (%)	0
Serum und Urin n (%)	3 (18,8)
Nur Serum FLC n (%)	3 (18,8)
Nur Urin n (%)	1 (6,3)
Nur Serum	
N	16
Nur Serum n (%)	9 (56,3)
Urin oder Serum und Urin oder Serum FLC n (%)	7 (43,8)

Charakteristika	D-Pd
ISS Stadium zum Studieneintritt	
N	16
I n (%)	9 (56,3)
II n (%)	5 (31,3)
III n (%)	2 (12,5)
Überarbeitetes ISS-Stadium	
N	16
I n (%)	2 (12,5)
II n (%)	9 (56,3)
III n (%)	1 (6,3)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung	
N	16
Monate MW (SD)	2,4 (1,6)
Median Monate	2,0
Spannweite Monate	(0,5; 5,4)
Zahl der lytischen Knochenläsionen	
N	16
Keine	5 (31,3)
1-3 n (%)	1 (6,3)
4-10 n (%)	3 (18,8)
>10 n (%)	7 (43,8)
Vorliegen extramedullärer Plasmozytome zu Baseline	
N	16
Ja n (%)	0
Nein n (%)	16 (100,0)
Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)	
N	16
<10 n (%)	5 (31,3)
10-30 n (%)	4 (25,0)
>30 n (%)	7 (43,8)
Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie)	
N	3
<10 n (%)	0
10-30 n (%)	2 (12,5)
>30 n (%)	1 (6,3)
Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Aspirat)	
N	15

Charakteristika	**D-Pd**
<10 n (%)	6 (37,5)
10-30 n (%)	2 (12,5)
>30 n (%)	7 (43,8)
Jegliche zytogenetische Anomalitäten	
N	9
Standardrisiko n (%)	6 (37,5)
Hochrisiko n (%)	3 (18,8)
del17p anomal n (%)	1 (6,3)
t(4;14) anomal n (%)	2 (12,5)
t(14;16) anomal n (%)	1 (6,3)
Nierenfunktion zu Baseline (Kreatinin Clearance)	
N	16
<=60 ml/min	2 (12,5)
>60 ml/min	14 (87,5)
N	16
Vorherige systemische Therapie n (%)	16 (100,0)
Vorherige ASZT n (%)	6 (37,5)
Vorherige Radiotherapie n (%)	4 (25,0)
Vorherige krankheitsbezogene Operation n (%)	1 (6,3)
Anzahl vorheriger Therapien	
N	16
1 n (%)	16 (100,0)
2-3 n (%)	0
>=4 n (%)	0
Therapien Anzahl MW (SD)	1,0 (0,0)
Therapien Anzahl Median	1
Therapien Anzahl Spannweite	(1; 1)
Vorherige PI n (%)	16 (100,0)
Bortezomib n (%)	15 (93,8)
Carfilzomib n (%)	1 (6,3)
Ixazomib n (%)	0
Vorherige IMiD n (%)	16 (100,0)
Lenalidomid n (%)	16 (100,0)
Thalidomid n (%)	2 (12,5)
Vorherige Kortikosteroide n (%)	16 (100,0)
Dexamethason n (%)	16 (100,0)
Prednison n (%)	2 (12,5)

Charakteristika	D-Pd
Vorherige Therapien mit	
N	16
alkylierenden Wirkstoffe n (%)	12 (75,0)
Anthrazyklinen n (%)	3 (18,8)
PI + IMiD n (%)	16 (100,0)
PI + IMiD + alkylierenden Wirkstoffe n (%)	12 (75,0)
Bortezomib + Lenalidomid n (%)	15 (93,8)
Elotuzumab n (%)	0
Panobinostat n (%)	0
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib n (%)	0
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib + Thalidomid n (%)	0

a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter "Andere" aufgeführt.

b: Umfasst Patienten mit messbarer Erkrankung in Serum und Urin.

c: Umfasst Patienten mit IgD, IgM, IgE und biklonalen Antikörpern.

d: Hochrisiko ist definiert als del17p, t(14;16) oder t(4;14) positiv

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; cm: Zentimeter; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: Immunmodulator; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; m2 : Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe; PI: Proteasom-Inhibitor; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: (67).

Tabelle 4-144: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014

Charakteristika	D-Pd
Demographische Charakteristika	
Alter	
N	112
Median	66,5
Spannweite	(39; 83)
<65 Jahre n (%)	50 (44,6)
>65 Jahre n (%)	62 (55,4)
Geschlecht	
N	112
Männlich n (%)	76 (67,9)
Weiblich n (%)	36 (32,1)
ECOG-PS zu Baseline	
N	112

0 n (%)	44 (39,3)
1 n (%)	67 (59,8)
2 n (%)	1 (0,9)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Überarbeitetes ISS-Stadium	
N	112
I n (%)	30 (26,8)
II n (%)	53 (47,3)
III n (%)	8 (7,1)
Unbekannt n (%)	21 (18,8)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung	
N	112
Median Jahre	3,4
Spannweite Jahre	(0,5; 11,6)
Anzahl vorheriger Therapien	
N	112
1 n (%)	70 (62,5)
2 n (%)	42 (37,5)
Therapien Anzahl Median	1
Therapien Anzahl Spannweite	(1; 2)
Vorherige Therapien n (%)	112 (100,0)
PI n (%)	89 (79,5)
Bortezomib n (%)	87 (77,7)
Carfilzomib n (%)	11 (9,8)
Ixazomib n (%)	4 (3,6)
alkylierenden Wirkstoffe n (%)	89 (79,5)
Stammzelltransplantation n (%)	78 (69,6)
Andere Wirkstoffe n (%)	8 (7,1)
Refraktär zu vorangegangener LEN-haltigem Therapieregime n (%)	84 (75)
Dauer Median	23,9
Spannweite	(0,4; 116,8)
Vorangegangene LEN Dosis	
25mg n (%)	35 (31,3)
20mg n (%)	4 (3,6)
15mg n (%)	18 (16,1)
10mg n (%)	54 (48,2)
Keine Angabe	1 (0,9)

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); LEN: Lenalidomid mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe; PI: Proteasom-Inhibitor.

Quelle: (9).

4.3.2.3.2.1 Studiendesign

APOLLO

Die Studie APOLLO ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid und Dexamethason verglichen wird. Der Vergleich erfolgt in der Studie APOLLO in einer Population von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor.

Die Randomisierungssequenz wird unter Verwendung eines IWRS mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dieses Vorgehen stellt eine adäquate Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung sicher. Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1 Verhältnis stratifiziert nach der Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2-3 vs. >=4) und dem ISS-Stadium (I vs. II vs. III).

MM-014

Die Studie MM-014 ist eine nicht-randomisierte, multinationale, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason untersucht wird. Die Untersuchung erfolgt in der Studie MM-014 in einer Population von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom, die eine oder zwei vorherige Therapien erhalten haben. Die vorangegangene Therapie muss ein Lenalidomid-haltiges Regime mit mindestens 2 aufeinander folgenden Zyklen gewesen sein. Während oder nach der vorangegangenen Therapie muss eine dokumentierte Krankheitsprogression stattgefunden haben.

Die Studie umfasst drei Kohorten die konsekutiv rekrutiert werden. Der Einschluss in Kohorte B beginnt, nachdem die Rekrutierung für die Kohorte A abgeschlossen ist. Kohorte C umfasst ausschließlich japanische Patienten. Der Einschluss in diese Kohorte beginnt, nachdem die Rekrutierung für die Kohorten A und B abgeschlossen ist.

4.3.2.3.2.2 Studienpopulation

APOLLO

Ursprünglich wurden insgesamt 304 Patienten in die Studie APOLLO randomisiert und mit 151 Patienten im D-Pd-Arm und 153 Patienten im Pd-Arm gleichmäßig auf die beiden Studienarme verteilt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor.

Hieraus resultiert folgende von der EMA am 21.06.2021 vergebene Zulassung:

„Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, ***die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren*** *oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“*

Die Zielpopulation des Anwendungsgebietes B (Multiples Myelom) ist gemäß Zulassungstext in zwei Teilanwendungsgebiete zu unterteilen:

- **Teilanwendungsgebiet B.1:** Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

- **Teilanwendungsgebiet B.2:** Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Der Studienkomparator Pd ist durch den G-BA für das Teilanwendungsgebiet B.1 des Anwendungsgebietes B nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Entsprechend wird für das Teilanwendungsgebiet B.1 lediglich eine nicht-vergleichende, einarmige Darstellung der relevanten Zielpopulation an Patienten mit einer vorherigen Therapie vorgenommen.

Um der Zielpopulation der relevanten Teilpopulation für das Teilanwendungsgebiet B.1 zu entsprechend muss ein Zuschnitt der Gesamtstudienpopulation der Studie APOLLO erfolgen. Ausgeschlossen werden Patienten, die mehr als eine vorherige Therapie erhalten haben. Die Anzahl vorheriger Therapien ist in der Studie APOLLO ein Stratifikationsfaktor, so dass die Randomisierung im Zuschnitt aufrechterhalten wird. Die resultierende Analysepopulation der Studie APOLLO für die relevante ITT 2L Population für das Teilanwendungsgebiet B.1 umfasst insgesamt 34 Patienten, von denen 16 Patienten in den D-Pd-Arm randomisiert wurden.

MM-014

In die Kohorte B der Studie MM-014 werden erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom, die eine oder zwei vorherige Therapien, darunter Lenalidomid, erhalten haben, eingeschlossen. Von den insgesamt 112 eingeschlossenen Patienten, haben 70 Patienten genau eine vorherige Therapie erhalten.

4.3.2.3.2.3 Intervention

APOLLO

In der Studie APOLLO erfolgt die Gabe der Intervention im **D-Pd-Arm** entsprechend der im folgenden dargestellten Verabreichung:

Daratumumab

Die Gabe von Daratumumab erfolgt ab dem 1. Amendment der Studie APOLLO in einer Dosierung von 1800 mg s.c., zuvor wurde Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Die Gabe von Daratumumab erfolgt dabei unabhängig von der Applikationsform in den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) an den Tagen 1, 8, 15 und 22. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab jeweils an Tag 1 bis zur Krankheitsprogression verabreicht.

Pomalidomid

Die Gabe von Pomalidomid erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus bis zur Krankheitsprogression.

Dexamethason

Die Gabe von Dexamethason erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern <=75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre. Während der Wochen in denen Daratumumab i.v. verabreicht wird, erfolgt die Gabe von Dexamethason mit einer halben Dosis (20 mg) vor der Infusion. Die Einnahme der verbleibenden Hälfte der Dosis (20 mg) wird am darauffolgenden Tag durch den Patienten selbst durchgeführt.

MM-014

In der Studie MM-014 erfolgt die Gabe der Intervention im **D-Pd-Arm** entsprechend der im folgenden dargestellten Verabreichung:

Daratumumab

Die Gabe von Daratumumab erfolgt in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht. Die Gabe von Daratumumab erfolgt in den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) an den Tagen 1, 8, 15 und 22. In den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15. Ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab jeweils an Tag 1 bis zur Krankheitsprogression verabreicht. Dosierungsreduktionen sind nicht vorgesehen.

Pomalidomid

Die Gabe von Pomalidomid erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus bis zur Krankheitsprogression.

Dexamethason

Die Gabe von Dexamethason erfolgt ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern <=75 Jahre oder in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei Studienteilnehmern >75 Jahre.

4.3.2.3.2.4 Vergleichstherapie

In der Studie APOLLO und in der Studie MM-014 erfolgt im Kontrollarm bzw. in Kohorte A die Gabe von Pd. Da im Folgenden lediglich eine einarmige Darstellung des D-Pd Armes der Studien APOLLO und MM-014 vorgenommen wird, ist die Darstellung der Vergleichstherapie an dieser Stelle nicht von Relevanz.

4.3.2.3.2.5 Dauer der Studie

APOLLO

Die Studiendauer der Studie APOLLO umfasst eine Screening-Phase, eine ereignisgesteuerte Behandlungsphase sowie eine Post-Behandlungs-Follow-Up-Phase und ein Follow-Up des Gesamtüberlebens.

Das Screening der Patienten erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. Die Behandlungsdauer erstreckt sich für den Behandlungs- und Kontrollarm in Form von 28-Tage-Zyklen von Zyklus 1 Tag 1, bis zum Therapieabbruch aufgrund einer dokumentierten Krankheitsprogression, einer unannehmbaren Toxizität, dem Tod oder eines Studienabbruchs aus anderen Gründen.

Die Follow-Up-Phase umfasst die Beobachtung aller Patienten, die einen Therapieabbruch aus anderen Gründen als einer dokumentieren Krankheitsprogression, dem Tod, Lost-to-follow-up oder einem Entzug ihrer Einverständniserklärung aufweisen. Für diese Patienten wird weiterhin alle vier Wochen eine Beurteilung des Ansprechens vorgenommen. Beginnt ein Patient eine neue Myelomtherapie bereits vor Dokumentation einer Krankheitsprogression, so werden die Untersuchungen des Tumors bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Zusätzlich erfolgt eine Dokumentation der, nach der letzten Dosis der Studienmedikation neu initiierten, antineoplastischen Therapien im eCRF bis zum Tod, dem Entzug der Einverständniserklärung oder einem Lost-to-follow-up des Patienten. Das Gesamtüberleben sowie die Initiierung einer nachfolgenden Myelomtherapie der Patienten werden nach Krankheitsprogression grundsätzlich mindestens alle 12 Wochen überprüft.

Die geplante Studiendauer erstreckt sich bis zum Ende des Langzeit-Follow-Up des Gesamtüberlebens der Patienten. Zusammen mit der Datenerhebung wird das Langzeit-Follow-Up des Gesamtüberleben fortgeführt, bis insgesamt 166 Tode beobachtet wurden oder bis 5 Jahre nachdem der letzte Patient in die Studie randomisiert wurde. Die Aufsetzung der Studie erfolgte mit der Intention eine 70 % Power zu erhalten, um mit einem Log-Rank-Test (einseitig, α=0,025) eine Risikoreduktion von 34 % für das Gesamtüberleben der Patienten unter der Behandlung mit D-Pd nachzuweisen (HR: 0,66; D-Pd vs. Pd). Patienten, die weiterhin von der

Studienmedikation profitieren, können diese bis zum Studienende oder der kommerziellen Verfügbarkeit über das Ende der Datenerhebung hinaus erhalten.

MM-014

Die Behandlungsdauer erstreckt sich in 28-Tage-Zyklen von Zyklus 1 Tag 1, bis zum Therapieabbruch aufgrund einer dokumentierten Krankheitsprogression, einer unannehmbaren Toxizität, dem Tod oder eines Studienabbruchs aus anderen Gründen. Patienten werden bis zu 7 Jahre nachbeobachtet.

4.3.2.3.2.6 Analysezeitraum

APOLLO

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie APOLLO beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum bis zum Daten-Cutoff am 21.07.2020 (1. Datenschnitt). Die Datenbank wurde am 28.07.2020 geschlossen. Der 1. Datenschnitt stellt die im Protokoll präspezifizierte primäre Analyse für die Studie APOLLO dar, die nach Eintritt von insgesamt 188 PFS-Ereignissen geplant und bei Eintritt von 190 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde (65, 76). Der 2. Datenschnitt zum 15.11.2020 stellt einen von der FDA geforderten 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt dar (70).

MM-014

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie MM-014 beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum bis zum Daten-Cutoff am 08.02.2019 (1. Datenschnitt). Der Datenschnitt umfasst 112 Patienten, die von September 2016 bis Dezember 2017 eingeschlossen wurden.

4.3.2.3.2.7 Endpunkte

APOLLO

In der Studie APOLLO erfolgt die Erhebung der im Folgenden dargestellten Endpunkte:

Primärer Endpunkt

- PFS

Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Ansprechrate
- Ansprechen >= VGPR
- Ansprechen >= CR
- Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Dauer des Ansprechens

- MRD-Negativitätsrate
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- PFS2
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand
- EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen und Funktionsskalen
- EQ-5D-5L
- Immunmodulatorische Effekte von Daratumumab auf T-Zellen
- Pharmakokinetische Konzentrationen (Daratumumab i.v. und Daratumumab s.c.)
- Daratumumab und rHUPH20 Immunogenität in Patienten die Daratumumab s.c. erhalten haben

MM-014

In der Studie APOLLO erfolgt die Erhebung der im Folgenden dargestellten Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- ORR

Sekundäre Endpunkte:

- PFS
- OS
- Sicherheit, inklusive UE und SPM
- Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR)
- Duration of response (DoR)
- TTP

Explorative Endpunkte

- Molekulare-, Immun- und Zelluläre Markeranalysen zur potenziellen Prognose von Ansprechen, bzw. Nicht-Ansprechen
- Biomarker-Analysen
- HRQoL

4.3.2.3.2.8 Patientencharakteristika

APOLLO

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika weisen zum Studienbeginn in der ITT 2L Population der Studie APOLLO für Patienten mit Multiplem Myelom typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-144).

MM-014

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika weisen zum Studienbeginn in der ITT Population der Studie MM-014 für Patienten mit Multiplem Myelom typische Merkmale auf. Die ITT Population beinhaltet alle eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht.

4.3.2.3.2.9 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

APOLLO

Die Studie APOLLO wird in 48 Zentren in 12 europäischen Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (5), Frankreich (6), Griechenland (5), Italien (6), Niederlande (3), Polen (1), Serbien (1), Spanien (7), Tschechien (2) und der Türkei (7). Ungefähr 90 % der eingeschlossenen Patienten sind weißer Abstammung. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden.

Die Studienpopulation der Studie APOLLO umfasst grundsätzlich Patienten ab der zweiten Therapielinie. Die Vortherapien der eingeschlossenen Patienten entsprechen sowohl bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation als auch bei Betrachtung der ITT 2L Population, regelhaft den in der deutschen Versorgungsrealität zu beobachtenden Therapiepfaden.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie APOLLO unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

MM-014

Die Studie MM-014 wird in 49 Zentren in 4 Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in USA (33), Kanada (8), Japan (7), Puerto Rico (1). Für die Kohorte B wurden die Zentren in Japan ausgeschlossen.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie MM-014 unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.10 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Unterlagen 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 4-145: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Unterlagen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
APOLLO	ja	ja	nein	Nein	ja	ja	niedrig
MM-014	nein	nein	nein	Nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

APOLLO

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wird mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie APOLLO nicht verblindet. Zum Start der Studie APOLLO erfolgte die Gabe von Daratumumab intravenös, nach der Implementierung von Protokoll-Amendment 1 am 13.10.2017 erfolgte die weitere Gabe von Daratumumab subkutan. Für Studienteilnehmer, die Daratumumab bereits i.v. erhalten hatten, war ein Wechsel auf die s.c. Applikationsform ab dem dritten Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus möglich. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oder Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign für beide Applikationsformen von Daratumumab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Insbesondere bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvertretbaren Risiko aussetzen.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie APOLLO für die Auswertungen ein, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet (20, 77, 78).

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie APOLLO auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern für die Studie APOLLO keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie APOLLO 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 APOLLO ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie APOLLO ist damit geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

MM-014

Bei der Studie MM-014 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, multinationale, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-Studie. Die Studienkohorten werden konsekutiv rekrutiert. Eine verdeckte Gruppenzuteilung ist nicht gewährleistet.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie MM-014 nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für vergleichende Analysen auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich der verfügbaren Unterlagen und den Angaben in den Studienregistern für die Studie MM-014 keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie MM-014 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial der Studie MM-014 als hoch anzusehen. Die Studie MM-014 ist damit geeignet, Ergebnisse mit niedriger Ergebnissicherheit zu liefern.

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 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität									HRQoL			Verträglichkeit					
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Ansprechrate	Zeit bis zum ersten Ansprechen	Dauer des Ansprechens	MRD-Negativitätsrate	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	Jegliche UE	UE CTCAE ≥3	UE CTCAE 3/4	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Substanz)	UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Substanzen)
APOLLO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
MM-014	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30/MY20; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – 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 4-147: Operationalisierung von Mortalität - *Gesamtüberleben* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Studienteilnehmer, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen, wird, sofern die Information über den Tod in der klinischen Datenbank aufgezeichnet wird, der berichtete Todeszeitpunkt nach dem Widerruf als OS Event gewertet. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben oder ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen und für die keine Informationen zum Tod vorliegen, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse sowie die Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
MM-014	Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch leben oder für die keine Informationen zum Überlebensstatus vorliegen, 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 den letzten Zeitpunkt bestimmt, für den ein Ansprechen bzw. eine Krankheitsprogression berichtet ist. *Analysepopulation* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT Population *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Todesereignisse sowie der Anteil der noch lebenden Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Datenschnitt: 08.02.2019
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten
1. Datenschnitt (21.07.2020)			
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)	81,3% [52,5%; 93,5%]

a: Analyse-Population: ITT 2L Population.

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %). Die Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten beträgt 81,3 %.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Anteil noch lebender Patienten [b]
Datenschnitt (08.02.2019)			
MM-014	D-Pd	20/112 (17,9%)	82,1%

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Anteil noch lebender Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten.

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat.

Quelle: (9).

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im D-Pd-Arm 20 Ereignisse (17,9 %). Der Anteil noch lebender Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten beträgt 82,1 %.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – 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 4-150: Operationalisierung von Morbidität – *PFS* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (20, 77, 78). Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen: • Zunahme des Serum-M-Proteins um >=25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um >=0,5 g/dl • Zunahme des 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 beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um >=25 % und absoluter Anstieg um >=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 Eine klinische Verschlechterung wird nicht als Progression gewertet. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und deren Erkrankung nach der Erstuntersuchung nicht erneut beurteilt wurde, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, wenn sie nicht verstorben sind. Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert: Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Tod (sofern die Information über den Tod nach Rücknahme der Einverständniserklärung zur Verfügung steht) zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population.

	Auswertungen Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
MM-014	Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des Studieneinschlusses und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt durch den Studienarzt anhand der modifizierten IMWG-Kriterien. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT Population. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Datenschnitt: 08.02.2019
Abkürzungen: dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; ITT: Intention to treat; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol; PFS: Progressionsfreies Überleben	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
a: Analyse-Population: ITT 2L Population Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population. Quelle: (67).		

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
Datenschnitt (08.02.2019)		
MM-014	D-Pd	33/112 (29,5%)
a: Analyse-Population: ITT Population Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population. Quelle: (9).		

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben im Behandlungsarm 33 Ereignisse (29,3 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.3 Morbidität – Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1.3.1 Morbidität – Ansprechrate – 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 4-153: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Gesamtansprechrate ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den IMWG-Kriterien ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrate: ORR=>PR=sCR+CR+VGPR+PR). Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines validierten und auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Die IMWG-Kriterien werden dabei auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt: • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) o negative Immunfixation im Serum oder im Urin und o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und o < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und o normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und o Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) o negative Immunfixation im Serum oder im Urin und o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und o < 5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) o M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder o Reduktion des M-Proteins um >= 90 % im Serum und auf < 100 mg/24 Stunden im Urin o 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 o Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen >= 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) • PR (partielles Ansprechen) o Reduktion des M-Proteins um >=50% im Serum und um >= 90 % im 24-Stunden-Urin oder auf < 200 mg/24 Stunden im Urin erforderlich o falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschiedes zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um > 50 % erforderlich o falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark >= 50 % erforderlich Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (>=VGPR=sCR+CR+VGPR) • ein komplettes Ansprechen oder besser (>=CR=sCR+CR) erreicht haben.

	Analysepopulationen Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
MM-014	Die Gesamtansprechrate ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrate: ORR=>PR=sCR+CR+VGPR+PR). Die Bestimmung des Stauts des Ansprechens erfolgt durch den Studienarzt anhand der modifizierten IMWG-Kriterien. Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (>=VGPR=sCR+CR+VGPR) • ein komplettes Ansprechen oder besser (>=CR=sCR+CR) erreicht haben. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT Population sowie in der Subgruppe der Patienten, die eine vorherige Therapie erhalten haben. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Datenschnitt: 08.02.2019
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); ITT: Intention to treat; IMWG: International Myeloma Working Group; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

Bewerten Sie 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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
ORR (>=PR)		
APOLLO	D-Pd	15/16 (93,8%)
ORR (>=VGPR)		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
ORR (>=CR)		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)
a: Analyse-Population: ITT 2L Population. Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population. Quelle: (67).		

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=PR)* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (93,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=VGPR)* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=CR)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (31,3 %).

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
Datenschnitt (08.02.2019)		
ORR (>=PR)		
MM-014	D-Pd	87/112 (77,7%)
MM-014 (Subgruppe 2L)	D-Pd	55/70 (78,6%)
ORR (>=VGPR)		
MM-014	D-Pd	57/112 (50,9%)
ORR (>=CR)		
MM-014	D-Pd	27/112 (24,1%)

a: Analyse-Population: ITT Population.

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (9).

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=PR)* in der ITT Population im Behandlungsarm 87 Ereignisse (77,7 %).

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=PR)* in der Subgruppe 2L der ITT Population im Behandlungsarm 55 Ereignisse (78,6 %).

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=VGPR)* in der ITT Population im Behandlungsarm 57 Ereignisse (50,9 %).

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (>=CR)* in der ITT Population im Behandlungsarm 27 Ereignisse (24,1 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.3.2 Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – 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 4-156: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, bei der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels validierten und auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. Eine zusätzliche Auswertung erfolgt für die ITT 2L Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; PR: Partial Response	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum ersten Ansprechen* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Analyse-Population: ITT 2L Population		
APOLLO	D-Pd	15/16 (93,8%)
Analyse-Population: ITT 2L Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR		
APOLLO	D-Pd	15/15 (100,0%)
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population. Quelle: (67).		

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen in der ITT 2L Population im Behandlungsarm 15 Ereignisse (93,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen in der ITT 2L Population mit bewertbarem Ansprechen >= PR im Behandlungsarm 15 Ereignisse (100 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.3.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – 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 4-158: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt. 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 (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. *Zensierungen* Die Zensierung für Responder ohne Krankheitsprogression wird analog zum Vorgehen der Zensierung unter dem Endpunkt PFS durchgeführt. Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert: Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Tod (sofern die Information über den Tod nach Rücknahme der Einverständniserklärung zur Verfügung steht) zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-Follow-Up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population für die Patientenpopulation mit bewertbarem Ansprechen >=PR. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partial Response	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Analyse-Population: ITT 2L Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR		
APOLLO	D-Pd	7/15 (46,7%)
Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: Partiale Response Quelle: (67).		

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens in der ITT 2L Population mit bewertbarem Ansprechen >= PR im Behandlungsarm 7 Ereignisse (46,7 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.4 Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – 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 4-160: Operationalisierung von Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem Datum der Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwerte werden 10^{-4}, 10^{-5} und 10^{-6} Zellen festgelegt. Als MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv, uneindeutig oder fehlend waren (aufgrund von Kalibrierungsfehlern oder fehlenden Werten). *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Morbidität – Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Schwellenwert 10^{-4}		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwellenwert 10^{-5}		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwellenwert 10^{-6}		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population.

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Morbidität – MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-4}* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Morbidität – MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Morbidität – MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.5 Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – 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 4-162: Operationalisierung von Morbidität - *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („lost to Follow-up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Es wird die Anzahl der Ereignisse dargestellt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: ITT: Intention to treat	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.7 Morbidität – EQ-5D VAS – 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 4-164: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. *EQ-5D VAS:* Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen. Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression Die Rücklaufquote wird zu jedem Erhebungszeitpunkt aus der Anzahl der erhaltenen, beantworteten Fragebögen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl, die sich aus der ITT 3L+ Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ergibt, berechnet. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 7 und um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 7 Punkte und um >= MCID 10 Punkte in der EQ 5D VAS operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D VAS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention to treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Verbesserung >= MCID 7 Punkte		
APOLLO	D-Pd	13/16 (81,3%)
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	13/16 (81,3%)
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung MCID >= 7 Punkte* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (81,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung MCID >= 7 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung MCID >= 10 Punkte* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (81,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung MCID >= 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verbesserung Schwellenwert >= 15 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Verschlechterung Schwellenwert >= 15 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (50,0 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-166: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	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. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen o Schmerz (2 Fragen) o Fatigue (3 Fragen) o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen o Dyspnoe o Appetitlosigkeit o Insomnie o Obstipation o Diarrhoe o finanzielle Schwierigkeiten Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Funktionsskalen:

- Physische Funktion (5 Fragen)
- Rollenfunktion (2 Fragen)
- Emotionale Funktion (4 Fragen)
- Kognitive Funktion (2 Fragen)
- Soziale Funktion (2 Fragen)

Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

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).

Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.

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 die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:

- an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit)
- zum Ende der Studienbehandlung
- alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression

Analysepopulationen

Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT 2L Population.

Auswertungen

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.

Datenschnitte

Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:

1. Datenschnitt: 21.07.2020

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	2/16 (12,5%)
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Diarrhoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	3/16 (18,8%)

Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	2/16 (12,5%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (31,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (12,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (18,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (12,5 %).

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Diarrhoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (31,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe >= Verschlechterung MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 7 (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 5 (31,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 10 (62,5 %).

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	2/16 (12,5%)
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)
Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	2/16 (12,5%)
Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Diarrhoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	3/16 (18,8%)
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	2/16 (12,5%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (12,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (31,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (12,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (18,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (12,5 %).

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)
Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)
Dyspnoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)
Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Diarrhoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (31,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe >= Verschlechterung Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (31,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.9 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – 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 4-171: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Instrument EORTC QLQ-MY20ist ein speziell für Patienten mit MM entwickeltes PRO Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Bewertung der HRQoL verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung), 1 Funktionsskala (Zukunftsperspektive) und eine Single-Item Funktionsskala zum Körperbild abgeleitet werden. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Die Einzelfragen werden anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet, die von "überhaupt nicht" bis "sehr viel" reicht. Die Ergebnisse der Skalen und Items werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl steht für ein höheres (schlechteres) Symptomniveau, höhere (bessere) Funktionsfähigkeit und ein besseres Körperbild. *EORTC QLQ-MY20Symptomskalen:* 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 EORTC QLQ-MY20durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression Die Rücklaufquote wird zu jedem Erhebungszeitpunkt aus der Anzahl der erhaltenen, beantworteten Fragebögen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl, die sich aus der ITT 3L+ Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ergibt, berechnet. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITT: Intention to treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Krankheitssymptome Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	6/16 (37,5%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (37,5 %).

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Krankheitssymptome Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Krankheitssymptome Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	6/16 (37,5%)
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	5/16 (31,3%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (37,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (31,3 %).

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Krankheitssymptome Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – 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 4-176: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	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. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen o Schmerz (2 Fragen) o Fatigue (3 Fragen) o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen o Dyspnoe o Appetitlosigkeit o Insomnie o Obstipation o Diarrhoe o finanzielle Schwierigkeiten Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie *Morbidität* zugeordnet. Funktionsskalen: • Physische Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zugeordnet. 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). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau. *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 die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem Allgemeinen Gesundheitszustand operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem Allgemeinen Gesundheitszustand um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	6/16 (37,5%)
Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)
Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)
Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (37,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	10/16 (62,5%)
Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	11/16 (68,8%)
Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (62,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (68,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – 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 4-181: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Das Instrument EORTC QLQ-MY20ist ein speziell für Patienten mit MM entwickeltes PRO Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Bewertung der HRQoL verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung), 1 Funktionsskala (Zukunftsperspektive) und eine Single-Item Funktionsskala zum Körperbild abgeleitet werden. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Die Einzelfragen werden anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet, die von "überhaupt nicht" bis "sehr viel" reicht. Die Ergebnisse der Skalen und Items werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (45) jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl steht für ein höheres (schlechteres) Symptomniveau, höhere (bessere) Funktionsfähigkeit und ein besseres Körperbild. *EORTC QLQ-MY20Symptomskalen:* 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 EORTC QLQ-MY20durch den Studienteilnehmer sind: • an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (vor der Behandlung oder einer anderen Beurteilung und beim End-of-treatment visit) • zum Ende der Studienbehandlung • alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Verlust, oder Rücknahme der Einwilligung) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression Die Rücklaufquote wird zu jedem Erhebungszeitpunkt aus der Anzahl der erhaltenen, beantworteten Fragebögen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl, die sich aus der ITT 3L+ Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ergibt, berechnet. *Analysepopulationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT 2L Population. *Auswertungen* Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein

	Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um >= MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen operationalisiert. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung in den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: >= Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020
Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITT: Intention to treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Körperliche Selbstwahrnehmung der Therapie Verbesserung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
a: Analyse-Population: ITT 2L Population Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population. Quelle: (67).		

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	6/16 (37,5%)
Körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (37,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	7/16 (43,8%)
Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte		
APOLLO	D-Pd	8/16 (50,0%)

a: Analyse-Population: ITT 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (43,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (50,0 %).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.12 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse– 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 4-186: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
APOLLO	Alle Unerwünschten Ereignisse (UE), ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Antimyelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert. Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA nach SOC und PT.

Sofern nicht anders angegeben, wird ein Studienteilnehmer auf jeder Ebene (SOC und/oder PT) bei der Angabe der Inzidenz unerwünschter Ereignisse einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse erfasst wurden.

Für die Zusammenfassung neu auftretender Ereignisse wird für den jeweiligen Studienteilnehmer die Berichterstattung der Ereignisse zu denselben PT durch das Anfangs- und Enddatum verknüpft. Wenn auf ein Ereignis ein weiteres Ereignis desselben PT folgt, dessen Anfangsdatum (oder Datum/Uhrzeit) gleich oder 1 Tag (oder 1 Minute, falls zutreffend) nach dem Enddatum (oder Datum/ Uhrzeit) der vorgehenden Berichterstattung liegt und die Merkmale des unerwünschten Ereignisses (z.B. Toxizitätsgrad, Schweregrad, ergriffene Maßnahme) zwischen diesen beiden unterschiedlich sind, werden diese beiden Berichterstattungen miteinander verknüpft und als 1 Ereignis gezählt.

Die unerwünschten Ereignisse werden als TEAE dargestellt. Diese sind definiert als

- jedes nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignis, oder
- jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) medikamentenbezogen ist, oder
- ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird

Die Darstellung der UE erfolgt als Gesamtrate für:

- Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch des gesamten Therapieregimes)
- UE, die zum Therapieabbruch führen (>= eine Therapiekomponente)

Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:

- Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch >=1 Therapiekomponente) ohne Schwellenwert
- UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert

Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank übersetzt.

Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse:

Für die Studie APOLLO sind gemäß Statistischem Analyseplan insgesamt vier Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zur statischen Analyse präspezifiziert (66). Diese Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen:

- Infusionsreaktionen (UE die im CRF als mit Daratumumab assoziierte Infusionsreaktionen gekennzeichnet wurden)
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (UE die im CRF als mit Daratumumab s.c. assoziierte Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden)

	• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Sekundärmalignome (UE die im CRF als Sekundärmalignome berichtet wurden; ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens). Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse werden für das gegenständliche Nutzenbewertungsdossier ergänzend die Analysen zu den nicht präspezifizierten Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt, die als PT-Aggregation oder SMQ definiert sind und dem „Programming Specification"-Dokument zu entnehmen sind (64). Diese umfassen: • Zytopenie (PT-Aggregation) • Pneumonie (PT-Aggregation) • Blutungen (SMQ) • Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation) • Virale Infektionen (PT-Aggregation). Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen PT-Aggregationen. Die entsprechenden Angaben aller aggregierten PT befinden sich in Anhang 4-I. Die Darstellung erfolgt jeweils für: • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) • UE, die zum Therapieabbruch führen (>= eine Therapiekomponente) Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 21.07.2020 (ergänzende Darstellung) 2. Datenschnitt: 15.11.2020 (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt)
MM-014	Es werden TEAE dargestellt. Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA nach SOC und PT. Die Darstellung der UE erfolgt als Gesamtrate für: • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) Zudem erfolgt 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: • Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) mit einer Häufigkeit von ≥3 %
Abkürzungen: CRF: Erhebungsbogen (Case Report Form); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRAQueries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events); UE: Unerwünschte Ereignisse.	

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.

Da keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden, entfällt die Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

4.3.2.3.3.1.11.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Verträglichkeit- *Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	15/16 (93,8%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	14/16 (87,5%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	6/16 (37,5%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	15/16 (93,8%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	14/16 (87,5%)
Schwerwiegende UE		

APOLLO	D-Pd	6/16 (37,5%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population.

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (93,8 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (87,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* Behandlungsarm 6 Ereignisse (37,5 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (93,8 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (87,5 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* Behandlungsarm 6 Ereignisse (37,5 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Verträglichkeit- *Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
Datenschnitt (08.02.2019)		
Jegliche UE		
MM-014	D-Pd	111/112 (99,1%)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)		
MM-014	D-Pd	104/112 (92,9%)
a: Analyse-Population: Safety Population Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (67).		

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 111 Ereignisse (99,1%).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (92,9%).

4.3.2.3.3.1.11.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und der jeweiligen PT– weitere Untersuchungen

Jegliche UE

Die Listung der SOC und PT für Jegliche UE erfolgt deskriptiv und ausschließlich tabellarisch in Tabelle 4-189.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO

Jegliche UE APOLLO	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	15/16 (93,8%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	D-Pd	14/16 (87,5%)

Neutropenie	D-Pd	12/16 (75,0%)
Leukopenie	D-Pd	7/16 (43,8%)
Anämie	D-Pd	6/16 (37,5%)
Thrombozytopenie	D-Pd	5/16 (31,3%)
Lymphopenie	D-Pd	2/16 (12,5%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	D-Pd	11/16 (68,8%)
Fieber	D-Pd	6/16 (37,5%)
Asthenie	D-Pd	4/16 (25,0%)
Ermüdung	D-Pd	4/16 (25,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	9/16 (56,3%)
Infektion der unteren Atemwege	D-Pd	3/16 (18,8%)
Infektion der oberen Atemwege	D-Pd	3/16 (18,8%)
Bronchitis	D-Pd	2/16 (12,5%)
Grippe	D-Pd	2/16 (12,5%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	7/16 (43,8%)
Rückenschmerzen	D-Pd	2/16 (12,5%)
Muskuläre Schwäche	D-Pd	2/16 (12,5%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	D-Pd	7/16 (43,8%)
Periphere sensorische Neuropathie	D-Pd	3/16 (18,8%)

Kopfschmerzen	D-Pd	2/16 (12,5%)
Tremor	D-Pd	2/16 (12,5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	D-Pd	6/16 (37,5%)
Diarrhoe	D-Pd	3/16 (18,8%)
Dyspepsie	D-Pd	3/16 (18,8%)
Bauch aufgetrieben	D-Pd	2/16 (12,5%)
Übelkeit	D-Pd	2/16 (12,5%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	D-Pd	5/16 (31,3%)
Hyperglykämie	D-Pd	4/16 (25,0%)
Hypokaliämie	D-Pd	4/16 (25,0%)
Hypophosphatämie	D-Pd	4/16 (25,0%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Husten	D-Pd	2/16 (12,5%)
Dyspnoe	D-Pd	2/16 (12,5%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Erkrankungen des Auges		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Hepatische und hepatobiliäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)

2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	15/16 (93,8%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	D-Pd	14/16 (87,5%)
Neutropenie	D-Pd	12/16 (75,0%)
Leukopenie	D-Pd	7/16 (43,8%)
Anämie	D-Pd	6/16 (37,5%)
Thrombozytopenie	D-Pd	5/16 (31,3%)
Lymphopenie	D-Pd	2/16 (12,5%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	D-Pd	11/16 (68,8%)
Fieber	D-Pd	6/16 (37,5%)
Ermüdung	D-Pd	5/16 (31,3%)
Asthenie	D-Pd	4/16 (25,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	9/16 (56,3%)
Infektion der unteren Atemwege	D-Pd	3/16 (18,8%)
Infektion der oberen Atemwege	D-Pd	3/16 (18,8%)
Bronchitis	D-Pd	2/16 (12,5%)
COVID-19	D-Pd	2/16 (12,5%)
Grippe	D-Pd	2/16 (12,5%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	7/16 (43,8%)
Rückenschmerzen	D-Pd	2/16 (12,5%)

Muskuläre Schwäche	D-Pd	2/16 (12,5%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	D-Pd	7/16 (43,8%)
Periphere sensorische Neuropathie	D-Pd	3/16 (18,8%)
Kopfschmerzen	D-Pd	2/16 (12,5%)
Tremor	D-Pd	2/16 (12,5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	D-Pd	6/16 (37,5%)
Diarrhoe	D-Pd	4/16 (25,0%)
Dyspepsie	D-Pd	3/16 (18,8%)
Bauch aufgetrieben	D-Pd	2/16 (12,5%)
Übelkeit	D-Pd	2/16 (12,5%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	D-Pd	5/16 (31,3%)
Hypokalzämie	D-Pd	4/16 (25,0%)
Hypokaliämie	D-Pd	2/16 (25,0%)
Hypophosphatämie	D-Pd	2/16 (25,0%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Husten	D-Pd	2/16 (12,5%)
Dyspnoe	D-Pd	2/16 (12,5%)
Herzerkrankungen		

Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Erkrankungen des Auges		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Hepatische und hepatobiliäre Erkrankungen		
SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
a: Analyse-Population: Safety 2L Population Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (67).		

Schwere UE (CTCAE Grad >=3)/(CTCAE Grad 3/4)

Die Listung der SOC und PT für Schwere UE erfolgt deskriptiv und ausschließlich tabellarisch in Tabelle 4-190 und Tabelle 4-191.

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3),* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO

Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) APOLLO	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	14/16 (87,5%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	D-Pd	13/16 (81,3%)
Neutropenie	D-Pd	12/16 (75,0%)
Leukopenie	D-Pd	5/16 (31,3%)
Anämie	D-Pd	3/16 (18,8%)
Thrombozytopenie	D-Pd	2/16 (12,5%)
Lymphopenie	D-Pd	1/16 (6,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		

Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Asthenie	D-Pd	3/16 (18,8%)
Ermüdung	D-Pd	1/16 (6,3%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Infektion der unteren Atemwege	D-Pd	2/16 (12,5%)
COVID-19	D-Pd	1/16 (6,3%)
Divertikulitis	D-Pd	1/16 (6,3%)
Herpes Zoster	D-Pd	1/16 (6,3%)
Grippe	D-Pd	1/16 (6,3%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Akuter Myokardinfarkt	D-Pd	1/16 (6,3%)
Vorhofflimmern	D-Pd	1/16 (6,3%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Diarrhoe	D-Pd	2/16 (12,5%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Hyperglykämie	D-Pd	1/16 (6,3%)
Hypokaliämie	D-Pd	1/16 (6,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Dyspnoe	D-Pd	1/16 (6,3%)

Respiratorische Insuffizienz	D-Pd	1/16 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Synkope	D-Pd	1/16 (6,3%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Depression	D-Pd	1/16 (6,3%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	14/16 (87,5%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	D-Pd	13/16 (81,3%)
Neutropenie	D-Pd	12/16 (75,0%)
Leukopenie	D-Pd	5/16 (31,3%)
Anämie	D-Pd	4/16 (25,0%)
Thrombozytopenie	D-Pd	3/16 (18,8%)
Lymphopenie	D-Pd	1/16 (6,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Asthenie	D-Pd	3/16 (18,8%)
Ermüdung	D-Pd	2/16 (12,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		

Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Infektion der unteren Atemwege	D-Pd	2/16 (12,5%)
COVID-19	D-Pd	2/16 (12,5%)
Divertikulitis	D-Pd	1/16 (6,3%)
Herpes Zoster	D-Pd	1/16 (6,3%)
Grippe	D-Pd	1/16 (6,3%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Akuter Myokardinfarkt	D-Pd	1/16 (6,3%)
Vorhofflimmern	D-Pd	1/16 (6,3%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Diarrhoe	D-Pd	2/16 (12,5%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Hyperglykämie	D-Pd	1/16 (6,3%)
Hypokaliämie	D-Pd	1/16 (6,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	D-Pd	2/16 (12,5%)
Dyspnoe	D-Pd	1/16 (6,3%)
Respiratorische Insuffizienz	D-Pd	1/16 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)

Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Synkope	D-Pd	1/16 (6,3%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Depression	D-Pd	1/16 (6,3%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4),* die bei mindestens 3 % der Patienten aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MM-014

Schwere UE (CTCAE Grad 3/4) MM-014	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**
Datenschnitt (08.02.2019)		
Gesamtrate	D-Pd	104/112 (92,9%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A.
Neutropenie	D-Pd	70/112 (62,5%)
Febrile Neutropenie	D-Pd	11/112 (9,8%)
Anaemie	D-Pd	20/112 (17,9%)
Thrombozytopenie	D-Pd	14/112 (12,5%)
Leukopenie	D-Pd	6/112 (5,4%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	35/112 (31,3%)
Pneumonie	D-Pd	15/112 (13,4%)

Grippe	D-Pd	5/112 (4,5%)
Sepsis	D-Pd	5/112 (4,5%)
Parainfluenzavirus-Infektion	D-Pd	4/112 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Rückenschmerzen	D-Pd	6/112 (5,4%)
Psychische Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Schlaflosigkeit	D-Pd	6/112 (5,4%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Schlaflosigkeit	D-Pd	5/112 (4,5%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Vorhofflimmern	D-Pd	5/112 (4,5%)
Erkrankung der Atemwege des Brustraumes und des Mediastinums		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Dsypnoe	D-Pd	5/112 (4,5%)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	D-Pd	4/112 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Hyperglykämie	D-Pd	5/112 (4,5%)
Hypokaliämie	D-Pd	5/112 (4,5%)
Phosphatämie	D-Pd	4/112 (3,6)
Gefäßerkrankungen		

Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Hypertonie	D-Pd	5/112 (4,5%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	D-Pd	k.A
Ermüdung	D-Pd	4/112 (3,6)
a: Analyse-Population: Safety Population Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (67).		

Schwerwiegenden UE

Die Listung der SOC und PT für Schwerwiegende UE erfolgt deskriptiv und ausschließlich tabellarisch in Tabelle 4-192.

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE,* die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO

Schwerwiegende UE APOLLO	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	6/16 (37,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Infektion der unteren Atemwege	D-Pd	2/16 (12,5%)
COVID-19	D-Pd	1/16 (6,3%)
Divertikulitis	D-Pd	1/16 (6,3%)
Grippe	D-Pd	1/16 (6,3%)
Infektion der oberen Atemwege	D-Pd	1/16 (6,3%)

Schwerwiegende UE APOLLO	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Akuter Myokardinfarkt	D-Pd	1/16 (6,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Fieber	D-Pd	1/16 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Respiratorische Insuffizienz	D-Pd	1/16 (6,3%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	6/16 (37,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	4/16 (25,0%)
Infektion der unteren Atemwege	D-Pd	2/16 (12,5%)
COVID-19	D-Pd	2/16 (12,5%)
Divertikulitis	D-Pd	1/16 (6,3%)
Grippe	D-Pd	1/16 (6,3%)
Infektion der oberen Atemwege	D-Pd	1/16 (6,3%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)

Akuter Myokardinfarkt	D-Pd	1/16 (6,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Fieber	D-Pd	1/16 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Respiratorische Insuffizienz	D-Pd	1/16 (6,3%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)

Die Listung der SOC und PT für UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) erfolgt deskriptiv und ausschließlich tabellarisch in Tabelle 4-193.

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO

UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) APOLLO	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	1/16 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	1/16

		(6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)
a: Analyse-Population: Safety 2L Population Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (67).		

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

Die Listung der SOC und PT für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) erfolgt deskriptiv und ausschließlich tabellarisch in Tabelle 4-194.

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie APOLLO

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) APOLLO	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	1/16 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Gesamtrate	D-Pd	1/16 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	D-Pd	1/16 (6,3%)
Cholangiokarzinom	D-Pd	1/16 (6,3%)
a: Analyse-Population: Safety 2L Population Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (67).		

4.3.2.3.3.1.11.3 Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Infusionsreaktionen		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
a: Analyse-Population: Safety 2L Population		

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Zytopenie (PT-Aggregation)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	13/16 (81,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	12/16 (75,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	13/16 (81,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	12/16 (75,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 13 Ereginisse (81,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation))* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (75,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 13 Ereginisse (81,3 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (75,0 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	9/16 (56,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC))* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (56,3 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen* Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist im Behandlungsarm nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Pneumonie (PT-Aggregation)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation))* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe))* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffe)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
a: Analyse-Population: Safety 2L Population		

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation))* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3%).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen (PT-Aggregation)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Virale Infektionen (PT-Aggregation)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	3/16 (18,8%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	2/16 (12,5%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	4/16 (25,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
APOLLO	D-Pd	3/16 (18,8%)
Schwerwiegende UE		
APOLLO	D-Pd	2/16 (12,5%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
APOLLO	D-Pd	0/16 (0,0%)

a: Analyse-Population: Safety 2L Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (67).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3 – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation))* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (18,8%).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* Behandlungsarm 2 Ereignisse (12,5%).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (25,0 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (18,5%).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* Behandlungsarm 2 Ereignisse (12,5%).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen (PT-Aggregation)* im Behandlungsarm keine Ereignisse.

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Verträglichkeit- *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie APOLLO

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]
1. Datenschnitt (21.07.2020)		
Sekundärmalignome		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
2. Datenschnitt (15.11.2020)		
Jegliche UE		
APOLLO	D-Pd	1/16 (6,3%)
a: Analyse-Population: Safety 2L Population Abkürzungen: D-Pd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (67).		

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

Zum 2. Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 1 Ereignis (6,3 %).

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Für die deskriptive Darstellung der für das Teilanwendungsgebiet B.1 relevanten Patientenpopulation wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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).

Tabelle 4-204: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

Studie MMY3013
Studiendokumente
Studienbericht (65)
Studienbericht 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt (70)
Janssen Zusatzanalysen (67)
Programming Specification Dokument (64)
Studienprotokoll (76)
Statistischer Analyseplan (66)
Publikationen
Dimopoulos et al. 2021 (8)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03180736 (71)
EU-CTR 2017-001618-27 (74)
ICTRP NCT03180736 (72, 73)
Studie MM-014
Studiendokumente
Studienbericht (N.A.)
Studienprotokoll (N.A.)
Statistischer Analyseplan (N.A.)
Publikationen
Siegel et al. 2020 (9)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT01946477 (79)
EU-CTR (N.A.)
ICTRP NCT01946477 (80)

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.

4.4.1.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Die Aussagekraft der vorliegenden Nachweise für das zu bewertende Teilanwendungsgebiet B.1 ist aufgrund nicht vorliegender vergleichender Evidenz in einem relevanten Maße begrenzt und erlaubt damit keine Ableitung eines Zusatznutzens.

4.4.1.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in dem zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B.2 ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie APOLLO. Bei der Studie APOLLO handelt es sich um direktvergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Evidenzstufe 1b.

Für die Studie APOLLO liegen Ergebnisse zu zwei nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitten vor. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Ergebnisse zu Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen zum 1. Datenschnitt vor und werden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergebnisse zu den Endpunkten der Nutzenkategorie Verträglichkeit liegen zudem zum 2. Datenschnitt, einem von der FDA angeforderten 4-Monats-Verträglichkeitsupdate, vor. Zur Ableitung des Zusatznutzen werden in der Nutzenkategorie Verträglichkeit die reiferen Daten des 2. Datenschnitts herangezogen.

Verzerrungspotenzial und methodische Qualität der Studie APOLLO werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Die Gesamtstudienpopulation der Studie APOLLO wurde für das vorliegende Dossier entlang des Stratifikationsfaktors „Anzahl der Vortherapien“ auf die ITT 3L+ Population zugeschnitten, um vollumfänglich der bewertungsrelevanten Population des Teilanwendungsgebietes B.2, Patienten, die bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, zu entsprechen.

Die Ergebnisse der Studie APOLLO können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden.

Insgesamt lassen sich keine Einschränkungen identifizieren, die die Aussagekraft der nutzenbewertungsrelevanten Evidenz schmälern. Die Aussagekraft der Studie APOLLO zu Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist in der Gesamtschau als hoch anzusehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Teilanwendungsgebiet B.1

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

4.4.2.2 Teilanwendungsgebiet B.2

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt sich im Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie APOLLO. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Für die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse der ITT 3L+ Population des 1. Datenschnitts, der im Statistischen Analyseplan präspezifizierten 1. Interimsanalyse, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Nutzenkategorie Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Safety 3L+ Population des 2. Datenschnitts, einem von der FDA angeforderten 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt, als reifste und belastbarste verfügbare Daten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Sofern auf Endpunkebene keine wesentlichen limitierenden Faktoren bestehen, ergibt sich unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der Studie APOLLO und des als niedrig bewerteten Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit für den Vergleich von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich, dass maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Die vorliegende Evidenz der Studie APOLLO erlaubt die Ableitung des Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für das Teilanwendungsgebiet B.2 über alle Endpunkte hinweg.

4.4.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen D-Pd und Pd. Die mediane Überlebenszeit ist in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die vorliegende Datenlage erlaubt zum Zeitpunkt der Zulassung und Dossiererstellung keine belastbare Aussage zur Veränderung des Gesamtüberlebens unter D-Pd. Belastbare Evidenz zum Gesamtüberleben kann im Rahmen späterer Datenschnitte der Studie APOLLO erwartet werden.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität

Für die bewertungsrelevante 3L+ Population des Teilanwendungsgebietes B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ können anhand der aktuell vorliegenden Evidenz keine belastbaren Aussagen zum Gesamtüberleben abgeleitet werden. Daher ist für die Nutzenkategorie Mortalität **ein Zusatznutzen nicht belegt.**

4.4.2.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression*, der *Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie* sowie dem *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30* und *QLQ-MY20 Symptomskalen* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS* und das Erreichen der *MRD-Negativität* dargestellt.

Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

In klinischen Studien zum Multiplen Myelom wird die Krankheitsprogression durch Laborparameter festgestellt. Dies allein markiert jedoch nicht immer auch ein unmittelbar spürbares Voranschreiten der Erkrankung. Die interessierende Variable im Hinblick auf Patientenrelevanz stellt die krankheits-spezifische Symptomatik dar. Mit einer vom Patienten nicht direkt spür- oder erlebbaren Krankheitsprogression können jedoch auch bestimmte myelomassoziierte, für den Patienten direkt spürbare oder weitere schwere bzw. schwerwiegende Symptome einhergehen. Ein solches symptombegleitetes Progressions-Ereignis ist somit unmittelbar patientenrelevant.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko eines Progressions-Events, welches mit einer myelomassoziierten patientenrelevanten Symptomatik einhergeht, ist unter Behandlung mit D-Pd um 37 % geringer als unter Behandlung mit Pd (HR=0,63 [0,46; 0,87]; p=0,0046) Die mediane Zeit bis zur symptombegleiteten Progression kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd beinahe verdoppelt werden (16,70 Monate vs. 9,26 Monate).

Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, oftmals aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Antimyelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Antimyelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit der spürbaren Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte, und stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko aufgrund drohender Symptome eine nachfolgende Antimyelomtherapie beginnen zu müssen ist unter Behandlung mit D-Pd 38 % niedriger als unter Behandlung mit Pd (HR=0,62 [0,44; 0,88]; p=0,0077). Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer nachfolgenden Therapie kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd verdoppelt werden (23,23 Monate vs. 11,83 Monate).

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 7 Punkten und 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptome zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt sowohl unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten als auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit D-Pd gegenüber der Behandlung mit Pd im Hinblick auf die Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten. Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die unmittelbare Patientenrelevanz von finanziellen Schwierigkeiten als myelomassoziiertes Symptom ist im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts nicht gegeben, daher wird die zugehörige Symptomskala nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelomassoziierte Symptome zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt sowohl unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten als auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten für keine der Symptomskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des PFS als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. Das PFS ist geeignet auch bei geringer Fallzahl und bereits nach kurzer Studiendauer belastbare Aussagen über die Wirksamkeit von Therapien abzuleiten. Des Weiteren stellt die Progressionsfreiheit ein relevantes Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten, sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. Dem Endpunkt PFS wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, aufgrund der Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier unterstützend dargestellt.

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko einer Progression ist unter Behandlung mit D-Pd um 39 % geringer als unter Behandlung mit Pd (HR=0,61 [0,45; 0,83]; p=0,0019). Die mediane Zeit bis zur Progression kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd verdoppelt werden (12,42 Monate vs. 6,54 Monate). Die Ergebnisse zum Endpunkt *PFS* werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie handelt.

MRD-Negativitätsrate

Durch Bestimmung der MRD-Negativität lässt sich die vollständige Eliminierung der Myelomzellen feststellen. Dies fungiert als wichtiger prognostischer Faktor im Hinblick auf eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben. Dem Endpunkt MRD-Negativität wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, aufgrund der Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier unterstützend dargestellt.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt für alle drei zugrunde gelegten Schwellenwerte der MRD-Negativität statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Die Wahrscheinlichkeit den MRD-Negativitätsstatus (Schwellenwert 10^{-4} und Schwellenwert 10^{-5}) zu erreichen ist unter Behandlung mit D-Pd mehr als viermal so hoch wie unter Behandlung mit Pd. MRD-Negativität unter Zugrundelegung des Schwellenwertes 10^{-6} wird unter Behandlung mit D-Pd von 6 Patienten erreicht, unter Behandlung mit Pd von keinem Patienten. Die Ergebnisse zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen, sondern ergänzend dargestellt, da es sich um einen bedeutenden klinischen Endpunkt handelt.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität, dass die Behandlung mit D-Pd die Bedrohung durch schwerwiegende Symptome, welche die Einleitung einer nachfolgenden Antimyelomtherapie notwendig macht, signifikant hinauszögert. Dabei manifestiert sich der Vorteil der Verzögerung der Krankheitssymptomatik bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, welche unter Therapie mit D-Pd nachweislich seltener von myelomassoziierten, patientenrelevanten Symptomen begleitet wird. Unterstützend zeigt sich im Hinblick auf sämtliche Ansprechparameter die signifikante Überlegenheit von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegenden Ergebnisse stellen einen therapeutischen Nutzen im beträchtlichen Ausmaß dar, weil das Auftreten schwerwiegender und bedrohlicher Symptome verhindert oder hinausgezögert wird. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Für das bewertungsrelevante Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ ergibt sich für die Nutzenkategorie Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.4.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten des *EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustandes* und *der EORTC QLQ-C30* und *QLQ-MY20 Funktionsskalen* abgeleitet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten weder für die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand noch für eine der Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

Die Funktionsskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten für keine der Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die in der Studie APOLLO berichteten Endpunkte der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert. Für die patientenberichteten Endpunkte kann eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Für die eingeschlossenen Endpunkte lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen, daher ist für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität **ein Zusatznutzen nicht belegt.**

4.4.2.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von D-Pd gegenüber Pd in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten UE auf SOC und PT Ebene dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der UE von besonderem Interesse vorgenommen. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Die Diskussion des Verträglichkeitsprofils und die Ableitung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit erfolgt auf Basis der Daten des 2. Datenschnittes zur Safety 3L+ Population. Bei dem 2. Datenschnitt handelt es sich um einen von der FDA geforderten 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt, welcher zum Zeitpunkt der Zulassung und Dossiereinreichung für die Nutzenkategorie Verträglichkeit die reifsten und damit belastbarsten Daten umfasst.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten in den Gesamtraten von jeglichen UE, schweren UE (CTCAE-Grad >=3), schwerwiegenden UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (>= 1 Therapiekomponente)

und UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

PT Leukopenie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Leukopenien der Kategorien jegliche UE und schwere UE (CTCAE >=3) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und gut behandelbar.

PT Lymphopenie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Lymphopenien der Kategorie schwere UE (CTCAE >=3) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und gut behandelbar.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

PT Pneumonie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Pneumonien der Kategorien schwere UE (CTCAE >=3) und schwerwiegende UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, die unter Behandlung führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und behandelbar.

UE von besonderem Interesse

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die im Statistischen Analyseplan der Studie APOLLO präspezifizierten, folgenden UE von besonderem Interesse dargestellt und diskutiert:

- Infusionsreaktionen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Sekundärmalignome

Ergänzend dazu erfolgt eine Diskussion folgender weiterer UE von besonderem Interesse:

- Zytopenie (PT-Aggregation)
- Pneumonie (PT-Aggregation)
- Blutungen (Standardised MedDRA Queries (SMQ) exkl. Laborbegriffen)
- Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)
- Virale Infektionen (PT-Aggregation)

Infusionsreaktionen

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Infusionsreaktionen der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. In den übrigen Kategorien zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Infusionsreaktionen.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. In den übrigen Kategorien zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC).

Sekundärmalignome

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Sekundärmalignomen unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Ergänzende Darstellung

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von *Zytopenien (PT-Aggregation), Pneumonien (PT-Aggregation), Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)* oder *Viralen Infektionen (PT-Aggregation)* unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Weder auf Basis der Gesamtraten der Verträglichkeit noch auf Basis der UE von besonderem Interesse lassen sich statistisch signifikante Unterschiede feststellen. Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind im Allgemeinen gut behandelbar. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen. Auch bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT, zeigen sich mit der Leukopenie, Lymphopenie und Pneumonie im D-Pd-Arm drei signifikant gehäuft auftretende PT, die allesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab zuzuordnen sind und in der Studie APOLLO nicht zu Therapieabbrüchen geführt haben. Daher resultiert für die Nutzenkategorie Verträglichkeit **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

4.4.2.2.5 Subgruppenanalysen

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

4.4.2.2.6 Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 4-205 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie APOLLO zusammen. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Tabelle 4-205: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie APOLLO

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie APOLLO (D-Pd vs. Pd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt (21.07.2020)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Kein Beleg für einen Zusatznutzen**

Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,84; 95 %-KI [0,55; 1,29]; p=0,4319
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression
16,70 vs. 9,26 Monate HR=0,63; 95 %-KI: [0,46; 0,87]; p=0,00493
Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie
23,23 vs. 11,83 Monate HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,0077
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)
12,42 vs. 6,54 Monate HR=0,61; 95 %-KI: [0,45; 0,83]; p=0,0019
MRD-Negativität (ergänzend dargestellt)
8,9 % vs. 2,2 % RR=4,08; 95 %-KI: [1,18; 14,13], p=0,0267
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Kein Beleg für einen Zusatznutzen**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt (15.11.2020)
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
0,26 vs. 0,25 Monate HR=1,10; 95 %-KI [0,86; 1,42]; p=0,4518

Schwere UE (CTCAE-Grad >= 3)
0,69 vs. 0,72 Monate HR=1,21; 95 %-KI [0,93; 1,57]; p=0,1590
Schwerwiegende UE
0,26 vs. 0,25 Monate HR=1,20; 95 %-KI [0,84; 1,72]; p=0,3202
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)
13,60 vs. 14,88 Monate HR=1,81; 95 %-KI [0,62; 5,27]; p=0,2738
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,34; 95 %-KI [0,06; 2,02]; p=0,2378
UE von besonderem Interesse
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)* 3,02 vs. 5,19 Monate HR=1,38; 95 %-KI [1,02; 1,87]; p=0,0355)
PT Leukopenie *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)* NA vs. NA Monate HR=1,84; 95 %-KI [1,03; 3,29]; p=0,0389)
PT Leukopenie *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* NA vs. NA Monate HR=2,97; 95 %-KI [1,26; 7,03]; p=0,0132)
PT Lymphopenie *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* NA vs. NA Monate HR=5,76; 95 %-KI [1,69; 19,66]; p=0,0052)
PT Pneumonie *Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)* NA vs. NA Monate HR=2,24; 95 %-KI [1,02; 4,92]; p=0,0438)
PT Pneumonie *Schwerwiegende UE* NA vs. NA Monate HR=2,21; 95 %-KI [1,04; 4,66]; p=0,0379)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analoge Scale, EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse

Für das bewertungsrelevante Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“, kann anhand der vorliegenden Evidenz der Studie APOLLO für D-Pd im Hinblick auf die Verhinderung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome eine bislang nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nachgewiesen werden. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab, sind im Allgemeinen gut behandelbar und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4-206: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet B.1: *Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.*	Zusatznutzen nicht belegt
Teilanwendungsgebiet B.2: *Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.*	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 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.

Für Teilanwendungsgebiet B.1 werden im Rahmen weiterer Untersuchungen nicht-vergleichende Ergebnisse der ITT 2L Population und Safety 2L Population der Zulassungsstudie APOLLO für den D-Pd-Arm dargestellt. Die Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason stellt im Teilanwendungsgebiet B.1 keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Für Teilanwendungsgebiet B.2 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.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Weder für Teilanwendungsgebiet B.1 noch für Teilanwendungsgebiet B.2 zutreffend.

[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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. G-BA. *Daratumumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Beratungsanforderungen 2020-B-223 und 2020-B-227. Hier: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. Datum: 13. Juli 2021*. 2021.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung.* Stand: Juli 2021. 2021.
3. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-223 und 2020-B-227. Datum: 14. Dezember 2020*. 2020.
4. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 03. Juni 2021* 2021; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf.
5. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020.* 2020; [accessed 17.06.2021]. Available from: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
6. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.
7. Lefebvre CMGJ. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly SensitiveSearch Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- andprecision-maximizing version (2008 revision)*. Cochrane Handbook for SystematicReviews of Interventions Version 510: The Cochrane Collaboration;. 2011.
8. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. *Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2021;22(6):801-12.
9. Siegel DS, Schiller GJ, Samaras C, Sebag M, Berdeja J, Ganguly S, et al. *Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment*. Leukemia. 2020;34(12):3286-97.
10. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 31.01.2011* 2011. Available from: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=185856.
11. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group*. Journal of Clinical Oncology. 2010;28:4976-84.
12. Laubach J, Richardson P, Anderson K. *Multiple myeloma*. Annu Rev Med. 2011;62:249-64.

13. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. *Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside*. Blood Cancer J. 2018;8(1):7.
14. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom* 2018; [accessed 05.07.2021]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html.
15. EMA. *European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Stand: Januar 2019* 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
16. FDA. *Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Stand: Dezember 2018* 2018; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download.
17. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie. Eine Standortbestimmung. Stand: August 2013* 2013.
18. Chavda SJ, Yong K. *Multiple myeloma*. Br J Hosp Med (Lond). 2017;78(2):C21-C7.
19. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e46.
20. 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(18):4691-5.
21. Janssen-Cilag GmbH. *Analyses of Symptom-Associated Progression-Free Survival in APOLLO (54767414MMY3013). Refers to Protocol 54767414AMY3001; JNJ-54767414 Daratumumab. 09 July 2021*. 2021.
22. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-68.
23. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives*. J Clin Med. 2020;9(7).
24. 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.
25. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma*. Blood. 2015;125(20):3059-68.
26. Goldschmidt H, Raab MS, Neben N, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Onkologe. 2014;3(20):250-6.
27. 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*. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
28. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. *Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw. 2021;18(12):1685-717.
29. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-090. Datum 28. Mai 2018*. 2018.

30. EuroQol Group. *EQ-5D 5L Valuation: Standard value sets 2018.* 2021; [accessed 23/04/2021]. Available from: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/.
31. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. PharmacoEconomics. 2018;36(6):663-74.
32. 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: Avelumab Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2018* 2018; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.
33. Rabin R, Charro Fd. *EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group*. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-43.
34. 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: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). Stand: 20. August 2020* 2020; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.
35. van Reenen M, Janssen B. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. September 2019*. 2019.
36. König H-H, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2002;14(11).
37. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
38. de Boer AGEM, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, de Haes JCJM, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Quality of Life Research. 2004;13(2):311-20.
39. 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 - Ibrutinib. Stand: 21. Juli 2016* 2016; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.
40. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). Stand: 20. Mai 2021* 2021; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_TrG.pdf.

41. 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 – Patisiran. Stand: 22. März 2019* 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
42. 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: 16. Mai 2019* 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
43. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health Qual Life Outcomes. 2007;5(1):70.
44. G-BA. *Gemeinsamer Bundesauschuss. Fragen pharmazeutischer Unternehmen - Dossiererstellung - Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden?* 2021; [accessed 28.06.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden.
45. Fayers PM AN, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. . *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition).* European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
46. 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: 2. Mai 2019.* 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.
47. 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 (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). Stand: 02. April 2020* 2020; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.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 Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand: Februar 2018* 2018; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
49. 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: 15. Februar 2018* 2018; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
50. 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: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason). Stand: 20. August 2020* 2020; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf.
51. 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*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.
52. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP)*: Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1988.
53. Hays RD, Hayashi T. *Beyond Internal Consistency Reliability: Rationale and User's Guide for Multitrait Analysis Program on the Microcomputer*: Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1990.
54. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, 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(4):441-50.
55. 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(5):1249-54.
56. 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.
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 Pomalidomid. Stand: 17. März 2016* 2016; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_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 Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom). Stand: 05. Dezember 2019* 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_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 Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). Stand: 19. Januar 2017* 2017; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf.
60. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*. Eur J Cancer. 2007;43(11):1670-8.
61. BMJV. *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130bSGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Stand: August 2019* 2010; [accessed 14.07.2021]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html.
62. 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: 01. Dezember 2016* 2016; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.
63. 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: 22. März 2019* 2019; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
64. Janssen Research & Development LLC. *Data Presentation Specifications for Clinical Study Report. Analysis Datasets for Study EMN14/54767414MMY3013. 11 March 2020.* . 2020.
65. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. 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: The APOLLO Study; Protocol EMN14/54767414MMY3013; Phase 3; JNJ-54767414 (daratumumab) 06 October 2020*. 2020.

66. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Phase3 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: The APOLLO Study. Protocol EMN14/54767414MMY3013; Phase 3; Final Version 3.0; 21 July 2020*. 2020.
67. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie EMN14/54767414MMY3013 APOLLO*. 2021.
68. 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*. Br J Haematol. 2009;145(1):134-7.
69. KDIGO. *Kidney Disease Improving Global Outcomes. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Volume 3, Issue 1, January 2013*. 2013.
70. Janssen Research & Development LLC. *120-Day Safety Update. Daratumumab for the Treatment of Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. JNJ-54767414 (daratumumab). Report Body: EDMS-RIM-304090,1.0. 19 February 2021*. 2021.
71. Janssen Research & Development LLC. *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 InhibitorDaratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone (EMN14), NCT03180736* 2021; [accessed 13.07.2021]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180736.
72. Janssen Research & Development LLC. *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 (EMN14), NCT03180736* 2021; [accessed 14.07.2021]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180736 alternativer funktionaler Link: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180736.
73. Janssen Research & Development LLC. *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 (EMN14), EudraCTR2017-001618-27* 2021; [accessed 14.07.2021]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001618-27-GR alternativer funktionaler Link: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27.
74. Janssen-Cilag International NV. *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. EudraCT: 2017-001618-27* 2018; [accessed 13.07.2021]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001618-27/DE.

75. Janssen-Cilag International NV. *PharmNet.Bund: 2017-001618-27 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* 2018; [accessed 13.07.2021]. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__.
76. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Protocol. 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: The APOLLO Study. Protocol EMN14/54767414MMY3013; Phase 3; Amendment 3; JNJ-54767414 Daratumumab. 16 October 2020*. 2020.
77. 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.
78. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *CORRIGENDA/ERRATUM. International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2007;21:1479-82.
79. Celgene. *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 (POM MM 014), NCT01946477* 2021; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946477?term=NCT01946477&draw=2&rank=1.
80. Celgene. *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 (POM MM 014)* 2021; [accessed 14.07.2021]. Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946477.

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	02.06.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Daratumumab.mp.	349
2	Darzalex.mp.	17
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	25
4	[945721-28-8.rn.]	0
5	1 or 2 or 3 or 4	349
6	exp Multiple Myeloma/	1.656
7	exp Plasmacytoma/	86
8	(multiple* adj1 myelom*).mp.	5.583
9	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	39
10	myelomatos#s.mp.	36
11	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
12	plasm##ytom*.mp.	314
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	5.718
14	5 and 13	331
15	remove duplicates from 14	**225**

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	02.06.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (7)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (6)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Daratumumab.mp.	934
2	Darzalex.mp.	17
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	2
4	945721-28-8.rn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	934

6	exp Multiple Myeloma/	42.801
7	exp Plasmacytoma/	8.682
8	(multiple* adj1 myelom*).mp.	54.274
9	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2.343
10	myelomatos#s.mp.	775
11	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	233
12	plasm##ytom*.mp.	11.603
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	63.211
14	5 and 13	751
15	randomized controlled trial.pt.	532.501
16	controlled clinical trial.pt.	94.187
17	randomi#ed.ab.	624.109
18	placebo.ab.	218.456
19	clinical trials as topic.sh.	196.063
20	randomly.ab.	358.505
21	trial.ti.	241.063
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1.409.911
23	exp animals/ not humans.sh.	4.836.485
24	22 not 23	1.299.774
25	randomized controlled trial.pt.	532.501
26	randomi#ed.mp.	940.285
27	placebo*.mp.	239.966
28	25 or 26 or 27	1.012.161
29	14 and 24	103
30	14 and 28	77
31	29 or 30	114
32	limit 31 to (english or german)	112
33	remove duplicates from 32	**112**

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	02.06.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (6)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	daratumumab/	3.283

2	Daratumumab.mp.	3.422
3	Darzalex.mp.	129
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	10
5	945721-28-8.rn.	3.023
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.426
7	exp multiple myeloma/	80.613
8	exp plasmacytoma/	11.677
9	(multiple* adj1 myelom*).mp.	88.889
10	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1.391
11	myelomatos#s.mp.	523
12	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	110
13	plasm##ytom*.mp.	14.362
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	98.097
15	6 and 14	2.696
16	random*.tw.	1.669.566
17	placebo*.mp.	475.238
18	double-blind*.tw.	220.412
19	16 or 17 or 18	1.930.956
20	15 and 19	384
21	20 not Medline.cr.	381
22	limit 21 to (english or german)	380
23	remove duplicates from 22	**324**

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	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR (HUMAX CD38) [Other Terms]
Treffer	227 (Registereinträge)

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR (HUMAX CD38) [Search Term]
Treffer	77 (Registereinträge)

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR HUMAX CD38 [Search Term]
Treffer	284 (Registereinträge)

Studienregister	EMA Clinical Data Search Portal
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	29.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR HUMAX CD38 [product name] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR HUMAX CD38 [active substance name]
Treffer	1 (Registereinträge) [a]
a: Unter Ausschluss der Duplikate wurde 1 Treffer selektiert.	

Studienregister	Arzneimittelinformationssystem AMIce
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/index.html
Datum der Suche	29.06.2021
Eingabeoberfläche	AMIce Öffentlicher Teil
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR HUMAX CD38 [Stoffname] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR HUMAX CD38 [Arzneimittelname]
Treffer	6 (Registereinträge) [a]
a: Unter Ausschluss der Duplikate wurden 6 Treffer identifiziert.	

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off
Datum der Suche	06.07.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR HUMAX CD38 [Textfelder]
Treffer	27 (Registereinträge)

Studienregister	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	29.06.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	DARATUMUMAB [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] DARZALEX [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] HUMAX-CD38 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] HUMAXCD38 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] HUMAX CD38 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich]
Treffer	70 (Registereinträge)

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

Tabelle 4-207 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.1

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
01	Baker, H. *Daratumumab improves survival in multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2016; 17(11): e480	A2: Intervention
02	Cavo, M, Tacchetti, P, Zamagni, E. *Front-line treatment of multiple myeloma*. HemaSphere, 2019; 3: S2.	A1: Patientenpopulation
03	Das, M. *Daratumumab combination prolongs myeloma survival*. The Lancet Oncology. 2016; 17(10): e422	A2: Intervention
04	Dimopoulos, MA, Terpos, E, Boccadoro, M, Delimpasi, S, Beksac, M, Katodritou, E, et al. *Apollo: Phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-PD) versus pomalidomide and dexamethasone (PD) alone in patients (PTS) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)*. The Lancet Oncology. 2021; 22(6): P801-812	A7: Publikationstyp
05	Moreau, P, Rajkumar, SV. *Multiple myeloma--translation of trial results into reality*. The Lancet. 2016; 388(10040): P111-113	A7: Publikationstyp
06	Sonneveld P, Terpos E, Dimopoulos MA, Ukropec J, Smith E, Houkes N, et al. *Pomalidomide and dexamethasone (pomdex) with or without daratumumab (DARA) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): a multicenter, randomized, phase 3 study (APOLLO)*. Journal of ClinicalOncology. 2018; 36(Suppl 15)	A7: Publikationstyp

Tabelle 4-208 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.2

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
01	Baker, H. *Daratumumab improves survival in multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2016; 17(11): e480	A2: Intervention
02	Cavo, M, Tacchetti, P, Zamagni, E. *Front-line treatment of multiple myeloma*. HemaSphere, 2019; 3: S2.	A1: Patientenpopulation
03	Das, M. *Daratumumab combination prolongs myeloma survival*. The Lancet Oncology. 2016; 17(10): e422	A2: Intervention
04	Dimopoulos, MA, Terpos, E, Boccadoro, M, Delimpasi, S, Beksac, M, Katodritou, E, et al. *Apollo: Phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-PD) versus pomalidomide and dexamethasone (PD) alone in patients (PTS) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)*. The Lancet Oncology. 2021; 22(6): P801-812	A7: Publikationstyp
05	Moreau, P, Rajkumar, SV. *Multiple myeloma--translation of trial results into reality*. The Lancet. 2016; 388(10040): P111-113	A7: Publikationstyp
06	Sonneveld P, Terpos E, Dimopoulos MA, Ukropec J, Smith E, Houkes N, et al. *Pomalidomide and dexamethasone (pomdex) with or without daratumumab (DARA) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): a multicenter, randomized, phase 3 study (APOLLO)*. Journal of ClinicalOncology. 2018; 36(Suppl 15)	A7: Publikationstyp
07[a]	Siegel DS, Schiller GJ, Song K, Agajanian R, Stockerl-Goldstein K, Kaya H, et al. *Pomalidomide (POM) + low-dose dexamethasone (LODEX) after second-line lenalidomide (LEN)-based treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated progression-free survival analysis.* Journal of ClinicalOncology. 2017; 35(Suppl 15)	A7: Publikationstyp
a: Dieser Treffer wurde nur für die Drittlinie als Volltext gesichtet. Im Rahmen der Zweitlinie wurde dieser Treffer bereits auf Titel- und Abstractebene mit dem Ausschlussgrund Patientenpopulation ausgeschlossen.		

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 4-209 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.1

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03207542	.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	NCT03283917	.Anderson Cancer Center. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283917	Intervention
3	NCT03763162	.Anderson Cancer Center. 2021 Apr 8. 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	Intervention
4	NCT03473730	.Anderson Cancer Center Janssen Research & Development LNCIN. 2021 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473730	Patientenpopulation
5	NCT03035357	.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	NCT03067571	.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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT03177460	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2020 Mrz 23. 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	NCT03622775	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622775	Patientenpopulation
9	NCT04151667	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151667	Patientenpopulation
10	NCT04895410	AbbVie. 2021 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lemzoparlimab (TJ011133) With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895410	Intervention
11	NCT03314181	AbbVie Janssen Research & Development L. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314181	Patientenpopulation
12	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United Janssen Scientific Affairs, LLC. 2021 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841565	Patientenpopulation
13	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756401	Intervention
14	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium National Cancer Institute (NCI) Janssen Scientific Affairs, LLC. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139304	Patientenpopulation
15	NCT04052880	Ajai Chari Janssen, LP. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052880	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	NCT04009109	Alliance Foundation Trials, LLC. 2021 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009109	Patientenpopulation
17	NCT02561962	Amgen. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561962	Patientenpopulation
18	NCT04191616	Amgen. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of Early Relapsed, Lenalidomide-refractory Subjects Eligible for Carfilzomib Triplet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191616	Intervention
19	NCT03158688	Amgen. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Intervention
20	NCT04176718	Andrew Yee Janssen Research & Development, LLC. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Intervention
21	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	Intervention
22	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Mrz 27. 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	Intervention
23	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Janssen L. 2020 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204980	Patientenpopulation
24	NCT04223661	Attaya Suvannasankha Janssen Scientific Affairs, LLC. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223661	Patientenpopulation
25	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
26	NCT02841033	Boston Medical Center. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841033	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	NCT02060188	Bristol-Myers S. 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
28	NCT03098550	Bristol-Myers Squibb Janssen Biotech I. 2020 Jul 24. 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
29	NCT01592370	Bristol-Myers Squibb Janssen L. 2020 Mai 18. 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
30	NCT02488759	Bristol-Myers Squibb Ono Pharmaceutical Co.Ltd. 2020 Sep 10. 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
31	NCT04304144	Caelum B. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304144	Patientenpopulation
32	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Jan 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
33	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524	Intervention
34	NCT04667663	Cancer Trials Ireland Janssen Pharmaceuticals Celgene. 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667663	Patientenpopulation
35	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
36	NCT01946477	Celgene. 2020 Apr 9. 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	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	NCT02807454	Celgene. 2020 Jul 2. 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	Intervention
38	NCT03651128	Celgene. 2020 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128	Patientenpopulation
39	NCT02773030	Celgene. 2021 Mai 7. 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	Intervention
40	NCT04855136	Celgene. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855136	Intervention
41	NCT03989414	Celgene. 2021 Jun 1. 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
42	NCT04810754	Charite University BGJ. 2021 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04810754	Patientenpopulation
43	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311828	Intervention
44	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
45	NCT03346135	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346135	Intervention
46	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals I. 2020 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280328	Intervention
47	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenstr├¾m Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187262	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
48	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Pharmaceuticals Multiple Myeloma Research Consortium Blood Cancer Research Partnership The Leukemia and Lymphoma Society. 2021 Feb 2. 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
49	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2021 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937635	Patientenpopulation
50	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566328	Patientenpopulation
51	NCT04352205	Emory University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04352205	Patientenpopulation
52	NCT03942224	Emory University Takeda Janssen L. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942224	Patientenpopulation
53	NCT03896737	European Myeloma Network EMN Research Italy. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896737	Patientenpopulation
54	NCT04166565	European Myeloma Network Janssen L. 2021 Feb 5. 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
55	NCT04131309	European Myeloma Network Janssen Pharmaceutica. 2021 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131309	Patientenpopulation
56	NCT03710603	European Myeloma Network Janssen Research & Development L. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710603	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	NCT04614636	Fate T. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614636	Patientenpopulation
58	NCT03095118	Fernando Fervenza MC. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation
59	NCT04124497	Fondazione EMN. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124497	Vergleichstherapie
60	NCT04251065	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Clinical Trial of Daratumumab in Combination With Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin in Patients With Relapsed/Refractory CD38 Positive PTCL-NOS, Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma AITL and Other Nodal Lymphomas of T Follicular Helper Cells Origin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251065	Patientenpopulation
61	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579523	Intervention
62	NCT04466475	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health (NIH). 2021 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04466475	Intervention
63	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. 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
64	NCT04045028	Genentech I. 2021 Mai 28. 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
65	NCT04892446	Gilead S. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892446	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246047	Intervention
67	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288765	Patientenpopulation
68	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792620	Patientenpopulation
69	NCT04700176	Hackensack Meridian Health Janssen L. 2021 Mai 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700176	Patientenpopulation
70	NCT04661137	Hackensack Meridian Health Karyopharm Therapeutics Inc. 2020 Dez 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661137	Intervention
71	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceutica NV Takeda. 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	Intervention
72	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450057	Patientenpopulation
73	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475628	Patientenpopulation
74	NCT04814615	Hoag Memorial HP. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04814615	Intervention
75	NCT03068351	Hoffmann-La R. 2020 Feb 7. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	NCT02431208	Hoffmann-La R. 2021 Apr 2. 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	Intervention
77	NCT03837509	Incyte Corporation. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837509	Patientenpopulation
78	NCT02541383	Intergroupe Francophone du Myelome HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association Janssen Research & Development L. 2020 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
79	NCT03289299	International Myeloma Foundation Amgen Janssen Scientific Affairs LCTI. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289299	Patientenpopulation
80	NCT02970747	iOMEDICO AA. 2021 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study of Kyprolis in Combination With Revlimid and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970747	Intervention
81	NCT04895917	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2021 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895917	Patientenpopulation
82	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
83	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	Intervention
84	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Apr 3. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Feb 10. 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
86	NCT00574288	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Patientenpopulation
87	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
88	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
89	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	Intervention
90	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
91	NCT04264884	Janssen Research & Development L. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264884	Intervention
92	NCT02195479	Janssen Research & Development L. 2020 Sep 21. 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
93	NCT01615029	Janssen Research & Development L. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	NCT02852837	Janssen Research & Development L. 2020 Nov 16. 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
95	NCT04121260	Janssen Research & Development L. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121260	Patientenpopulation
96	NCT02519452	Janssen Research & Development L. 2020 Dez 4. 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
97	NCT03217812	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 8. 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
98	NCT02927925	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 14. 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
99	NCT03357952	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 28. 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
100	NCT03384654	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (>=)1 and Less Than or Equal to (<=) 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
101	NCT02874742	Janssen Research & Development L. 2021 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874742	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
102	NCT01998971	Janssen Research & Development L. 2021 Feb 26. 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	Vergleichstherapie
103	NCT04133636	Janssen Research & Development L. 2021 Mrz 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
104	NCT02076009	Janssen Research & Development L. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Intervention
105	NCT03011034	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 9. 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
106	NCT03277105	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 26. 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
107	NCT03412565	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412565	Intervention
108	NCT02136134	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Intervention
109	NCT03652064	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 30. 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
110	NCT02316106	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316106	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT04108195	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 21. 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	Intervention
112	NCT04722146	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722146	Intervention
113	NCT03871829	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871829	Intervention
114	NCT04181827	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. 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	Intervention
115	NCT03901963	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901963	Patientenpopulation
116	NCT03301220	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301220	Patientenpopulation
117	NCT03234972	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. 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	Intervention
118	NCT03201965	Janssen Research & Development L. 2021 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201965	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT02252172	Janssen Research & Development L. 2021 Jun 1. 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
120	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
121	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 2020 Nov 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	Intervention
122	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Patientenpopulation
123	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2021 Mai 28. 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	Intervention
124	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 2020 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Patientenpopulation
125	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Intervention
126	NCT04070378	Marc LG. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer‘s Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070378	Patientenpopulation
127	NCT04714372	Masonic Cancer Center UoM. 2021 Apr 23. ClinicalTrials.gov: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714372	Patientenpopulation
128	NCT04868838	Mayo C. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04868838	Patientenpopulation
129	NCT03477539	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477539	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	NCT03012880	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2020 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880	Patientenpopulation
131	NCT03432741	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Feb 12. 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
132	NCT04230304	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304	Patientenpopulation
133	NCT01415882	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882	Patientenpopulation
134	NCT04892264	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892264	Patientenpopulation
135	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Apr 22. ClinicalTrials.gov: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665155	Intervention
136	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290950	Patientenpopulation
137	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 17. 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
138	NCT04268498	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268498	Patientenpopulation
139	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04467281	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
140	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497961	Intervention
141	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490344	Intervention
142	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	Intervention
143	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293	Intervention
144	NCT03619252	Minsk Scientific-Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619252	Intervention
145	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium AbbVie Celgene Corporation Eli Lilly and Company Genentech, Inc. 2021 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703	Intervention
146	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210791	Patientenpopulation
147	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606577	Patientenpopulation
148	NCT03701321	National Cancer Institute (. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701321	Intervention
149	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Immune Tolerance Network (ITN) Bristol-Myers Squibb PPD Rho Federal Systems Division I. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04827979	Patientenpopulation
150	NCT03143036	National University Hospital SJLIMF. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	NCT02955810	National University of Ireland GIJPCTI. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955810	Intervention
152	NCT04136756	Nektar T. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136756	Intervention
153	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
154	NCT04775550	Omar Nadeem Janssen LDCI. 2021 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: DARA RVD For High Risk SMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775550	Patientenpopulation
155	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556	Intervention
156	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060	Patientenpopulation
157	NCT02963493	Oncopeptides AB Precision For Medicine. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	Patientenpopulation
158	NCT04513639	Oslo University Hospital St.Olavs Hospital Haukeland University Hospital University Hospital of North Norway University Hospital Akerhus. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513639	Patientenpopulation
159	NCT04703621	Ostfold Hospital Trust Haukeland University Hospital Oslo University Hospital University Hospital Akerhus. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: The DART Study- Daratumumab Treatment in ITP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703621	Patientenpopulation
160	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04474938	Patientenpopulation
161	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589222	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
162	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2021 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742297	Patientenpopulation
163	NCT02415413	PETHEMA Foundation Celgene Corporation. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413	Patientenpopulation
164	NCT04751877	Poitiers University Hospital Intergroupe Francophone du Myelome. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab+Lenalidomide+Dexamethasone With/Without Bortezomib in de Novo Non Frail NTE Multiple Myeloma Elderly Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04751877	Patientenpopulation
165	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	Intervention
166	NCT04088903	Ronald Witteles Stanford University. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088903	Patientenpopulation
167	NCT04610320	Ronald Witteles Stanford University. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610320	Patientenpopulation
168	NCT04230031	Saad ZU. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230031	Intervention
169	NCT04361851	Saad ZU. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361851	Intervention
170	NCT04113018	Saad ZU. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113018	Patientenpopulation
171	NCT02999633	Sanofi. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633	Patientenpopulation
172	NCT03733717	Sanofi. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733717	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
173	NCT02513186	Sanofi. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCD) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513186	Patientenpopulation
174	NCT03319667	Sanofi. 2020 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319667	Patientenpopulation
175	NCT02812706	Sanofi. 2020 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812706	Patientenpopulation
176	NCT03637764	Sanofi. 2020 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637764	Patientenpopulation
177	NCT03769181	Sanofi. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769181	Patientenpopulation
178	NCT02283775	Sanofi. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775	Patientenpopulation
179	NCT02990338	Sanofi. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338	Patientenpopulation
180	NCT02514668	Sanofi. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514668	Patientenpopulation
181	NCT03194867	Sanofi. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194867	Patientenpopulation
182	NCT01749969	Sanofi. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749969	Patientenpopulation
183	NCT04045795	Sanofi. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045795	Patientenpopulation
184	NCT04294459	Sanofi. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294459	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
185	NCT01084252	Sanofi. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252	Intervention
186	NCT03367819	Sanofi. 2021 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819	Patientenpopulation
187	NCT03275285	Sanofi. 2021 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275285	Intervention
188	NCT03860844	Sanofi. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860844	Patientenpopulation
189	NCT04270409	Sanofi. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270409	Patientenpopulation
190	NCT04309981	Sara VL. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Using Humanized CART Directed Against BCMA (ARI0002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma to Proteasome Inhibitors, Immunomodulators and Anti-CD38 Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04309981	Patientenpopulation
191	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065308	Intervention
192	NCT03695744	Singapore General Hospital International Myeloma Foundation Janssen L. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695744	Patientenpopulation
193	NCT04071457	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071457	Intervention
194	NCT04205240	Srinivas Devarakonda Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205240	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
195	NCT03537599	Sumithira Vasu National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Jun 4. 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
196	NCT02807558	Syros P. 2021 Mrz 9. 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
197	NCT04017130	Takeda. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-169 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017130	Patientenpopulation
198	NCT04776018	Takeda. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776018	Patientenpopulation
199	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065789	Patientenpopulation
200	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790474	Patientenpopulation
201	NCT02977494	Universitätsklinikum H. 2021 Feb 3. 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	Intervention
202	NCT03757221	University Hospital C. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757221	Intervention
203	NCT02816476	University Hospital L. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816476	Patientenpopulation
204	NCT03993912	University Hospital L. 2020 Nov 19. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	NCT02626481	University Hospital, Lille. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Intervention
206	NCT03669445	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669445	Patientenpopulation
207	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham Amgen Janssen Scientific Affairs L. 2020 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224507	Patientenpopulation
208	NCT03004287	University of Arkansas Janssen L. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287	Patientenpopulation
209	NCT04396496	University of Arkansas Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396496	Patientenpopulation
210	NCT03590652	University of California, San Diego. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652	Intervention
211	NCT04198623	University of California SF. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623	Patientenpopulation
212	NCT04407442	University of California, San Francisco. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407442	Patientenpopulation
213	NCT03500445	University of Chicago Janssen Scientific Affairs LA. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500445	Patientenpopulation
214	NCT01665794	University of Chicago National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Intervention
215	NCT04656951	University of Cologne Janssen-Cilag. 2021 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656951	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
216	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
217	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2020 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Upfront Daratumumab-based Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140162	Patientenpopulation
218	NCT04635189	University of Rochester. 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04635189	Patientenpopulation
219	NCT04782687	US Oncology Research Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782687	Patientenpopulation
220	NCT02419118	Vejle H. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: ‚Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab ‚. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419118	Intervention
221	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. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184194	Patientenpopulation
222	NCT02751255	VU University Medical Center Erasmus Medical Center UMC Utrecht University of Turin IVH. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	Patientenpopulation
223	NCT04150692	Washington University School of Medicine Janssen L. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150692	Intervention
224	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302324	Intervention
225	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270175	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
226	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenstra§m‘s Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Intervention
EU Clinical Trials Register			
227	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ 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	Intervention
228	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 Mye. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33	Intervention
229	2019-001169-34	Amgen Inc.. 2020 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study Treating Subjects With First or Second Relapse of Multiple Myeloma with Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001169-34	Intervention
230	2018-004330-15	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2019 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004330-15	Intervention
231	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
232	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ 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
233	2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Phase ½ 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
234	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 as Monotherapy and in .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40	Intervention
235	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
236	2018-004767-31	Celgene Corporation. 2019 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, 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 Su.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31	Intervention
237	2020-000431-49	Celgene Corporation. 2021 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Subjects with Relapsed o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Intervention
238	2016-001209-17	Celgene International II. 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 MULTIPL.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Intervention
239	2016-003801-32	Celgene International II. 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 (RR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32	Patientenpopulation
240	2018-003535-30	CHRU dL. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
241	2015-002221-19	CHRU of Lille. 2015 Okt 20. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Intervention
242	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	Intervention
243	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
244	2014-005189-31	Dept Hematology SLB. 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
245	2018-002089-37	European MN. 2019 Mrz 4. 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-DEXAME.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Patientenpopulation
246	2018-004333-33	European MN. 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
247	2018-002992-16	European Myeloma Network E. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
248	2017-002326-21	Fundaci├│n PETH. 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	Patientenpopulation
249	2017-000044-18	Fundaci├│n PETH. 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Patientenpopulation
250	2005-006163-31	Genmab A. 2006 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia who have failed fludarabine and alem.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006163-31	Patientenpopulation
251	2020-003781-40	Genmab A. 2021 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase ½ Trial of GEN3014 (HexaBody┬«-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40	Patientenpopulation
252	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 Mo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	Patientenpopulation
253	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Intervention
254	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 M.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
255	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
256	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 Pat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19	Intervention
257	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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Patientenpopulation
258	2018-004076-35	Incyte Corporation. 2019 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase ½ 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
259	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2015 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Patientenpopulation
260	2007-003783-22	Janssen-Cilag International NV. 2008 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma Ô_‘ 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
261	2011-005709-62	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase ½ Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Re.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
262	2011-005692-16	Janssen-Cilag International NV. 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Patientenpopulation
263	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 Pro.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18	Patientenpopulation
264	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	Intervention
265	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	Intervention
266	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88	Patientenpopulation
267	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 Hig.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Patientenpopulation
268	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
269	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
270	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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	Intervention
271	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 Myelodysplast.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	Patientenpopulation
272	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 N.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	Patientenpopulation
273	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
274	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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Patientenpopulation
275	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
276	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 Diagnos.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27	Patientenpopulation
277	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
278	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 Ô%Ñ1 and Ô%ñ30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Patientenpopulation
279	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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13	Patientenpopulation
280	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 Mu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34	Intervention
281	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	Intervention
282	2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV. 2020 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
283	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, Ca.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Patientenpopulation
284	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhed MAHmASLlVS. 2021 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (MERMAID). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35	Patientenpopulation
285	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. 2021 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylase-inhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16	Patientenpopulation
286	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
287	2020-003092-18	Medical University Innsbruck. 2021 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure requiring dialysis - Ô_oTime Is Kidney in the Treatmen.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18	Patientenpopulation
288	2019-001645-41	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clin.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41	Patientenpopulation
289	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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
290	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
291	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 Multip.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Intervention
292	2019-002161-36	Oncopeptides AB. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36	Patientenpopulation
293	2019-004401-27	Oslo University Hospital DoH. 2020 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Patientenpopulation
294	2019-004683-22	Ostfold HT. 2020 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22	Patientenpopulation
295	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	Intervention
296	2019-000991-41	Stichting European MN. 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
297	2016-002670-12	Univeristy of Leeds. 2017 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agentsoptimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
298	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 hemodial.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	Intervention
299	2019-002147-20	University of Birmingham. 2020 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, open-label, multicentre,phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (Daratumumab) to enhance myeloma autografting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20	Patientenpopulation
300	2019-003856-35	University of Cologne. 2020 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35	Patientenpopulation
301	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
302	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
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
303	NCT03314181	AbbVie. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	Patientenpopulation
304	NCT04895410	AbbVie. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lemzoparlimab (TJ011133) With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895410	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
305	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841565	Patientenpopulation
306	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756401	Intervention
307	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139304	Patientenpopulation
308	NCT04052880	Ajai C. 2020 Dez 12. 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
309	ACTRN12617000202369	Alfred H. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A randomized phase 2 study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone induction (VCD) compared with VCD and daratumumab induction followed by daratumumab maintenance (VCDD) for the initial treatment of transplant ineligible patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000202369	Intervention
310	NCT04009109	Alliance Foundation. 2021 Mrz 29. 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
311	NCT03158688	Amgen. 2020 Dez 12. 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	Intervention
312	NCT03035357	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
313	NCT03622775	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03622775	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
314	NCT03067571	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
315	NCT03177460	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
316	NCT03207542	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
317	NCT03283917	Anderson Cancer Center. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283917	Intervention
318	NCT03763162	Anderson Cancer Center. 2021 Apr 19. 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	Intervention
319	NCT03473730	Anderson Cancer Center. 2021 Mai 24. 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
320	NCT04176718	Andrew Yee MD. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176718	Intervention
321	NCT04024384	Assistance Publique - H ├Ãpitaux de Paris. 2020 Dez 12. 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	Intervention
322	NCT04204980	Assistance Publique - H ├Ãpitaux de Paris. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04204980	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
323	NCT03836014	Assistance Publique - H ├Ãpitaux de Paris. 2020 Dez 12. 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	Intervention
324	EUCTR2018-004330-15-FR	Assistance Publique - H ├Ãpitaux 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	Intervention
325	NCT04223661	Attaya S. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223661	Patientenpopulation
326	ACTRN12618001490268	Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd) salvage for newly diagnosed Multiple Myeloma patients who fail bortezomib induction therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001490268	Patientenpopulation
327	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992170	Patientenpopulation
328	NCT02841033	Boston Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841033	Patientenpopulation
329	NCT03098550	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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
330	NCT02060188	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
331	NCT01592370	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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
332	NCT02488759	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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
333	NCT04304144	Caelum B. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304144	Patientenpopulation
334	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Feb 1. 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
335	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Feb 1. 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	Intervention
336	NCT04667663	Cancer T. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04667663	Patientenpopulation
337	NCT03000452	Celgene. 2020 Dez 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
338	NCT03651128	Celgene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
339	NCT01946477	Celgene. 2020 Dez 12. 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	Vergleichstherapie
340	NCT03989414	Celgene. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989414	Intervention
341	NCT02773030	Celgene. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773030	Intervention
342	EUCTR2016-001209-17-DE	Celgene International II S ├. 2021 Apr 5. 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	Intervention
343	NCT04151667	Center and Research Institute. 2021 Mai 24. 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
344	NCT04810754	Charite University BG. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04810754	Patientenpopulation
345	EUCTR2018-003535-30-FR	CHRU dL. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: IFM 2017-03. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003535-30-FR	Patientenpopulation
346	EUCTR2015-002221-19-FR	CHRU of Lille. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: Daratumumab in treatment of resistant or refractory Multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002221-19-FR	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
347	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	Intervention
348	EUCTR2016-000287-42-IT	CHU DE LIMO. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab in AL amyloidosis patients who did not obtain a very good partial response after treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000287-42-IT	Patientenpopulation
349	EUCTR2016-000287-42-FR	CHU dL. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Amyloidosis Patients traitment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000287-42-FR	Patientenpopulation
350	NCT03591744	City of Hope Medical Center. 2020 Dez 12. 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
351	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311828	Intervention
352	NCT03346135	City of Hope Medical Center. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346135	Intervention
353	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280328	Intervention
354	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Feb 16. 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
355	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenstr ├¾m Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187262	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
356	EUCTR2014-005189-31-DK	Dept Hematology SLB. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: Ô_oMonoclonal antibodies for treatment of bone marrow cancer. multiple myeloma‘. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005189-31-DK	Intervention
357	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566328	Patientenpopulation
358	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 Mai 17. 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
359	NCT04352205	Emory University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04352205	Patientenpopulation
360	NCT03942224	Emory University. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942224	Patientenpopulation
361	EUCTR2018-004333-33-GR	European MN. 2020 Feb 1. 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-GR	Patientenpopulation
362	NCT03710603	European MN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710603	Patientenpopulation
363	NCT03896737	European MN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896737	Patientenpopulation
364	NCT04131309	European MN. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04131309	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
365	NCT04166565	European MN. 2021 Feb 16. 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
366	EUCTR2018-004333-33-NL	European MN. 2021 Apr 5. 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
367	EUCTR2018-002089-37-CZ	EUROPEAN MYELOMA NETW. 2019 Dez 16. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-CZ	Patientenpopulation
368	EUCTR2018-002089-37-IT	EUROPEAN MYELOMA NETW. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-IT	Patientenpopulation
369	EUCTR2018-002992-16-GR	European Myeloma Network EMN. 2018 Nov 6. WHO ICTRP: A Study of combination of Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) compared to VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002992-16-GR	Patientenpopulation
370	EUCTR2018-002089-37-GR	European Myeloma Network EMN. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAMETHASONE (VTd) AS PRE TRANSPLANT INDUCTION AND POST TRANSPLANT CONSOLIDATION, BOTH FOLLOWED BY A MAINTENANCE PHASE WITH IXAZOMIB ALONE OR IN COMBINATION WITH DARATUMUMAB, IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM) YOUNG PATIENTS eligible for AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-GR	Patientenpopulation
371	NCT04614636	Fate T. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614636	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
372	NCT03095118	Fernando F. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095118	Patientenpopulation
373	NCT04124497	Fondazione EMN. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04124497	Vergleichstherapie
374	NCT04251065	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: A Multicenter Clinical Trial of Daratumumab in Combination With Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin in Patients With Relapsed/Refractory CD38 Positive PTCL-NOS, Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma AITL and Other Nodal Lymphomas of T Follicular Helper Cells Origin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04251065	Patientenpopulation
375	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2020 Dez 12. 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
376	EUCTR2017-002326-21-ES	Fundaci├│n PETH. 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
377	EUCTR2017-000044-18-ES	Fundaci├│n PETH. 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	Patientenpopulation
378	NCT04045028	Genentech I. 2021 Mai 10. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
379	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	Intervention
380	NCT04892446	Gilead S. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892446	Patientenpopulation
381	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246047	Intervention
382	EUCTR2018-003993-29-FR	GlaxoSmithKline R;Development Ltd. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003993-29-FR	Intervention
383	EUCTR2018-003993-29-GB	GlaxoSmithKline R;Development Ltd. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003993-29-GB	Intervention
384	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopat├╟as Malignas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04288765	Patientenpopulation
385	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792620	Patientenpopulation
386	NCT04661137	Hackensack MH. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04661137	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
387	NCT04700176	Hackensack MH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700176	Patientenpopulation
388	EUCTR2017-003950-18-GR	Hellenic Society of Hematology. 2020 Jul 6. 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
389	EUCTR2017-003951-44-GR	Hellenic Society of Hematology. 2020 Jul 6. 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
390	EUCTR2018-002282-19-GR	Hellenic Society of Hematology. 2020 Okt 26. 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	Intervention
391	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. 2020 Dez 12. 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
392	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450057	Patientenpopulation
393	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2020 Dez 12. 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	Intervention
394	NCT04814615	Hoag Memorial HP. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04814615	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
395	NCT03068351	Hoffmann-La R. 2020 Dez 12. 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
396	NCT02431208	Hoffmann-La R. 2021 Apr 12. 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	Intervention
397	EUCTR2016-002600-90-BE	HOVON Foundation. 2021 Mrz 8. 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-BE	Patientenpopulation
398	EUCTR2016-002600-90-NL	HOVON Foundation. 2021 Apr 5. 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	Patientenpopulation
399	EUCTR2018-004076-35-ES	Incyte Corporation. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Randomized Open-Label Phase ½ 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
400	NCT03837509	Incyte Corporation. 2021 Feb 8. 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
401	JPRN-jRCTs031190045	Inokuchi K. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Effect of Daratumumab on Myeloma EMD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190045	Intervention
402	NCT02541383	Intergroupe Francophone dM. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541383	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
403	EUCTR2014-004781-15-NL	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004781-15-NL	Patientenpopulation
404	NCT03289299	International Myeloma Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289299	Patientenpopulation
405	NCT02970747	iOMEDICO AG. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Non-interventional Study of Kyprolis┬« in Combination With Revlimid┬« and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex┬« and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970747	Intervention
406	NCT04895917	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895917	Patientenpopulation
407	JPRN-jRCT2011210001	Ishibashi H. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210001	Intervention
408	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
409	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	Intervention
410	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
411	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
412	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
413	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 orRefractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173665	Patientenpopulation
414	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
415	JPRN-JapicCTI-183867	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Jun 15. 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=JPRN-JapicCTI-183867	Patientenpopulation
416	JPRN-UMIN000031220	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Sep 7. 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	Intervention
417	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Dez 12. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
418	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Dez 12. 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
419	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Feb 22. 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
420	JPRN-JapicCTI-184162	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Mai 17. 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
421	JPRN-JapicCTI-205280	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Mai 17. 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 CARTITUDE-4. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205280	Intervention
422	JPRN-JapicCTI-183931	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Mai 17. 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
423	NCT02195479	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
424	NCT03023423	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
425	NCT03357952	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
426	NCT04121260	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
427	NCT02927925	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
428	NCT03320707	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
429	NCT03234972	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
430	NCT03201965	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
431	NCT02136134	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
432	NCT02413489	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
433	NCT01985126	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
434	NCT00574288	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax┬«-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574288	Patientenpopulation
435	NCT01615029	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
436	NCT02852837	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
437	NCT02477891	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477891	Intervention
438	NCT04264884	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04264884	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
439	NCT02252172	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
440	NCT02874742	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874742	Patientenpopulation
441	NCT03011034	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
442	NCT02519452	Janssen R;Development LLC. 2021 Jan 11. 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
443	NCT02076009	Janssen R;Development LLC. 2021 Jan 18. 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	Intervention
444	NCT03217812	Janssen R;Development LLC. 2021 Jan 18. 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
445	NCT03384654	Janssen R;Development LLC. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (>=)1 and Less Than or Equal to (<=) 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
446	NCT01998971	Janssen R;Development LLC. 2021 Mrz 8. 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	Vergleichstherapie
447	NCT03301220	Janssen R;Development LLC. 2021 Mrz 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=NCT03301220	Patientenpopulation
448	NCT04133636	Janssen R;Development LLC. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04133636	Intervention
449	NCT03277105	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 3. 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
450	NCT03412565	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 3. 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
451	NCT03652064	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. 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
452	NCT04181827	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
453	NCT03901963	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901963	Patientenpopulation
454	NCT02316106	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. 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
455	DRKS00007830	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007830	Patientenpopulation
456	NCT04722146	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722146	Intervention
457	NCT03871829	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. 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	Intervention
458	DRKS00007485	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007485	Intervention
459	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 2020 Dez 12. 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
460	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
461	EUCTR2007-003783-22-DK	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma Ô_‘ Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003783-22-DK	Patientenpopulation
462	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
463	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
464	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
465	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
466	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
467	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
468	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	Intervention
469	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
470	EUCTR2014-002273-11-GB	Janssen-Cilag International NV. 2020 Apr 20. 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=EUCTR2014-002273-11-GB	Patientenpopulation
471	EUCTR2019-001413-16-GB	Janssen-Cilag International NV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A Randomized Study Comparing JNJ-68284528 versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001413-16-GB	Intervention
472	EUCTR2016-003328-22-NL	Janssen-Cilag International NV. 2021 Jan 5. 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-NL	Patientenpopulation
473	EUCTR2017-002611-34-BE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Jan 18. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
474	EUCTR2017-000206-38-SE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
475	EUCTR2016-001205-16-BE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
476	EUCTR2016-001205-16-SE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
477	EUCTR2017-003377-34-SE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
478	EUCTR2017-003377-34-DE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
479	EUCTR2011-005692-16-NL	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005692-16-NL	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
480	EUCTR2019-000330-19-NL	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 26. 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-NL	Intervention
481	NCT03447808	Jennifer W. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447808	Patientenpopulation
482	NCT03768960	Johnson &Johnson Private Limited. 2021 Mai 10. 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	Intervention
483	CTRI/2019/06/019546	Johnson and Johnson Private Limited. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: The purpose of this study is to demonstrate the safety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019546	Intervention
484	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042	Intervention
485	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
486	EUCTR2020-004349-35-DK	Klinisk Forskningsenhed MAHmASLlVS. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Melflufen with dexamethasone and continued daratumumab in patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004349-35-DK	Patientenpopulation
487	NCT04070378	Marc LG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer‘s Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070378	Patientenpopulation
488	JPRN-jRCTs031200320	MARUYAMA D. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: JCOG1911: Randomized phase III study of daratumumab (D) versus bortezomib plus D as a maintenance therapy after D-MPB for Elderly or non-elderly patients refusing transplant with untreated multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200320	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
489	NCT04714372	Masonic Cancer Center UoM. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714372	Patientenpopulation
490	NCT03477539	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03477539	Intervention
491	NCT03012880	Mayo C. 2020 Dez 12. 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	Patientenpopulation
492	NCT03432741	Mayo C. 2021 Feb 22. 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
493	NCT04230304	Mayo C. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230304	Patientenpopulation
494	NCT04892264	Mayo C. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892264	Patientenpopulation
495	NCT04868838	Mayo C. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868838	Patientenpopulation
496	EUCTR2020-000382-16-DE	Medical Center - University of Freiburg. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment of relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) patients in combination with panobinostat, bortezomib-and dexamethasone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000382-16-DE	Patientenpopulation
497	EUCTR2019-001645-41-SE	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase II Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001645-41-SE	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
498	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
499	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290950	Patientenpopulation
500	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
501	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04467281	Intervention
502	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497961	Intervention
503	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490344	Intervention
504	NCT03221634	Merck S;Dohme Corp.. 2020 Dez 12. 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	Intervention
505	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Feb 16. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
506	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	Intervention
507	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03606577	Patientenpopulation
508	NCT03701321	National Cancer Institute (. 2020 Dez 12. 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	Intervention
509	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04827979	Patientenpopulation
510	NCT03143036	National University Hospital S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143036	Intervention
511	NCT02955810	National University of Ireland GI. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955810	Intervention
512	NCT04136756	Nektar T. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma.http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136756	Intervention
513	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944565	Intervention
514	JPRN-jRCT2031200392	Okubo S. 2021 Mrz 30. WHO ICTRP: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [M15-654]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200392	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
515	NCT04775550	Omar N. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: DARA RVD For High Risk SMM http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04775550	Patientenpopulation
516	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
517	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
518	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncopeptides AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ	Intervention
519	EUCTR2019-002161-36-HU	Oncopeptides AB. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-HU	Patientenpopulation
520	EUCTR2019-002161-36-GR	Oncopeptides AB. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-GR	Patientenpopulation
521	EUCTR2019-002161-36-SK	Oncopeptides AB. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-SK	Patientenpopulation
522	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556	Intervention
523	EUCTR2019-002161-36-NO	Oncopeptides AB. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-NO	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
524	EUCTR2019-002161-36-BG	Oncopeptides AB. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-BG	Patientenpopulation
525	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649060	Patientenpopulation
526	EUCTR2019-002161-36-FI	Oncopeptides AB. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-FI	Patientenpopulation
527	JPRN-JapicCTI-173732	ONO PHARMACEUTICAL CO. L. 2021 Mai 17. 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	Intervention
528	NCT04513639	Oslo University Hospital. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513639	Patientenpopulation
529	EUCTR2019-004401-27-NO	Oslo University Hospital DoH. 2020 Jun 8. WHO ICTRP: The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004401-27-NO	Patientenpopulation
530	EUCTR2019-004683-22-NO	Ostfold HT. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004683-22-NO	Patientenpopulation
531	NCT04703621	Ostfold HT. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: The DART Study-Daratumumab Treatment in ITP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703621	Patientenpopulation
532	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04474938	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
533	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589222	Patientenpopulation
534	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2021 Mrz 22. 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	Patientenpopulation
535	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	Intervention
536	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. 2020 Dez 12. 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	Intervention
537	NCT04610320	Ronald W. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04610320	Patientenpopulation
538	NCT04088903	Ronald W. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088903	Patientenpopulation
539	NCT04230031	Saad ZU. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230031	Intervention
540	NCT04361851	Saad ZU. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361851	Intervention
541	NCT04113018	Saad ZU. 2021 Apr 19. 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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
542	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	Intervention
543	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	Intervention
544	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	Intervention
545	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065308	Intervention
546	KCT0005839	Seoul National University Hospital. 2021 Feb 23. WHO ICTRP: Phase 2 study of Daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005839	Patientenpopulation
547	NCT03695744	Singapore General Hospital. 2020 Dez 12. 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
548	NCT04071457	Southwest Oncology Group. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071457	Intervention
549	NCT04205240	Srinivas D. 2021 Mrz 29. 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	Intervention
550	EUCTR2019-000991-41-GR	Stichting European MN. 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.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
551	NTR6297	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 Mai 24. 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	Patientenpopulation
552	NCT03537599	Sumithira V. 2020 Dez 12. 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
553	NCT02807558	Syros P. 2021 Mrz 16. 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
554	JPRN-jRCTs051200043	Takaori-Kondo A. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Phase II trial of the clinical efficacy and safety of treatment combinations including consolidation with lenalidomide/daratumumab/dexamethasone for transplant-eligible patients with previously untreated multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200043	Patientenpopulation
555	NCT04776018	Takeda. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776018	Patientenpopulation
556	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Feb 1. 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
557	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790474	Patientenpopulation
558	EUCTR2016-002670-12-GB	Univeristy of Leeds. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agents in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002670-12-GB	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
559	NCT02977494	Universit├ñtsklinikum H. 2021 Feb 8. 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	Intervention
560	NCT03757221	University Hospital C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib - Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757221	Intervention
561	NCT03993912	University Hospital L. 2020 Dez 12. 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
562	NCT02816476	University Hospital L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816476	Patientenpopulation
563	NCT02626481	University Hospital L. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626481	Intervention
564	NCT03669445	University Hospital T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03669445	Patientenpopulation
565	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	Intervention
566	NCT03004287	University of Arkansas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004287	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
567	NCT04396496	University of Arkansas. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396496	Patientenpopulation
568	EUCTR2019-002147-20-GB	University of Birmingham. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A randomised trial of Daratumumab to remove myeloma cells from blood stem cells before an autograft for patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002147-20-GB	Patientenpopulation
569	NCT03590652	University of California SD. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590652	Intervention
570	NCT04407442	University of California SF. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407442	Patientenpopulation
571	NCT01665794	University of Chicago. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794	Intervention
572	NCT03500445	University of Chicago. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500445	Patientenpopulation
573	NCT04656951	University of Cologne. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04656951	Patientenpopulation
574	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2020 Dez 12. 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	Patientenpopulation
575	NCT04635189	University of Rochester. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04635189	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
576	NCT04782687	US OR. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782687	Patientenpopulation
577	NCT02419118	Vejle H. 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
578	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
579	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
580	NCT03184194	VU University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184194	Patientenpopulation
581	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150692	Intervention
582	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenstr?m‘s Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Intervention
583	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302324	Intervention
584	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04270175	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Datenbank der EMA			
585	*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=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147568	Intervention
586	*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=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147568	Intervention
AMIce Datenbank [b]			
587	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674740 Zulassungsinhaber: 8124859 Abacus Medicine A/S https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=FED2125EC4F846EEB06D642B6294DD0E&directdisplay=true&docid=1	Intervention
588	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2672891 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=F73AD7E1883B4E67A6259961D9B360BE&directdisplay=true&docid=2	Intervention
589	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673601 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=A7025ACCAB8C465E9D78CC9A79D0AA77&directdisplay=true&docid=3	Intervention
590	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673188 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=98FD8A09AD1F46D3BFA5B97388FE1351&directdisplay=true&docid=4	Intervention
591	EU/1/16/1101/003	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674781 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=97748644A7E14EFF8247F9BA259E3F74&directdisplay=true&docid=5	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
592	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673600 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=0DFC294DFA724DFF88391947F6D6834E&directdisplay=true&docid=6	Intervention
593	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674740 Zulassungsinhaber: 8124859 Abacus Medicine A/S https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=FED2125EC4F846EEB06D642B6294DD0E&directdisplay=true&docid=1	Intervention
594	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2672891 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=F73AD7E1883B4E67A6259961D9B360BE&directdisplay=true&docid=2	Intervention
595	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673601 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=A7025ACCAB8C465E9D78CC9A79D0AA77&directdisplay=true&docid=3	Intervention
596	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673188 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=98FD8A09AD1F46D3BFA5B97388FE1351&directdisplay=true&docid=4	Intervention
597	EU/1/16/1101/003	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674781 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=97748644A7E14EFF8247F9BA259E3F74&directdisplay=true&docid=5	Intervention
598	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673600 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=0DFC294DFA724DFF88391947F6D6834E&directdisplay=true&docid=6	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Datenbank PharmNetBund [c]			
599	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg Germany. PharmNetBund: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylaseinhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone as a quadruplet in relapsed / refractory multiple myeloma (RRMM) patients. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=1&_changebranch=true	Patientenpopulation
600	2019-003856-35	University of Cologne Germany. PharmNetBund: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligiblemyeloma patients followed by daratumumab re-treatment atfirst relapse (GMMGDADA). https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=2&_changebranch=true	Patientenpopulation
601	2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV Belgium. PharmNetBund: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=3&_changebranch=true	Intervention
602	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV Belgium. PharmNetBund: A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma (TRIMM-2). https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=4&_changebranch=true	Intervention
603	2019-002161-36	Oncopeptides AB Sweden. PharmNetBund: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=5&_changebranch=true	Intervention
604	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd United Kingdom. PharmNetBund: DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=6&_changebranch=true	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
605	2018-004076-35	Incyte Corporation United States. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=7&_changebranch=true	Intervention
606	2018-004185-34	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administrationin Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared withCarfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Multiple Myelomawho have been Previously Treated with Daratumumab to EvaluateDaratumumab Retreatment. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=8&_changebranch=true	Intervention
607	2018-002992-16	European Myeloma Network (EMN) Netherlands. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=9&_changebranch=true	Patientenpopulation
608	2018-001545-13	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=10&_changebranch=true	Patientenpopulation
609	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd United Kingdom. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=11&_changebranch=true	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
610	2016-000860-40	Celgene Corporation United States. PharmNetBund: 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 AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH OTHER TREATMENTS IN SUBJECTS WITH MULTIPLE MYELOMA. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=12&_changebranch=true	Intervention
611	2017-004203-41	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=13&_changebranch=true	Intervention
612	2017-003377-34	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=14&_changebranch=true	Patientenpopulation
613	2017-001618-27	European Myeloma Network (EMN) Netherlands. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=15&_changebranch=true	Patientenpopulation
614	2016-001205-16	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=17&_changebranch=true	Patientenpopulation
615	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=18&_changebranch=true	Patientenpopulation
616	2016-003801-32	Celgene International II Sàrl Switzerland. PharmNetBund: 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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Recent Multiple Myeloma Therapy. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=19&_changebranch=true	
617	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc. United States. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=20&_changebranch=true	Intervention
618	2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf Germany. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=21&_changebranch=true	Patientenpopulation
619	2016-001209-17	Celgene International II Sàrl Switzerland. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=22&_changebranch=true	Intervention
620	2014-002273-11	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=23&_changebranch=true	Patientenpopulation
621	2014-005139-14	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=24&_changebranch=true	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
622	2014-002272-88	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjectswith Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=25&_changebranch=true	Patientenpopulation
623	2014-000255-85	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=26&_changebranch=true	Intervention
624	2013-005525-23	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=27&_changebranch=true	Intervention

a: Aufgrund technischer Limitationen auf dem ICTRP Suchportal sind die hinterlegten Links der ausgeschlossenen Treffer nicht funktional.
b: Aufgrund einer technischen Umstellung ist der Zugriff auf Zusatztexte (Dokumente) in der AMIce Datenbank derzeit leider nicht möglich. Daher wurde eine zusätzliche Suche auf der Seite von PharmNetBund durchgeführt.
c: Die hinterlegten Links der Treffer der PharmNetBund Recherche sind erst nach Anmeldung auf dem Suchportal funktional.
Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden MEHRFACH aufgeführt.
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:
ClinicalTrials.gov: Last Update Posted
EU Clinical Trials Register: Start Date
International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

Tabelle 4-210 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilanwendungsgebiet B.2

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03207542	.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	NCT03283917	.Anderson Cancer Center. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283917	Patientenpopulation
3	NCT03763162	.Anderson Cancer Center. 2021 Apr 8. 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	Intervention
4	NCT03473730	.Anderson Cancer Center Janssen Research & Development LNCIN. 2021 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473730	Patientenpopulation
5	NCT03035357	.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	NCT03067571	.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
7	NCT03177460	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2020 Mrz 23. 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	NCT03622775	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622775	Patientenpopulation
9	NCT04151667	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151667	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT04895410	AbbVie. 2021 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lemzoparlimab (TJ011133) With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895410	Intervention
11	NCT03314181	AbbVie Janssen Research & Development L. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314181	Patientenpopulation
12	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2021 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841565	Patientenpopulation
13	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756401	Intervention
14	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium National Cancer Institute (NCI) Janssen Scientific Affairs LMMCMSKCCAaCSRTECL. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139304	Patientenpopulation
15	NCT04052880	Ajai Chari Janssen LISoMaMS. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052880	Patientenpopulation
16	NCT04009109	Alliance Foundation Trials LJSALCC. 2021 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009109	Patientenpopulation
17	NCT02561962	Amgen. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561962	Intervention
18	NCT04191616	Amgen. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of Early Relapsed, Lenalidomide-refractory Subjects Eligible for Carfilzomib Triplet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191616	Intervention
19	NCT03158688	Amgen. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT04176718	Andrew Yee MAJR&DLMGH. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Intervention
21	NCT03836014	Assistance Publique - H├Ãpitaux 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	Intervention
22	NCT04024384	Assistance Publique - H├Ãpitaux de Paris. 2020 Mrz 27. 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	Intervention
23	NCT04204980	Assistance Publique - H├Ãpitaux de Paris Janssen L. 2020 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204980	Patientenpopulation
24	NCT04223661	Attaya Suvannasankha Janssen Scientific Affairs LIIfMRIU. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223661	Patientenpopulation
25	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
26	NCT02841033	Boston Medical Center. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841033	Patientenpopulation
27	NCT02060188	Bristol-Myers S. 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
28	NCT03098550	Bristol-Myers Squibb Janssen Biotech I. 2020 Jul 24. 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
29	NCT01592370	Bristol-Myers Squibb Janssen L. 2020 Mai 18. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT02488759	Bristol-Myers Squibb Ono Pharmaceutical Co.Ltd. 2020 Sep 10. 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
31	NCT04304144	Caelum B. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304144	Patientenpopulation
32	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Jan 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	Intervention
33	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524	Intervention
34	NCT04667663	Cancer Trials Ireland Janssen Pharmaceuticals Celgene. 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667663	Intervention
35	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	Intervention
36	NCT01946477	Celgene. 2020 Apr 9. 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	Vergleichstherapie
37	NCT02807454	Celgene. 2020 Jul 2. 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	Intervention
38	NCT03651128	Celgene. 2020 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128	Intervention
39	NCT02773030	Celgene. 2021 Mai 7. 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	Intervention
40	NCT04855136	Celgene. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855136	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT03989414	Celgene. 2021 Jun 1. 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
42	NCT04810754	Charite University BGJ. 2021 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04810754	Patientenpopulation
43	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311828	Intervention
44	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
45	NCT03346135	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346135	Intervention
46	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals I. 2020 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280328	Intervention
47	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenstr├¾m Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187262	Intervention
48	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Pharmaceuticals Multiple Myeloma Research Consortium Blood Cancer Research Partnership The Leukemia and Lymphoma Society. 2021 Feb 2. 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
49	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2021 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937635	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566328	Patientenpopulation
51	NCT04352205	Emory University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04352205	Patientenpopulation
52	NCT03942224	Emory University Takeda Janssen L. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942224	Patientenpopulation
53	NCT03896737	European Myeloma Network EMN Research Italy. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896737	Patientenpopulation
54	NCT04166565	European Myeloma Network Janssen L. 2021 Feb 5. 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	Patientenpopulation
55	NCT04131309	European Myeloma Network Janssen Pharmaceutica. 2021 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131309	Patientenpopulation
56	NCT03710603	European Myeloma Network Janssen Research & Development L. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710603	Patientenpopulation
57	NCT04614636	Fate T. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614636	Patientenpopulation
58	NCT03095118	Fernando Fervenza MC. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation
59	NCT04124497	Fondazione EMN. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124497	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	NCT04251065	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Clinical Trial of Daratumumab in Combination With Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin in Patients With Relapsed/Refractory CD38 Positive PTCL-NOS, Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma AITL and Other Nodal Lymphomas of T Follicular Helper Cells Origin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251065	Patientenpopulation
61	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: ┬▒┬Í┬ÍAt-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579523	Intervention
62	NCT04466475	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health (NIH). 2021 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04466475	Intervention
63	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. 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
64	NCT04045028	Genentech I. 2021 Mai 28. 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	Intervention
65	NCT04892446	Gilead S. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892446	Intervention
66	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246047	Patientenpopulation
67	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopat├╢as Malignas. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288765	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792620	Patientenpopulation
69	NCT04700176	Hackensack Meridian Health Janssen L. 2021 Mai 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700176	Patientenpopulation
70	NCT04661137	Hackensack Meridian Health Karyopharm Therapeutics Inc. 2020 Dez 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661137	Intervention
71	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceutica NV Takeda. 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	Intervention
72	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450057	Intervention
73	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475628	Intervention
74	NCT04814615	Hoag Memorial HP. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04814615	Intervention
75	NCT03068351	Hoffmann-La R. 2020 Feb 7. 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	Intervention
76	NCT02431208	Hoffmann-La R. 2021 Apr 2. 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	Intervention
77	NCT03837509	Incyte Corporation. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837509	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
78	NCT02541383	Intergroupe Francophone du Myelome HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association Janssen Research & Development L. 2020 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
79	NCT03289299	International Myeloma Foundation Amgen Janssen Scientific Affairs LCTI. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289299	Patientenpopulation
80	NCT02970747	iOMEDICO AA. 2021 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study of Kyprolis┬« in Combination With Revlimid┬« and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex┬« and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970747	Intervention
81	NCT04895917	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2021 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895917	Patientenpopulation
82	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	Intervention
83	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	Intervention
84	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Apr 3. 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
85	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Feb 10. 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	Intervention
86	NCT00574288	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax┬«-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
87	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	Intervention
88	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
89	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	Intervention
90	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
91	NCT04264884	Janssen Research & Development L. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264884	Intervention
92	NCT02195479	Janssen Research & Development L. 2020 Sep 21. 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
93	NCT01615029	Janssen Research & Development L. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Intervention
94	NCT02852837	Janssen Research & Development L. 2020 Nov 16. 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	Intervention
95	NCT04121260	Janssen Research & Development L. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121260	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	NCT02519452	Janssen Research & Development L. 2020 Dez 4. 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	Intervention
97	NCT03217812	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 8. 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
98	NCT02927925	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 14. 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
99	NCT03357952	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 28. 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	Intervention
100	NCT03384654	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (>=)1 and Less Than or Equal to (<=) 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
101	NCT02874742	Janssen Research & Development L. 2021 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874742	Patientenpopulation
102	NCT01998971	Janssen Research & Development L. 2021 Feb 26. 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	Vergleichstherapie
103	NCT04133636	Janssen Research & Development L. 2021 Mrz 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	NCT02076009	Janssen Research & Development L. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Intervention
105	NCT03011034	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 9. 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
106	NCT03277105	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 26. 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	Intervention
107	NCT03412565	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412565	Intervention
108	NCT02136134	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Intervention
109	NCT03652064	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 30. 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
110	NCT02316106	Janssen Research & Development L. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316106	Patientenpopulation
111	NCT04108195	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 21. 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	Intervention
112	NCT04722146	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722146	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
113	NCT03871829	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871829	Intervention
114	NCT04181827	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. 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	Intervention
115	NCT03901963	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901963	Patientenpopulation
116	NCT03301220	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301220	Patientenpopulation
117	NCT03234972	Janssen Research & Development L. 2021 Mai 28. 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	Intervention
118	NCT03201965	Janssen Research & Development L. 2021 Jun 1. 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
119	NCT02252172	Janssen Research & Development L. 2021 Jun 1. 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
120	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 2020 Nov 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	Patientenpopulation
122	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Patientenpopulation
123	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2021 Mai 28. 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	Intervention
124	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 2020 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Intervention
125	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Intervention
126	NCT04070378	Marc LG. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer‘s Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070378	Patientenpopulation
127	NCT04714372	Masonic Cancer Center UoM. 2021 Apr 23. ClinicalTrials.gov: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714372	Patientenpopulation
128	NCT04868838	Mayo C. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04868838	Patientenpopulation
129	NCT03477539	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477539	Intervention
130	NCT03012880	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2020 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880	Patientenpopulation
131	NCT03432741	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Feb 12. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	NCT04230304	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304	Patientenpopulation
133	NCT01415882	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882	Patientenpopulation
134	NCT04892264	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892264	Patientenpopulation
135	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Apr 22. ClinicalTrials.gov: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665155	Intervention
136	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290950	Patientenpopulation
137	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 17. 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
138	NCT04268498	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268498	Intervention
139	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04467281	Intervention
140	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497961	Intervention
141	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490344	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
142	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	Intervention
143	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293	Intervention
144	NCT03619252	Minsk Scientific-Practical Center for Surgery TaHBSMU. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619252	Intervention
145	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium AbbVie Celgene Corporation Eli Lilly and Company Genentech IJLTGKTI. 2021 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703	Intervention
146	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210791	Patientenpopulation
147	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606577	Patientenpopulation
148	NCT03701321	National Cancer Institute (. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701321	Intervention
149	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Immune Tolerance Network (ITN) Bristol-Myers Squibb PPD Rho Federal Systems Division I. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04827979	Patientenpopulation
150	NCT03143036	National University Hospital SJLIMF. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Intervention
151	NCT02955810	National University of Ireland GIJPCTI. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955810	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	NCT04136756	Nektar T. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136756	Intervention
153	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
154	NCT04775550	Omar Nadeem Janssen LDCI. 2021 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: DARA RVD For High Risk SMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775550	Patientenpopulation
155	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556	Intervention
156	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060	Intervention
157	NCT02963493	Oncopeptides AB Precision For Medicine. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	Intervention
158	NCT04513639	Oslo University Hospital St.Olavs Hospital Haukeland University Hospital University Hospital of North Norway University Hospital AHSHFrCHSHHNHTHoVL. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513639	Patientenpopulation
159	NCT04703621	Ostfold Hospital Trust Haukeland University Hospital Oslo University Hospital University Hospital AHMUHOUH. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: The DART Study- Daratumumab Treatment in ITP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703621	Patientenpopulation
160	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04474938	Patientenpopulation
161	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589222	Intervention
162	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2021 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742297	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
163	NCT02415413	PETHEMA Foundation Celgene Corporation. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413	Patientenpopulation
164	NCT04751877	Poitiers University Hospital Intergroupe Francophone du Myelome. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab+Lenalidomide+Dexamethasone With/Without Bortezomib in de Novo Non Frail NTE Multiple Myeloma Elderly Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04751877	Patientenpopulation
165	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	Intervention
166	NCT04088903	Ronald Witteles Stanford University. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088903	Patientenpopulation
167	NCT04610320	Ronald Witteles Stanford University. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610320	Patientenpopulation
168	NCT04230031	Saad ZU. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230031	Intervention
169	NCT04361851	Saad ZU. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361851	Intervention
170	NCT04113018	Saad ZU. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113018	Patientenpopulation
171	NCT02999633	Sanofi. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633	Patientenpopulation
172	NCT03733717	Sanofi. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733717	Intervention
173	NCT02513186	Sanofi. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCD) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513186	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	NCT03319667	Sanofi. 2020 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319667	Patientenpopulation
175	NCT02812706	Sanofi. 2020 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812706	Intervention
176	NCT03637764	Sanofi. 2020 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637764	Patientenpopulation
177	NCT03769181	Sanofi. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769181	Patientenpopulation
178	NCT02283775	Sanofi. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775	Intervention
179	NCT02990338	Sanofi. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338	Intervention
180	NCT02514668	Sanofi. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514668	Intervention
181	NCT03194867	Sanofi. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194867	Intervention
182	NCT01749969	Sanofi. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749969	Intervention
183	NCT04045795	Sanofi. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045795	Intervention
184	NCT04294459	Sanofi. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294459	Patientenpopulation
185	NCT01084252	Sanofi. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
186	NCT03367819	Sanofi. 2021 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819	Patientenpopulation
187	NCT03275285	Sanofi. 2021 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275285	Intervention
188	NCT03860844	Sanofi. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860844	Patientenpopulation
189	NCT04270409	Sanofi. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270409	Patientenpopulation
190	NCT04309981	Sara VL. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Using Humanized CART Directed Against BCMA (ARI0002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma to Proteasome Inhibitors, Immunomodulators and Anti-CD38 Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04309981	Intervention
191	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065308	Intervention
192	NCT03695744	Singapore General Hospital International Myeloma Foundation Janssen L. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695744	Patientenpopulation
193	NCT04071457	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071457	Intervention
194	NCT04205240	Srinivas Devarakonda Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205240	Intervention
195	NCT03537599	Sumithira Vasu National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Jun 4. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	NCT02807558	Syros P. 2021 Mrz 9. 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
197	NCT04017130	Takeda. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-169 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017130	Intervention
198	NCT04776018	Takeda. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776018	Intervention
199	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065789	Patientenpopulation
200	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790474	Patientenpopulation
201	NCT02977494	Universit├ñtsklinikum H. 2021 Feb 3. 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	Intervention
202	NCT03757221	University Hospital C. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757221	Intervention
203	NCT02816476	University Hospital L. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816476	Patientenpopulation
204	NCT03993912	University Hospital L. 2020 Nov 19. 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
205	NCT02626481	University Hospital LJLIFdM. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Intervention
206	NCT03669445	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669445	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham Amgen Janssen Scientific Affairs L. 2020 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224507	Patientenpopulation
208	NCT03004287	University of Arkansas Janssen L. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287	Patientenpopulation
209	NCT04396496	University of Arkansas Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396496	Patientenpopulation
210	NCT03590652	University of California SDCTJL. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652	Intervention
211	NCT04198623	University of California SF. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623	Patientenpopulation
212	NCT04407442	University of California SFJPMMRF. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407442	Intervention
213	NCT03500445	University of Chicago Janssen Scientific Affairs LA. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500445	Patientenpopulation
214	NCT01665794	University of Chicago National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Intervention
215	NCT04656951	University of Cologne Janssen-Cilag. 2021 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656951	Patientenpopulation
216	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
217	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2020 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Upfront Daratumumab-based Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140162	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
218	NCT04635189	University of Rochester. 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04635189	Patientenpopulation
219	NCT04782687	US Oncology Research Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782687	Patientenpopulation
220	NCT02419118	Vejle H. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: ‚Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab ‚. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419118	Intervention
221	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. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184194	Intervention
222	NCT02751255	VU University Medical Center Erasmus Medical Center UMC Utrecht University of Turin IVH. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	Intervention
223	NCT04150692	Washington University School of Medicine Janssen L. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150692	Intervention
224	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302324	Intervention
225	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs L. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270175	Patientenpopulation
226	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenstra§m‘s Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register			
227	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ 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	Intervention
228	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 Mye.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33	Intervention
229	2019-001169-34	Amgen Inc.. 2020 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study Treating Subjects With First or Second Relapse of Multiple Myeloma with Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001169-34	Intervention
230	2018-004330-15	Assistance Publique - H ├Ãpitaux 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	Intervention
231	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
232	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ 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
233	2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Phase ½ 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
234	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 as Monotherapy and in .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40	Intervention
235	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	Intervention
236	2018-004767-31	Celgene Corporation. 2019 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, 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 Su.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31	Intervention
237	2020-000431-49	Celgene Corporation. 2021 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Subjects with Relapsed o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Intervention
238	2016-001209-17	Celgene International II S├. 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 MULTIPL.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Intervention
239	2016-003801-32	Celgene International II S├. 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 (RR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32	Intervention
240	2018-003535-30	CHRU dL. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
241	2015-002221-19	CHRU of Lille. 2015 Okt 20. 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 Ô_‘ an IFM 2014-04.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Intervention
242	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	Intervention
243	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
244	2014-005189-31	Dept Hematology SLB. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Ô_oMonoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab Ô__. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31	Intervention
245	2018-002089-37	European MN. 2019 Mrz 4. 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-DEXAME.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Patientenpopulation
246	2018-004333-33	European MN. 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
247	2018-002992-16	European Myeloma Network E. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
248	2017-002326-21	PETHEMA Foundation. 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	Intervention
249	2017-000044-18	PETHEMA Foundation. 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Patientenpopulation
250	2005-006163-31	Genmab A. 2006 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia who have failed fludarabine and alem.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006163-31	Patientenpopulation
251	2020-003781-40	Genmab A. 2021 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase ½ Trial of GEN3014 (HexaBody-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40	Intervention
252	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 Mo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	Intervention
253	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Patientenpopulation
254	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 M.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
255	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	Intervention
256	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 Pat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19	Intervention
257	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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Patientenpopulation
258	2018-004076-35	Incyte Corporation. 2019 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase ½ 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	Intervention
259	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2015 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Patientenpopulation
260	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	Intervention
261	2011-005709-62	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase ½ Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Re.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
262	2011-005692-16	Janssen-Cilag International NV. 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Intervention
263	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 Pro.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18	Intervention
264	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	Intervention
265	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	Intervention
266	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88	Patientenpopulation
267	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 Hig.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Patientenpopulation
268	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
269	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
270	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	Intervention
271	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 Myelodysplast.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	Patientenpopulation
272	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 N. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	Patientenpopulation
273	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	Intervention
274	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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Intervention
275	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
276	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 Diagnos.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27	Patientenpopulation
277	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
278	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 o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Patientenpopulation
279	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13	Patientenpopulation
280	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 Mu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34	Intervention
281	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	Intervention
282	2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV. 2020 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
283	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, Ca.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Intervention
284	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhed, Medicinsk Afdeling. 2021 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (MERMAID). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35	Intervention
285	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. 2021 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylase-inhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16	Intervention
286	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
287	2020-003092-18	Medical University Innsbruck. 2021 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure requiring dialysis - Time Is Kidney in the Treatmen.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18	Patientenpopulation
288	2019-001645-41	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clin.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41	Patientenpopulation
289	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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
290	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	Intervention
291	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 Multip.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Intervention
292	2019-002161-36	Oncopeptides AB. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36	Intervention
293	2019-004401-27	Oslo University Hospital DoH. 2020 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Patientenpopulation
294	2019-004683-22	Ostfold HT. 2020 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22	Patientenpopulation
295	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	Intervention
296	2019-000991-41	Stichting European MN. 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	Patientenpopulation
297	2016-002670-12	Univeristy of Leeds. 2017 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agentsoptimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
298	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 hemodial.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	Intervention
299	2019-002147-20	University of Birmingham. 2020 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, open-label, multicentre,phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (Daratumumab) to enhance myeloma autografting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20	Patientenpopulation
300	2019-003856-35	University of Cologne. 2020 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35	Patientenpopulation
301	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	Intervention
302	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	Intervention
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
303	NCT03314181	AbbVie. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	Patientenpopulation
304	NCT04895410	AbbVie. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lemzoparlimab (TJ011133) With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895410	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
305	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841565	Patientenpopulation
306	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756401	Intervention
307	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139304	Patientenpopulation
308	NCT04052880	Ajai C. 2020 Dez 12. 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
309	ACTRN12617000202369	Alfred H. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A randomized phase 2 study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone induction (VCD) compared with VCD and daratumumab induction followed by daratumumab maintenance (VCDD) for the initial treatment of transplant ineligible patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000202369	Intervention
310	NCT04009109	Alliance Foundation. 2021 Mrz 29. 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
311	NCT03158688	Amgen. 2020 Dez 12. 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	Intervention
312	NCT03035357	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
313	NCT03622775	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03622775	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
314	NCT03067571	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
315	NCT03177460	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
316	NCT03207542	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
317	NCT03283917	Anderson Cancer Center. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283917	Patientenpopulation
318	NCT03763162	Anderson Cancer Center. 2021 Apr 19. 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	Intervention
319	NCT03473730	Anderson Cancer Center. 2021 Mai 24. 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
320	NCT04176718	Andrew Yee MD. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176718	Intervention
321	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Dez 12. 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	Intervention
322	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04204980	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
323	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Dez 12. 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	Intervention
324	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	Intervention
325	NCT04223661	Attaya S. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223661	Patientenpopulation
326	ACTRN12618001490268	Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd) salvage for newly diagnosed Multiple Myeloma patients who fail bortezomib induction therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001490268	Patientenpopulation
327	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992170	Patientenpopulation
328	NCT02841033	Boston Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841033	Patientenpopulation
329	NCT03098550	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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
330	NCT02060188	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
331	NCT01592370	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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	Intervention
332	NCT02488759	Bristol-Myers S. 2020 Dez 12. 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
333	NCT04304144	Caelum B. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304144	Patientenpopulation
334	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Feb 1. 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	Intervention
335	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2021 Feb 1. 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	Intervention
336	NCT04667663	Cancer T. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04667663	Intervention
337	NCT03000452	Celgene. 2020 Dez 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	Intervention
338	NCT03651128	Celgene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
339	NCT01946477	Celgene. 2020 Dez 12. 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	Vergleichstherapie
340	NCT03989414	Celgene. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989414	Intervention
341	NCT02773030	Celgene. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773030	Intervention
342	EUCTR2016-001209-17-DE	Celgene International II. 2021 Apr 5. 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	Intervention
343	NCT04151667	Center and Research Institute. 2021 Mai 24. 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
344	NCT04810754	Charite University BG. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04810754	Patientenpopulation
345	EUCTR2018-003535-30-FR	CHRU dL. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: IFM 2017-03. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003535-30-FR	Patientenpopulation
346	EUCTR2015-002221-19-FR	CHRU of Lille. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: Daratumumab in treatment of resistant or refractory Multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002221-19-FR	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
347	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	Intervention
348	EUCTR2016-000287-42-IT	CHU DE LIMO. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab in AL amyloidosis patients who did not obtain a very good partial response after treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000287-42-IT	Patientenpopulation
349	EUCTR2016-000287-42-FR	CHU dL. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Amyloidosis Patients traitment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000287-42-FR	Patientenpopulation
350	NCT03591744	City of Hope Medical Center. 2020 Dez 12. 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
351	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311828	Intervention
352	NCT03346135	City of Hope Medical Center. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346135	Intervention
353	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280328	Intervention
354	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Feb 16. 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
355	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187262	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
356	EUCTR2014-005189-31-DK	Dept Hematology SLB. 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
357	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566328	Patientenpopulation
358	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 Mai 17. 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
359	NCT04352205	Emory University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04352205	Patientenpopulation
360	NCT03942224	Emory University. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942224	Patientenpopulation
361	EUCTR2018-004333-33-GR	European MN. 2020 Feb 1. 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-GR	Patientenpopulation
362	NCT03710603	European MN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710603	Patientenpopulation
363	NCT03896737	European MN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896737	Patientenpopulation
364	NCT04131309	European MN. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04131309	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
365	NCT04166565	European MN. 2021 Feb 16. 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	Patientenpopulation
366	EUCTR2018-004333-33-NL	European MN. 2021 Apr 5. 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
367	EUCTR2018-002089-37-CZ	EUROPEAN MYELOMA NETW. 2019 Dez 16. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-CZ	Patientenpopulation
368	EUCTR2018-002089-37-IT	EUROPEAN MYELOMA NETW. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-IT	Patientenpopulation
369	EUCTR2018-002992-16-GR	European Myeloma Network EMN. 2018 Nov 6. WHO ICTRP: A Study of combination of Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) compared to VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002992-16-GR	Patientenpopulation
370	EUCTR2018-002089-37-GR	European Myeloma Network EMN. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAMETHASONE (VTd) AS PRE TRANSPLANT INDUCTION AND POST TRANSPLANT CONSOLIDATION, BOTH FOLLOWED BY A MAINTENANCE PHASE WITH IXAZOMIB ALONE OR IN COMBINATION WITH DARATUMUMAB, IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM) YOUNG PATIENTS eligible for AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-GR	Patientenpopulation
371	NCT04614636	Fate T. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614636	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
372	NCT03095118	Fernando F. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095118	Patientenpopulation
373	NCT04124497	Fondazione EMN. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04124497	Vergleichstherapie
374	NCT04251065	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: A Multicenter Clinical Trial of Daratumumab in Combination With Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin in Patients With Relapsed/Refractory CD38 Positive PTCL-NOS, Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma AITL and Other Nodal Lymphomas of T Follicular Helper Cells Origin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04251065	Patientenpopulation
375	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2020 Dez 12. 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
376	EUCTR2017-002326-21-ES	PETHEMA Foundation. 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	Intervention
377	EUCTR2017-000044-18-ES	PETHEMA Foundation. 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	Patientenpopulation
378	NCT04045028	Genentech I. 2021 Mai 10. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
379	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	Intervention
380	NCT04892446	Gilead S. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892446	Intervention
381	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246047	Patientenpopulation
382	EUCTR2018-003993-29-FR	GlaxoSmithKline R;Development Ltd. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003993-29-FR	Patientenpopulation
383	EUCTR2018-003993-29-GB	GlaxoSmithKline R;Development Ltd. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003993-29-GB	Patientenpopulation
384	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04288765	Patientenpopulation
385	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792620	Patientenpopulation
386	NCT04661137	Hackensack MH. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04661137	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
387	NCT04700176	Hackensack MH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700176	Patientenpopulation
388	EUCTR2017-003950-18-GR	Hellenic Society of Hematology. 2020 Jul 6. 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	Intervention
389	EUCTR2017-003951-44-GR	Hellenic Society of Hematology. 2020 Jul 6. 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	Intervention
390	EUCTR2018-002282-19-GR	Hellenic Society of Hematology. 2020 Okt 26. 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	Intervention
391	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. 2020 Dez 12. 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	Intervention
392	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450057	Intervention
393	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2020 Dez 12. 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	Intervention
394	NCT04814615	Hoag Memorial HP. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04814615	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
395	NCT03068351	Hoffmann-La R. 2020 Dez 12. 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	Intervention
396	NCT02431208	Hoffmann-La R. 2021 Apr 12. 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	Intervention
397	EUCTR2016-002600-90-BE	HOVON Foundation. 2021 Mrz 8. 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-BE	Patientenpopulation
398	EUCTR2016-002600-90-NL	HOVON Foundation. 2021 Apr 5. 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	Patientenpopulation
399	EUCTR2018-004076-35-ES	Incyte Corporation. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Randomized Open-Label Phase ½ 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	Intervention
400	NCT03837509	Incyte Corporation. 2021 Feb 8. 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	Intervention
401	JPRN-jRCTs031190045	Inokuchi K. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Effect of Daratumumab on Myeloma EMD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190045	Intervention
402	NCT02541383	Intergroupe Francophone dM. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541383	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
403	EUCTR2014-004781-15-NL	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004781-15-NL	Patientenpopulation
404	NCT03289299	International Myeloma Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289299	Patientenpopulation
405	NCT02970747	iOMEDICO AG. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Non-interventional Study of Kyprolis in Combination With Revlimid and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970747	Intervention
406	NCT04895917	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895917	Patientenpopulation
407	JPRN-jRCT2011210001	Ishibashi H. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210001	Patientenpopulation
408	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	Intervention
409	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	Intervention
410	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
411	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
412	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
413	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 orRefractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173665	Intervention
414	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
415	JPRN-JapicCTI-183867	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Jun 15. 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=JPRN-JapicCTI-183867	Intervention
416	JPRN-UMIN000031220	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Sep 7. 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	Intervention
417	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Dez 12. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
418	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Dez 12. 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
419	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Feb 22. 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	Intervention
420	JPRN-JapicCTI-184162	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Mai 17. 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
421	JPRN-JapicCTI-205280	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Mai 17. 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 CARTITUDE-4. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205280	Intervention
422	JPRN-JapicCTI-183931	Janssen Pharmaceutical KK. 2021 Mai 17. 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
423	NCT02195479	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
424	NCT03023423	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
425	NCT03357952	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
426	NCT04121260	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
427	NCT02927925	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
428	NCT03320707	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
429	NCT03234972	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
430	NCT03201965	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
431	NCT02136134	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
432	NCT02413489	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
433	NCT01985126	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
434	NCT00574288	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax┬«-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574288	Intervention
435	NCT01615029	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
436	NCT02852837	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Intervention
437	NCT02477891	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477891	Intervention
438	NCT04264884	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04264884	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
439	NCT02252172	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
440	NCT02874742	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874742	Patientenpopulation
441	NCT03011034	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
442	NCT02519452	Janssen R;Development LLC. 2021 Jan 11. 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	Intervention
443	NCT02076009	Janssen R;Development LLC. 2021 Jan 18. 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	Intervention
444	NCT03217812	Janssen R;Development LLC. 2021 Jan 18. 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
445	NCT03384654	Janssen R;Development LLC. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to 1 and Less Than or Equal to 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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
446	NCT01998971	Janssen R;Development LLC. 2021 Mrz 8. 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	Vergleichstherapie
447	NCT03301220	Janssen R;Development LLC. 2021 Mrz 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=NCT03301220	Patientenpopulation
448	NCT04133636	Janssen R;Development LLC. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04133636	Intervention
449	NCT03277105	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 3. 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	Intervention
450	NCT03412565	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 3. 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
451	NCT03652064	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. 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
452	NCT04181827	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
453	NCT03901963	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901963	Patientenpopulation
454	NCT02316106	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 10. 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
455	DRKS00007830	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007830	Patientenpopulation
456	NCT04722146	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722146	Intervention
457	NCT03871829	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. 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	Intervention
458	DRKS00007485	Janssen R;Development LLC. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007485	Intervention
459	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 2020 Dez 12. 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	Patientenpopulation
460	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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
461	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	Intervention
462	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
463	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
464	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
465	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
466	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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
467	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
468	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	Intervention
469	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
470	EUCTR2014-002273-11-GB	Janssen-Cilag International NV. 2020 Apr 20. 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=EUCTR2014-002273-11-GB	Patientenpopulation
471	EUCTR2019-001413-16-GB	Janssen-Cilag International NV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A Randomized Study Comparing JNJ-68284528 versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001413-16-GB	Intervention
472	EUCTR2016-003328-22-NL	Janssen-Cilag International NV. 2021 Jan 5. 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-NL	Patientenpopulation
473	EUCTR2017-002611-34-BE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Jan 18. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
474	EUCTR2017-000206-38-SE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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	Intervention
475	EUCTR2016-001205-16-BE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
476	EUCTR2016-001205-16-SE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
477	EUCTR2017-003377-34-SE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
478	EUCTR2017-003377-34-DE	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. 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
479	EUCTR2011-005692-16-NL	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005692-16-NL	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
480	EUCTR2019-000330-19-NL	Janssen-Cilag International NV. 2021 Apr 26. 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-NL	Intervention
481	NCT03447808	Jennifer W. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447808	Patientenpopulation
482	NCT03768960	Johnson &Johnson Private Limited. 2021 Mai 10. 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	Intervention
483	CTRI/2019/06/019546	Johnson and Johnson Private Limited. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: The purpose of this study is to demonstrate the safety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019546	Intervention
484	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042	Intervention
485	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	Intervention
486	EUCTR2020-004349-35-DK	Klinisk Forskningsenhed, Medicinsk Afdeling. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Melflufen with dexamethasone and continued daratumumab in patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004349-35-DK	Intervention
487	NCT04070378	Marc LG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer‘s Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070378	Patientenpopulation
488	JPRN-jRCTs031200320	MARUYAMA D. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: JCOG1911: Randomized phase III study of daratumumab (D) versus bortezomib plus D as a maintenance therapy after D-MPB for Elderly or non-elderly patients refusing transplant with untreated multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200320	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
489	NCT04714372	Masonic Cancer Center UoM. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714372	Patientenpopulation
490	NCT03477539	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03477539	Intervention
491	NCT03012880	Mayo C. 2020 Dez 12. 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	Patientenpopulation
492	NCT03432741	Mayo C. 2021 Feb 22. 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
493	NCT04230304	Mayo C. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230304	Patientenpopulation
494	NCT04892264	Mayo C. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892264	Patientenpopulation
495	NCT04868838	Mayo C. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868838	Patientenpopulation
496	EUCTR2020-000382-16-DE	Medical Center - University of Freiburg. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment of relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) patients in combination with panobinostat, bortezomib-and dexamethasone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000382-16-DE	Intervention
497	EUCTR2019-001645-41-SE	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase II Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001645-41-SE	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
498	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
499	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290950	Patientenpopulation
500	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
501	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04467281	Intervention
502	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497961	Intervention
503	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490344	Intervention
504	NCT03221634	Merck S;Dohme Corp.. 2020 Dez 12. 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	Intervention
505	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Feb 16. 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	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
506	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	Intervention
507	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03606577	Patientenpopulation
508	NCT03701321	National Cancer Institute (. 2020 Dez 12. 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	Intervention
509	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04827979	Patientenpopulation
510	NCT03143036	National University Hospital S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143036	Intervention
511	NCT02955810	National University of Ireland GI. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955810	Intervention
512	NCT04136756	Nektar T. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136756	Intervention
513	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944565	Intervention
514	JPRN-jRCT2031200392	Okubo S. 2021 Mrz 30. WHO ICTRP: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [M15-654]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200392	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
515	NCT04775550	Omar N. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: DARA RVD For High Risk SMM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04775550	Patientenpopulation
516	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	Intervention
517	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	Intervention
518	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncopeptides AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ	Intervention
519	EUCTR2019-002161-36-HU	Oncopeptides AB. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-HU	Intervention
520	EUCTR2019-002161-36-GR	Oncopeptides AB. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-GR	Intervention
521	EUCTR2019-002161-36-SK	Oncopeptides AB. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-SK	Intervention
522	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556	Intervention
523	EUCTR2019-002161-36-NO	Oncopeptides AB. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-NO	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
524	EUCTR2019-002161-36-BG	Oncopeptides AB. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-BG	Intervention
525	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649060	Intervention
526	EUCTR2019-002161-36-FI	Oncopeptides AB. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A study comparing treatment with Melflufen in combination with Daratumumab and daratumumab treatment only in patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002161-36-FI	Intervention
527	JPRN-JapicCTI-173732	ONO PHARMACEUTICAL CO. L. 2021 Mai 17. 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	Intervention
528	NCT04513639	Oslo University Hospital. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513639	Patientenpopulation
529	EUCTR2019-004401-27-NO	Oslo University Hospital DoH. 2020 Jun 8. WHO ICTRP: The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004401-27-NO	Patientenpopulation
530	EUCTR2019-004683-22-NO	Ostfold HT. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004683-22-NO	Patientenpopulation
531	NCT04703621	Ostfold HT. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: The DART Study-Daratumumab Treatment in ITP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703621	Patientenpopulation
532	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04474938	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
533	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589222	Intervention
534	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2021 Mrz 22. 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	Patientenpopulation
535	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	Intervention
536	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. 2020 Dez 12. 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	Intervention
537	NCT04610320	Ronald W. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04610320	Patientenpopulation
538	NCT04088903	Ronald W. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088903	Patientenpopulation
539	NCT04230031	Saad ZU. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230031	Intervention
540	NCT04361851	Saad ZU. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361851	Intervention
541	NCT04113018	Saad ZU. 2021 Apr 19. 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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
542	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
543	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	Intervention
544	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	Intervention
545	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065308	Intervention
546	KCT0005839	Seoul National University Hospital. 2021 Feb 23. WHO ICTRP: Phase 2 study of Daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005839	Patientenpopulation
547	NCT03695744	Singapore General Hospital. 2020 Dez 12. 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
548	NCT04071457	Southwest Oncology Group. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071457	Intervention
549	NCT04205240	Srinivas D. 2021 Mrz 29. 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	Intervention
550	EUCTR2019-000991-41-GR	Stichting European MN. 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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
551	NTR6297	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 Mai 24. 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	Patientenpopulation
552	NCT03537599	Sumithira V. 2020 Dez 12. 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
553	NCT02807558	Syros P. 2021 Mrz 16. 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
554	JPRN-jRCTs051200043	Takaori-Kondo A. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Phase II trial of the clinical efficacy and safety of treatment combinations including consolidation with lenalidomide/daratumumab/dexamethasone for transplant-eligible patients with previously untreated multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200043	Patientenpopulation
555	NCT04776018	Takeda. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776018	Intervention
556	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Feb 1. 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
557	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790474	Patientenpopulation
558	EUCTR2016-002670-12-GB	Univeristy of Leeds. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agents in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002670-12-GB	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
559	NCT02977494	Universitätsklinikum H. 2021 Feb 8. 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	Intervention
560	NCT03757221	University Hospital C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib - Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757221	Intervention
561	NCT03993912	University Hospital L. 2020 Dez 12. 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
562	NCT02816476	University Hospital L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816476	Patientenpopulation
563	NCT02626481	University Hospital L. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626481	Intervention
564	NCT03669445	University Hospital T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03669445	Patientenpopulation
565	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	Intervention
566	NCT03004287	University of Arkansas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004287	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
567	NCT04396496	University of Arkansas. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396496	Patientenpopulation
568	EUCTR2019-002147-20-GB	University of Birmingham. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A randomised trial of Daratumumab to remove myeloma cells from blood stem cells before an autograft for patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002147-20-GB	Patientenpopulation
569	NCT03590652	University of California SD. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590652	Intervention
570	NCT04407442	University of California SF. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407442	Intervention
571	NCT01665794	University of Chicago. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794	Intervention
572	NCT03500445	University of Chicago. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500445	Patientenpopulation
573	NCT04656951	University of Cologne. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04656951	Patientenpopulation
574	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2020 Dez 12. 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	Patientenpopulation
575	NCT04635189	University of Rochester. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04635189	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
576	NCT04782687	US OR. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782687	Patientenpopulation
577	NCT02419118	Vejle H. 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
578	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	Intervention
579	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	Intervention
580	NCT03184194	VU University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184194	Intervention
581	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150692	Intervention
582	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenstr?m‘s Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Intervention
583	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302324	Intervention
584	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04270175	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Datenbank der EMA			
585	*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=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147568	Intervention
586	*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=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=147568	Intervention
AMIce Datenbank [b]			
587	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674740 Zulassungsinhaber: 8124859 Abacus Medicine A/S https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=FED2125EC4F846EEB06D642B6294DD0E&directdisplay=true&docid=1	Intervention
588	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2672891 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=F73AD7E1883B4E67A6259961D9B360BE&directdisplay=true&docid=2	Intervention
589	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673601 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=A7025ACCAB8C465E9D78CC9A79D0AA77&directdisplay=true&docid=3	Intervention
590	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673188 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=98FD8A09AD1F46D3BFA5B97388FE1351&directdisplay=true&docid=4	Intervention
591	EU/1/16/1101/003	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674781 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=97748644A7E14EFF8247F9BA259E3F74&directdisplay=true&docid=5	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
592	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673600 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=0DFC294DFA724DFF88391947F6D6834E&directdisplay=true&docid=6	Intervention
593	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674740 Zulassungsinhaber: 8124859 Abacus Medicine A/S https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=FED2125EC4F846EEB06D642B6294DD0E&directdisplay=true&docid=1	Intervention
594	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2672891 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=F73AD7E1883B4E67A6259961D9B360BE&directdisplay=true&docid=2	Intervention
595	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673601 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=A7025ACCAB8C465E9D78CC9A79D0AA77&directdisplay=true&docid=3	Intervention
596	EU/1/16/1101/002	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673188 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=98FD8A09AD1F46D3BFA5B97388FE1351&directdisplay=true&docid=4	Intervention
597	EU/1/16/1101/003	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2674781 Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag International NV https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=97748644A7E14EFF8247F9BA259E3F74&directdisplay=true&docid=5	Intervention
598	EU/1/16/1101/001	Arzneimittelbezeichnung: Darzalex Eingangsnummer: 2673600 Zulassungsinhaber: Orifarm GmbH https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=0DFC294DFA724DFF88391947F6D6834E&directdisplay=true&docid=6	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Datenbank PharmNetBund [c]			
599	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg Germany. PharmNetBund: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylaseinhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone as a quadruplet in relapsed / refractory multiple myeloma (RRMM) patients. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=1&_changebranch=true	Patientenpopulation
600	2019-003856-35	University of Cologne Germany. PharmNetBund: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligiblemyeloma patients followed by daratumumab re-treatment atfirst relapse (GMMGDADA). https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=2&_changebranch=true	Patientenpopulation
601	2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV Belgium. PharmNetBund: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=3&_changebranch=true	Intervention
602	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV Belgium. PharmNetBund: A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma (TRIMM-2). https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=4&_changebranch=true	Intervention
603	2019-002161-36	Oncopeptides AB Sweden. PharmNetBund: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=5&_changebranch=true	Intervention
604	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd United Kingdom. PharmNetBund: DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=6&_changebranch=true	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
605	2018-004076-35	Incyte Corporation United States. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=7&_changebranch=true	Intervention
606	2018-004185-34	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administrationin Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared withCarfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Multiple Myelomawho have been Previously Treated with Daratumumab to EvaluateDaratumumab Retreatment. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=8&_changebranch=true	Intervention
607	2018-002992-16	European Myeloma Network (EMN) Netherlands. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=9&_changebranch=true	Patientenpopulation
608	2018-001545-13	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=10&_changebranch=true	Patientenpopulation
609	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd United Kingdom. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=11&_changebranch=true	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
610	2016-000860-40	Celgene Corporation United States. PharmNetBund: 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 AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH OTHER TREATMENTS IN SUBJECTS WITH MULTIPLE MYELOMA. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=12&_changebranch=true	Intervention
611	2017-004203-41	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=13&_changebranch=true	Intervention
612	2017-003377-34	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=14&_changebranch=true	Patientenpopulation
613	2017-001618-27	European Myeloma Network (EMN) Netherlands. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=15&_changebranch=true	Patientenpopulation
614	2016-001205-16	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=17&_changebranch=true	Patientenpopulation
615	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=18&_changebranch=true	Patientenpopulation
616	2016-003801-32	Celgene International II Sàrl Switzerland. PharmNetBund: 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	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Recent Multiple Myeloma Therapy. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=19&_changebranch=true	
617	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc. United States. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=20&_changebranch=true	Intervention
618	2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf Germany. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=21&_changebranch=true	Patientenpopulation
619	2016-001209-17	Celgene International II Sàrl Switzerland. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=22&_changebranch=true	Intervention
620	2014-002273-11	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: 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://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=23&_changebranch=true	Patientenpopulation
621	2014-005139-14	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=24&_changebranch=true	Patientenpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
622	2014-002272-88	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjectswith Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=25&_changebranch=true	Patientenpopulation
623	2014-000255-85	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=26&_changebranch=true	Intervention
624	2013-005525-23	Janssen-Cilag International N.V. Belgium. PharmNetBund: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=27&_changebranch=true	Intervention

a: Aufgrund technischer Limitationen auf dem ICTRP Suchportal sind die hinterlegten Links der ausgeschlossenen Treffer nicht funktional.
b: Aufgrund einer technischen Umstellung ist der Zugriff auf Zusatztexte (Dokumente) in der AMIce Datenbank derzeit leider nicht möglich. Daher wurde eine zusätzliche Suche auf der Seite von PharmNetBund durchgeführt.
c: Die hinterlegten Links der Treffer der PharmNetBund Recherche sind erst nach Anmeldung auf dem Suchportal funktional.
Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden MEHRFACH aufgeführt.
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:
ClinicalTrials.gov: Last Update Posted
EU Clinical Trials Register: Start Date
International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

Tabelle 4-211 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA für Teilanwendungsgebiet B.1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238). Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention
2	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
3	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation
4	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation
5	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456). Celgene GmbH Beginn des Verfahrens: 15.06.2019 Beschlussfassung: 05.12.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
6	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Multiples Myelom, Monotherapie). Janssen Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 01.05.2017 Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/290/	Intervention
7	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2021-01-15-D-617). Amgen GmbH 2021 Beginn des Verfahrens: 15.01.2021 Beschlussfassung: 15.07.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/640/	Intervention
8	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/	Intervention
9	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310). Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/	Patientenpopulation
10	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) (Vorgangsnummer 2020-09-15-D-582). GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2020 Beginn des Verfahrens: 15.09.2020 Beschlussfassung: 04.03.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302). Amgen GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/	Intervention
12	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272). Takeda GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.01.2017 Befristung des Beschlusses: 01.11.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/	Intervention
13	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/	Patientenpopulation
14	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2020-10-01-D-598). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.10.2020 Beschlussfassung: 01.04.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/595/	Patientenpopulation
15	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Amyloidose) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391). Alnylam Germany GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/389/	Patientenpopulation
16	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-561). Celgene GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.08.2020 Beschlussfassung: 21.01.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Fulvestrant) (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-574). Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.09.2020 Beschlussfassung: 18.02.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/	Patientenpopulation
18	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 5%, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.01.2019 Beschlussfassung: 20.06.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/	Patientenpopulation
19	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376). Novartis Pharma GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 15.09.2018 Beschlussfassung: 07.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/	Patientenpopulation
20	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; Erstlinie; Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison) (Vorgangsnummer 2020-06-15-D-564). Takeda GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.06.2020 Beschlussfassung: 03.12.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/557/	Patientenpopulation
21	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation) (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-512). Hexal AG 2020 Beginn des Verfahrens: 15.05.2020 Beschlussfassung: 05.11.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/549/	Patientenpopulation
22	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314). Roche Pharma AG 2017 Beginn des Verfahrens: 01.10.2017 Beschlussfassung: 16.03.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	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). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/	Patientenpopulation
24	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 01.09.2019 Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Patientenpopulation
25	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 01.09.2019 Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Patientenpopulation
26	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529). Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.03.2020 Beschlussfassung: 17.09.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/	Patientenpopulation
27	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530). Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.03.2020 Befristung des Beschlusses: 01.09.2023 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	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). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/	Patientenpopulation
29	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375). Novartis Pharma GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 15.09.2018 Beschlussfassung: 07.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/	Patientenpopulation
30	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie) (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313) Roche Pharma AG Beginn des Verfahrens: 01.10.2017 Beschlussfassung: 16.03.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/	Patientenpopulation
31	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491) Roche Pharma AG Beginn des Verfahrens: 15.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/	Patientenpopulation
32	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255) Amgen GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2016 Beschlussfassung: 19.01.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/	Intervention
33	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom) (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-620) Eisai GmbH Beginn des Verfahrens: 01.01.2021 Beschlussfassung: 01.07.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/638/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, post-, prä- und perimenopausale Frauen, Kombination mit Fulvestrant, Kombination mit Aromatasehemmer) (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-430) Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 15.01.2019 Beschlussfassung: 04.07.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/	Patientenpopulation
35	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402) AstraZeneca GmbH Beginn des Verfahrens: 15.10.2018 Beschlussfassung: 04.04.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/	Patientenpopulation
36	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-517) Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/	Patientenpopulation
37	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-607) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Beginn des Verfahrens: 01.12.2020 Beschlussfassung: 20.05.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/620	Patientenpopulation
38	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Beginn des Verfahrens: 15.12.2020 Beschlussfassung: 03.06.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie) (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Beginn des Verfahrens: 15.12.2020 Beschlussfassung: 03.06.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/	Patientenpopulation
40	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Beginn des Verfahrens: 01.06.2017 Beschlussfassung: 17.11.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/	Patientenpopulation
41	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre) (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-350) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Beginn des Verfahrens: 15.02.2018 Beschlussfassung: 02.08.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/349/	Patientenpopulation
42	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-518) Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/	Patientenpopulation
43	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414) AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018 Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/238/	Intervention
45	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) (Vorgangsnummer: 2018-12-01-D-415). AbbVie Deutschland GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.12.2018 Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/	Patientenpopulation
46	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.07.2016 Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Patientenpopulation
47	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention
48	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation
50	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522) Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation
51	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456) Celgene GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 15.06.2019 Beschlussfassung: 05.12.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/	Intervention
52	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490) Bristol-Myers Squibb GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/	Intervention
53	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310) Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
54	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) (Vorgangsnummer 2020-09-15-D-582) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2020 Beginn des Verfahrens: 15.09.2020 Beschlussfassung: 04.03.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/	Patientenpopulation
55	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302) Amgen GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/	Intervention
56	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272) Takeda GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.01.2017 Beschlussfassung: 06.07.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/	Intervention
57	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Multiples Myelom, Monotherapie) Janssen Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 01.05.2017 Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/290/	Intervention
58	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Patientenpopulation
59	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
61	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
62	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation
63	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation
64	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
65	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation
66	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238). Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention
67	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310) Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/	Intervention
68	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
69	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation

Tabelle 4-212 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA für Teilanwendungsgebiet B.2

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238). Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention
2	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
3	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation
5	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456). Celgene GmbH Beginn des Verfahrens: 15.06.2019 Beschlussfassung: 05.12.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/	Intervention
6	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Multiples Myelom, Monotherapie). Janssen Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 01.05.2017 Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/290/	Intervention
7	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2021-01-15-D-617). Amgen GmbH 2021 Beginn des Verfahrens: 15.01.2021 Beschlussfassung: 15.07.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/640/	Intervention
8	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310). Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/	Patientenpopulation
10	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) (Vorgangsnummer 2020-09-15-D-582). GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2020 Beginn des Verfahrens: 15.09.2020 Beschlussfassung: 04.03.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/	Intervention
11	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302). Amgen GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/	Intervention
12	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272). Takeda GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.01.2017 Befristung des Beschlusses: 01.11.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/	Intervention
13	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
14	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2020-10-01-D-598). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.10.2020 Beschlussfassung: 01.04.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/595/	Patientenpopulation
15	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Amyloidose) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391). Alnylam Germany GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/389/	Patientenpopulation
16	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-561). Celgene GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.08.2020 Beschlussfassung: 21.01.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/	Patientenpopulation
17	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Fulvestrant) (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-574). Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 01.09.2020 Beschlussfassung: 18.02.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/	Patientenpopulation
18	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 5%, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.01.2019 Beschlussfassung: 20.06.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/	Patientenpopulation
19	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376). Novartis Pharma GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 15.09.2018 Beschlussfassung: 07.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; Erstlinie; Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison) (Vorgangsnummer 2020-06-15-D-564). Takeda GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.06.2020 Beschlussfassung: 03.12.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/557/	Patientenpopulation
21	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation) (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-512). Hexal AG 2020 Beginn des Verfahrens: 15.05.2020 Beschlussfassung: 05.11.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/549/	Patientenpopulation
22	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314). Roche Pharma AG 2017 Beginn des Verfahrens: 01.10.2017 Beschlussfassung: 16.03.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/	Patientenpopulation
23	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). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/	Patientenpopulation
24	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 01.09.2019 Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 01.09.2019 Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Patientenpopulation
26	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529). Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.03.2020 Beschlussfassung: 17.09.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/	Patientenpopulation
27	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530). Novartis Pharma GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.03.2020 Befristung des Beschlusses: 01.09.2023 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/	Patientenpopulation
28	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). Roche Pharma AG 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/	Patientenpopulation
29	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375). Novartis Pharma GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 15.09.2018 Beschlussfassung: 07.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie) (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313) Roche Pharma AG Beginn des Verfahrens: 01.10.2017 Beschlussfassung: 16.03.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/	Patientenpopulation
31	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491) Roche Pharma AG Beginn des Verfahrens: 15.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/	Patientenpopulation
32	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255) Amgen GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2016 Beschlussfassung: 19.01.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/	Intervention
33	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom) (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-620) Eisai GmbH Beginn des Verfahrens: 01.01.2021 Beschlussfassung: 01.07.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/638/	Patientenpopulation
34	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, post-, prä- und perimenopausale Frauen, Kombination mit Fulvestrant, Kombination mit Aromatasehemmer) (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-430) Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 15.01.2019 Beschlussfassung: 04.07.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/	Patientenpopulation
35	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402) AstraZeneca GmbH Beginn des Verfahrens: 15.10.2018 Beschlussfassung: 04.04.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
36	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-517) Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/	Patientenpopulation
37	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-607) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Beginn des Verfahrens: 01.12.2020 Beschlussfassung: 20.05.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/620	Patientenpopulation
38	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Beginn des Verfahrens: 15.12.2020 Beschlussfassung: 03.06.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/	Patientenpopulation
39	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie) (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Beginn des Verfahrens: 15.12.2020 Beschlussfassung: 03.06.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/	Patientenpopulation
40	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Beginn des Verfahrens: 01.06.2017 Beschlussfassung: 17.11.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre) (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-350) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Beginn des Verfahrens: 15.02.2018 Beschlussfassung: 02.08.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/349/	Patientenpopulation
42	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-518) Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 01.03.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/	Patientenpopulation
43	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414) AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018 Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/	Patientenpopulation
44	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/238/	Intervention
45	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) (Vorgangsnummer: 2018-12-01-D-415). AbbVie Deutschland GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.12.2018 Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/	Patientenpopulation
46	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.07.2016 Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
47	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention
48	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
49	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation
50	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522) Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation
51	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456) Celgene GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 15.06.2019 Beschlussfassung: 05.12.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/	Intervention
52	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien,	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490) Bristol-Myers Squibb GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 01.10.2019 Beschlussfassung: 02.04.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/	
53	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310) Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/	Intervention
54	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) (Vorgangsnummer 2020-09-15-D-582) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2020 Beginn des Verfahrens: 15.09.2020 Beschlussfassung: 04.03.2021 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/	Patientenpopulation
55	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302) Amgen GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/	Intervention
56	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272) Takeda GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.01.2017 Beschlussfassung: 06.07.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/	Intervention
57	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Multiples Myelom, Monotherapie) Janssen Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 01.05.2017 Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/290/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Patientenpopulation
59	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238) Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention
60	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
61	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation
62	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation
63	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	
64	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation
65	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	Patientenpopulation
66	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238). Janssen-Cilag GmbH 2016 Beginn des Verfahrens: 01.06.2016 Beschlussfassung: 01.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/	Intervention
67	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310) Janssen-Cilag GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 15.08.2017 Beschlussfassung: 15.02.2018 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/	Intervention
68	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403). Janssen-Cilag GmbH 2018 Beginn des Verfahrens: 01.10.2018 Beschlussfassung: 22.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/	Patientenpopulation
70	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522). Janssen-Cilag GmbH 2020 Beginn des Verfahrens: 15.02.2020 Beschlussfassung: 20.08.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/	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 Studie APOLLO

Tabelle 4-213 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 Studie APOLLO

Tabelle 4-213 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie APOLLO

Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APOLLO

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Vergleich der Wirksamkeit von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) zu derjenigen von Pomalidomid und Dexamethason (Pd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom (MM), die mindestens eine vorangegangene Therapielinie erhalten haben, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor (PI). **Hypothese:** Die Therapie mit D-Pd verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit Pd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die mindestens eine vorangegangene Therapielinie erhalten haben, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen PI.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2-3 vs. ≥4) und ISS-Stadium (1, 2 oder 3) **Verblindung:** open-label **Design:** zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Datum des Ursprungs-Protokolls: 07.04.2017** **Amendment 1 (13.10.2017)** Substanzielles Amendment auf Basis der Kriterien in Artikel 10(a) der Direktive 2001/20/EC des Europäischen Parlaments und des Rats der Europäischen Union. • Überarbeitungen aufgrund der Aufnahme der subkutanen (s.c.) Gabe von Daratumumab in das Studienprotokoll: o Beschreibung, dass allen Studienteilnehmern, die neu in die Studie eingeschlossen werden, Daratumumab s.c. verabreicht wird. Studienteilnehmer, denen Daratumumab bereits intravenös (i.v.) verabreicht wurde, können ab Zyklus 3 an Tag 1 eines jeden Zyklus auf die s.c.-Gabe umgestellt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Klarstellende Textpassagen hinzugefügt, dass Studienteilnehmer, die auf die s.c.-Gabe umgestellt werden, auf die zu erreichende Gesamtteilnehmerzahl von 302 angerechnet werden. ○ Ergänzungen der Dosierungsangabe für die s.c.-Gabe. ○ Erläuterungen und Ergänzungen bezüglich rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20), die in der s.c.-Arzneiform von Daratumumab enthalten ist und deren Immunogenität in der Studie evaluiert wird. ○ Ergänzung von Informationen zu Unerwünschten Ereignissen in Bezug zur s.c.-Gabe. ○ Vorteile der s.c.-Gabe werden erörtert. ○ Beschreibung der Vorbereitung der Arzneiformen zur s.c. bzw. i.v. Gabe wurde ergänzt. ○ Ergänzungen zur Immunogenitätsanalyse sowie von Tabellen mit den Zeitpunkten für die Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Immunogenität für die drei unterschiedlichen Gruppen von Studienteilnehmern (nur s.c., Umstellung von i.v. auf s.c., nur i.v.). ○ Ergänzung, dass Antikörperbildung gegenüber Daratumumab und rHuPH20 mittels zwei Blutproben untersucht werden soll, wenn infusionsbedingte Reaktionen auftreten ○ Klarstellung des Zeitpunkts zur Sicherheitsbeurteilung in Abhängigkeit der ersten s.c.-Gabe in der Studie. ○ Berücksichtigung der s.c.- versus der i.v.-Gabe in den Abschnitten zur Statistik. ○ Hinweis ergänzt, dass eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden könnte, die Patienten ausschließt, die Daratumumab bereits i.v. erhalten haben. ○ Anpassung des Zeitpuknt des IDMC Safety Reviews an die s.c. Applikation • Klarstellungen in den Ein- und Ausschlusskriterien: ○ Für die Einschlusskriterien #4 und #5 wurde ergänzt, dass das jeweilige Ansprechen nach der Definition der modifizierten IMWG-Kriterien vom Studienarzt beurteilt wird. ○ Für Einschlusskriterium #10 wurde ergänzt, dass eine Transfusion zum Erreichen der entsprechenden Blutwerte nicht zulässig ist. Der Hämoglobinwert wurde spezifiziert. ○ Für Ausschlusskriterium #8a wurde eine zeitliche Referenz ergänzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Der Sponsor muss die Eignung des Patienten zur Teilnahme an der Studie im eCRF bestätigen. ○ Hinweis zum embryofetalen Risiko von Pomalidomid ergänzt: Alle Studienteilnehmer müssen den lokalen Empfehlungen zur Schwangerschaftsverhütung folgen und die Studienärzte müssen über Details dieser Vorgaben aufklären. • Klarstellung zur Screeningphase im Schema des Studiendesigns • Ergänzung regulatorischer Informationen bezüglich der FDA Zulassung • Klarstellung bezüglich der Verfügbarkeit von Studienmedikation • Klarstellung zur Dexamethason-Gabe, wenn sie zeitlich mit der Prä-Infusionsmedikation überlappt. • Klarstellung zum Umgang mit infusionsbedingten Reaktionen (IRRs). • Informationen zum Umgang mit Daratumumab-bedingten Toxizitäten und Therapieabbrüchen hinzugefügt. • Klarstellung, dass die Diagnose Krankheitsprogression (PD) durch eine anschließende Untersuchung bestätigt werden muss. • Ergänzung von Details und Beschreibung des Bewertungsprozesses zur Meldung einer PD an den Sponsor. • Klarstellung zu Zeitpunkten für Untersuchungen zur Krankheitsbeurteilung. • Hinzufügen eines Abschnitts zum Zeitpunkt von Laboruntersuchungen, die vor jeder Gabe von Studienmedikation erfolgt und beurteilt sein müssen. • Hinzufügen eines Abschnitts zu den Erhebungszeitpunkten: Alle Erhebungen sollten jeweils vor Gabe der Studienmedikation abgeschlossen sein, es sei denn, es wird explizit anders gefordert. PRO (Patient Reported Outcome, patientenberichteter Endpunkt) Erhebungen sollten vor jedweder Studienprozedur abgeschlossen sein, um die Wahrnehmung des Patienten nicht zu beeinflussen. Post-Baseline Untersuchungen dürfen um plus oder minus 3 Tage vom Zeitplan abweichen, der Studienteilnehmer sollte im Anschluss aber zum originären Zeitplan zurückkehren. • Klarstellung des Zeitplans von Untersuchungen während der Screeningphase. • Spezifizierung des Zeitraums zwischen Randomisierung und erster Gabe von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation: 3 Tage sollten nicht überschritten werden. • Weitere Klarstellungen bezüglich verschiedener Erhebungszeitpunkte. • Anpassung der Definition von Studienteilnehmern mit erhöhtem Risiko für respiratorische Komplikationen. • Hinzufügen von Details zu den Berichtszeiträumen für sekundäre Primärmalignome und die mutmaßliche Übertragung von Krankheitserregern. • Informationen zur Dokumentation von Ein- und Ausschlusskriterien hinzugefügt. • Anpassung des Wortlauts zur Quantifizierung des Wachstums von Läsionen basierend auf den modifizierten IMWG-Kriterien von 2016. • Klarstellung, dass der Computeralgorithmus für die primäre PFS-Analyse die modifizierten IMWG-Kriterien zugrunde legt. • Ergänzung der Definition einer neuen Therapielinie. • Weitere Korrekturen erfolgt. **Amendment 2 (03.04.2018)** Amendment auf Basis von Empfehlungen der deutschen Gesundheitsbehörden • Einschlusskriterium #11 dahingehend ergänzt, dass den lokalen Empfehlungen zur Schwangerschaftsverhütung und dem örtlichen REMS-Programm (Pomalidomid Risk Evaluation Mitigation Strategy) oder dem „Global Pregnancy Prevention Plan“ für Pomalidomid Folge geleistet werden sollte. • Ausschlusskriterien #9 und #10 bezüglich der Hepatitis- bzw. HIV-Testung angepasst; Ausschlusskriterium #18 bezüglich Allergien, Hypersensitivität oder Intoleranzen und #19 bezüglich Lebendvakzinierung hinzugefügt. • Klarstellung zur Therapieweiterführung, wenn eine Komponente abgesetzt wurde. • Ergänzung zum Daratumumab Pharmacy Manual • Tabelle zu den Zeitpunkten zur Gabe von Studienmedikation angepasst. • Ergänzungen zur s.c. Verabreichung • Klarstellungen zu den Untersuchungen während der Screeningphase. • Hinzufügen, dass eine ältere Knochenmarksbiopsie zur MRD-Bestimmung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		herangezogen werden kann, sofern keine Biopsie in der Screeningphase erfolgt. • Klarstellung der Kategorisierung von Unerwünschten Ereignissen für PD, Tod und abweichende Laborwerte. • Klarstellung, dass spezifisches Monitoring nur auf Patienten zutrifft, die i.v. behandelt werden. • Ergänzung zur Knochenmarksbiopsie. • Anpassungen in der Tabelle der Untersuchungszeiten. • Hinzufügen eines Abschnitts zur Levofloxacinprophylaxe. • Klarstellung zur Erfassung von schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden UE im eCRF • Abschnitt zu Schwangerschaft ergänzt. • Klarstellung, dass Produktbeanstandungen keine schwerwiegenden UE darstellen, aber in denselben Zeitspannen berichtet werden. • Anpassung der Cut-off-Werte für das M-Protein gemäß den aktuellen IMWG-Kriterien. • Weitere Korrekturen erfolgt. **Amendment 3 (16.10.2020)** Amendment basierend auf positiven Ergebnissen der primären Analyse: • Anpassung geplanter Evaluationen für Patienten die nach der primären Analyse die Studienmedikation fortsetzten. • Klarstellung im Hinblick auf die Durchführung von Laboruntersuchungen. • Klarstellung im Hinblick auf die Rolle des IDMC bei der primären Analyse des PFS. • Klarstellung im Hinblick auf den Umgang mit Patienten die nach Abschluss der Datenerhebung die Studienmedikation fortsetzten. • Klarstellung im Hinblick auf das Ende der Datenerhebung. • Weitere Korrekturen erfolgt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: 1. Männer und Frauen, die mindestens 18 Jahre alt sind. 2. Eine freiwillige schriftliche Einwilligung muss nach erfolgter Aufklärung und vor jeglicher Durchführung einer Studien-bezogenen Anwendung erfolgen.

		3. Patienten mit nachweislichem MM, wie durch die folgenden Kriterien definiert: • IgG-Myelom: Serum-M-Protein ≥1,0 g/dl oder Urin-M-Protein ≥200 mg/24 Stunden, oder • IgA-, IgM-, IgD-, IgE-Myelom: Serum-M-Protein ≥0,5 g/dl oder Urin-M-Protein ≥200 mg/24 Stunden, oder • Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥10 mg/dl und abnormales Verhältnis der freien Leichtketten kappa / lambda im Serum) 4. Die Studienteilnehmer müssen zuvor eine Antimyelom-Therapie erhalten haben. Die vorherige Behandlung muss sowohl ein PI- als auch ein Lenalidomid-haltiges Therapieregime umfasst haben. Der Studienteilnehmer muss auf die vorherige Therapie angesprochen haben (d.h. partielles Ansprechen oder besser gemäß Bestimmung durch den Studienarzt nach Definition der modifizierten IMWG-Kriterien). 5. Für die Studienteilnehmer muss eine nachgewiesene PD während oder nach der letzten Therapie dokumentiert sein, die durch den Studienarzt nach Definition der modifizierten IMWG-Kriterien festgestellt wurde. 6. Studienteilnehmer, die nur eine vorangegangene Therapie erhalten haben, müssen während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss des Lenalidomid-haltigen Therapieregimes progredient geworden sein (d.h. Lenalidomid-refraktär). 7. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von ≤2. 8. Bereitschaft und Fähigkeit, an den Studieninterventionen teilzunehmen. 9. Bei Studienteilnehmern mit Toxizitäten durch vorangegangene Therapien müssen diese Toxizitäten aufgelöst oder auf Grad ≤1 stabilisiert werden. 10. Alle folgenden während der Screeningphase erhobenen Laborwerte: a) Absolute Neutrophilenzahl ≥1,0x10^9 /l; b) Hämoglobinwert ≥7,5 g/dl (≥4,65 mmol/l) (Transfusionen sind nicht zulässig, um diesen Wert zu erreichen); c) Thrombozytenzahl ≥75×10^9 /l für Studienteilnehmer, bei denen <50 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind (Transfusionen sind nicht zulässig, um diesen Wert zu erreichen); d) Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert ≤2,5x die Obergrenze von normal (ULN); e) Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert ≤2,5x ULN; f) Gesamtbilirubin-Spiegel ≤1,5x ULN, (ausgenommen

		Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin ≤1,5× ULN); g) Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥30 ml/min; h) Serumcalcium, korrigiert um Albumin ≤14,0 mg/dl (≤3,5 mmol/L), oder freies ionisiertes Calcium ≤6,5 mg/dl (≤1,6 mmol/l). 11. Kriterium (Buchstabe "g") geändert gemäß Amendment 2: 11.1 Reproduktionsstatus a) Frauen im gebärfähigen Alter müssen 2 negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests aufweisen, einen von 10 bis 14 Tage vor Beginn der Studienbehandlung und einen innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung. Frauen sind nicht reproduktionsfähig, wenn sie sich seit mindestens 24 aufeinander folgenden Monaten in der natürlichen Menopause befinden oder eine Hysterektomie und/oder bilaterale Oophorektomie hinter sich haben. b) Frauen dürfen nicht stillen. c) Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich bereit erklären, innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, während der Dauer der Studienbehandlung und innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen von Daratumumab oder 4 Wochen nach Absetzen von Pomalidomid, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, die Anweisungen zur Verhütung, zu befolgen. d) Männer, die sexuell aktiv sind, müssen bei jedem sexuellen Kontakt mit Frauen, die schwanger werden könnten, stets ein Latex- oder synthetisches Kondom verwenden, auch wenn sie sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen haben. Sie müssen sich auch damit einverstanden erklären, während 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, während der Dauer der Studienbehandlung und während insgesamt 3 Monaten nach Abschluss der Behandlung die Anweisungen zur Verhütung zu befolgen. e) Männliche Studienteilnehmer dürfen bis zu 90 Tage nach Abschluss der Behandlung keine Spermien spenden. f) Weibliche Studienteilnehmerinnen dürfen für bis zu 90 Tage nach Abschluss der Behandlung keine Eizellen spenden. g) Männer mit Azoospermie und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht heterosexuell aktiv sind, sind von der Pflicht zur Schwangerschaftsverhütung ausgenommen. Dennoch müssen Frauen im gebärfähigen Alter weiterhin Schwangerschaftstests durchführen lassen, wie in diesem Abschnitt beschrieben. Hochwirksame Verhütungsmethoden haben bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Misserfolgsrate von <1 %. Die Studienteilnehmer müssen der Anwendung von 2 Verhütungsmethoden zustimmen, wobei eine Methode hochwirksam und die

		andere Methode zusätzlich wirksam ist. Wegen des embryofetalen Risikos von Pomalidomid müssen alle Studienteilnehmer den für Pomalidomid geltenden lokalen Empfehlungen zur Empfängnisverhütung folgen. Die Studienärzte sollten zur Aufklärung der Studienteilnehmer die lokale Zulassung von Pomalidomid beachten und sicherstellen, dass alle Studienteilnehmer das örtliche REMS-Programm (Pomalidomid Risk Evaluation Mitigation Strategy) einhalten. Wenn es kein lokales REMS-Programm für Pomalidomid gibt, müssen die Studienteilnehmer den „Global Pregnancy Prevention Plan“ für Pomalidomid einhalten. **Ausschlusskriterien:** 1. Vorherige Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper. 2. Vorangegangene Exposition gegenüber Pomalidomid. 3. Der Studienteilnehmer hat innerhalb von 2 Wochen oder 5 pharmakokinetischen Halbwertszeiten der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, vor dem Datum der Randomisierung eine Behandlung gegen das MM erhalten. Einzige Ausnahme ist die kurze, notfallmäßige Gabe von Kortikosteroiden (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) zur palliativen Behandlung vor Zyklus 1, Tag 1 (C1D1). 4. Vorangegangene allogene Stammzellentransplantation oder autologe Stammzellentransplantation (ASCT) innerhalb von 12 Wochen vor C1D1. 5. Maligne Vorerkrankungen (außer MM) innerhalb der letzten 3 Jahre vor der Randomisierung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom sowie Basalzellkarzinom der Haut, Karzinom in situ der Zervix, oder andere nicht-invasive Läsionen, die nach Meinung des Studienarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor der Studie, als geheilt gelten und nur ein minimales Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten 3 Jahre haben). 6. Klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des MM. 7. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einem forcierten Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes. Zu beachten ist, dass ein FEV1-Test bei Studienteilnehmern mit Verdacht auf COPD erforderlich ist und Studienteilnehmer ausgeschlossen werden müssen, wenn das FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes beträgt. 8. Klinisch bedeutsame Herzerkrankung, einschließlich: a) Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor C1D1, oder instabiler oder unkontrollierter Zustand (z. B. instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		NYHA Klasse III-IV). b) Herzrhythmusstörungen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3 oder höher) oder klinisch signifikante Anomalien im Elektrokardiogramm (EKG). c) Das EKG zeigt ein frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTc) >470 msec. 9. Gemäß Amendment 2 geändertes Kriterium: 9.1 Bekannte: a) Aktive Hepatitis A. b) Seropositive Hepatitis B (definiert durch einen positiven Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]). Patienten mit überstandener Infektion (d.h. Patienten, die Antikörper gegen das Hepatits B-Core-Antigen [antiHBc] und/oder Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [antiHBs] aufweisen) müssen mittels PCR auf das Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA gescreent werden. Diejenigen Patienten, die PCR-positiv sind, werden ausgeschlossen. AUSNAHME: Patienten mit serologischen Befunden, die auf eine HBV-Impfung hindeuten (antiHBs-Positivität als einziger serologischer Marker) UND mit einer bekannten Vorgeschichte einer früheren HBV-Impfung, brauchen nicht mittels PCR auf HBV-DNA getestet zu werden. c) Seropositive Hepatitis C (außer im Falle eines anhaltenden virologischen Ansprechens, definiert als Avirämie bis mindestens 12 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie). 10. Gemäß Amendment 2 geändertes Kriterium: 10.1 Bekannte seropositive HIV-Erkrankung. 11. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die die Resorption von Pomalidomid signifikant verändern können. 12. Studienteilnehmer mit einer Plasmazell-Leukämie (>2,0×10^9 /l zirkulierende Plasmazellen nach Standard-Differenzial) oder mit einer Waldenström-Makroglobulinämie oder mit einem POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder mit einer Amyloidose. 13. Jeder gleichzeitige medizinische oder psychische Zustand oder jede Krankheit (z. B. aktive systemische Infektion, unkontrollierter Diabetes, akute diffuse infiltrative Lungenerkrankung), die den Studienablauf oder die Studienergebnisse wahrscheinlich beeinflussen würden oder nach Meinung des Studienarztes eine Gefahr für den Studienteilnehmer darstellen würden. 14. Studienteilnehmer mit aktiver peripherer Neuropathie von Grad ≥2. 15. Studienteilnehmer mit einem Hautausschlag von Grad ≥3 während einer vorangegangenen Therapie. 16. Studienteilnehmer, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vollständig genesen sind oder Patienten, die einen Eingriff während der Studienteilnahme planen oder sich im Zeitraum von 2 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments befinden. Anmerkung: Studienteilnehmer, die einen chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie planen, können eingeschlossen werden. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff. 17. Schwangere oder stillende Frauen. 18. Studienteilnehmer mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber einem der Studienmedikamente, Hyaluronidase, monoklonale Antikörper, Humanproteine oder deren Hilfsstoffe (vgl. Daratumumab Investigator's Brochure), oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten. 19. Studienteilnehmer, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung mit Lebendimpfstoffen geimpft wurden. Der Sponsor prüft und genehmigt (mittels eCRF) vor der Randomisierung die von den Studienzentren eingereichten Daten zur Eignung des Studienteilnehmers.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienarztleiter:** Evangelos Terpos Meletios und Athanasios Dimopoulos National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine Athens, Greece **Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte):** Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (5), Frankreich (6), Griechenland (5), Italien (6), Niederlande (3), Polen (1), Serbien (1), Spanien (7), Tschechien (2), Türkei (7)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**D-Pd-Arm:** Daratumumab Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 oder 1800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 oder 1800 mg s.c. Tag 1, 15 ab Zyklus 7 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 oder 1800 mg s.c. Tag 1 +

		Pomalidomid Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) 4 mg p.o. Tag 1-21 + Dexamethason Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) 40 mg p.o. wöchentlich für Patienten <75 Jahre oder 20 mg p.o. wöchentlich für Patienten ≥75 Jahre **Pd-Arm:** Pomalidomid Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) 4 mg p.o. Tag 1-21 + Dexamethason Ab Zyklus 1 (Länge: 28 Tage) 40 mg p.o. wöchentlich für Patienten <75 Jahre oder 20 mg p.o. wöchentlich für Patienten ≥75 Jahre *Prämedikation (~ 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion)* • Dexamethason 20 mg i.v. (bevorzugt) oder p.o. (oder äquivalente Dosis eines lang wirkenden Kortikoids) • Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p.o., oder ein Äquivalent, aber die i.v. Gabe von Promethazin sollte vermieden werden) • Leukotrieninhibitor (optional) an C1D1: Montelukast 10 mg p.o. Falls notwendig, kann die orale Prämedikation zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt die Einnahme erfolgt 1-3 Stunden vor der Daratumumab-Applikation. *Postmedikation* Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit COPD mit FEV1 <80 % oder mit mildem Asthma) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) am 1. und 2. Tag nach allen Applikationen • Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang wirkende Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide bei COPD)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Die primäre Analyse aller Effektivitäts-Zielkriterien, die von der Beurteilung von PD oder dem Ansprechen abhängen, wird von einem Computeralgorithmus gemäß den modifizierten IMWG-Kriterien durchgeführt. Dazu werden jeweils Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen die Beurteilung gemäß den modifizierten IMWG-Kriterien durch die Studienärzte erfolgt. **Primäres Ziel:** • Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) **Sekundäre Ziele:** • Gesamtansprechen (overall response rate, ORR) • Anteil der Studienteilnehmer mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser • Anteil der Studienteilnehmerv mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD (Minimal Residual Disease, Minimale Resterkrankung)-Negativität • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen (time to response, TTR) • Dauer des Ansprechens (duration of response, DoR) • Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie (time to subsequent antimyeloma therapy, TTNT) • Gesamtüberleben (overall survival, OS) • Sicherheit und Verträglichkeit • European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnairce Core-30 Item (EORTC-QLQ-C30) • EORTC-QLQ Multiple Myeloma Module (MY20) • European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L) • Immunmodulatorische Effekte von Daratumumab auf T-Zellen • Pharmakokinetik von Daratumumab (i.v. und s.c.) • Immunogenität von Daratumumab sowie rHuPH20 • Zeit bis zu einem Ansprechen ≥CR • Zeit bis zu einem Ansprechen ≥VGPR • Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to best response, TTBR) • Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (progression-free survival on next line of therapy, PFS2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Clinical benefit **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** • PFS, ORR, VGPR, CR, DoR: monatliche Erhebung ab Randomisierung bis PD (bis zu etwa 3 Jahren) Die Reihenfolge zur Bewertung des besten Ansprechens lautet: sCR > CR > VGPR > PR > MR (minimales Ansprechen) > SD (stabile Erkrankung) > PD • MRD: Erhebung ab Randomisierung bis PD (bis zu etwa 3 Jahren) ab dem Erreichen einer mutmaßlichen CR und 6, 12, 18, 24 Monate nach CR/sCR, danach alle 12 Monate • TTR: monatliche Erhebung ab Randomisierung bis zur ersten dokumentierten CR oder PR (bis zu etwa 3 Jahren) • TTNT: monatliche Erhebung ab Randomisierung bis zum Start der nächsten anti-neoplastischen Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt (bis zu etwa 3 Jahren) • OS: ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache (bis zu 5 Jahren) • Nebenwirkungen: kontinuierlich ab Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Gabe der letzten Studienmedikation (bis zu etwa 3 Jahren); Erhebung der Inzidenz gemäß CTCAE • HRQoL und gesundheitlicher Nutzen: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20und EQ-5D-5L an Tag 1 jedes Zyklus, zum Ende der Studienbehandlung und alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung bis PD (bis zu etwa 3 Jahren) • Pharmakokinetik von Daratumumab (i.v. und s.c.): Serumkonzentrationen von Daratumumab (Cmin, Cmax) von Studienteilnehmern im Daratumumab Behandlungsarm ◦ s.c.: an Tag 1 und 4 der Zyklen 1 und 3, an Tag 1 der Zyklen 5, 7 und 12 sowie 4 und 8 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation. • Immunogenität von Daratumumab (Serum) sowie rHuPH20 (Plasma) (bei Patienten, die Daratumumab s.c. erhalten): Blutproben werden hinsichtlich der Bildung von Antikörpern gegen Daratumumab bzw. rHuPH20 untersucht. ◦ s.c.: an Tag 1 der Zyklen 1, 5, 7 und 12 vor Gabe der Studienmedikation sowie 4 und 8 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation. • Krankheitsbeurteilung:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• M-Protein mittels Elektrophorese (Blut und Urin): Screeningphase und Baseline, an Tag 1 eines jeden Zyklus, zum Ende der Studienbehandlung, alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung und nach Bedarf zur Bestätigung einer PD • M-Protein mittels Immunfixation (Blut und Urin): Screeningphase und Baseline, an Tag 1 eines jeden Zyklus, zum Ende der Studienbehandlung und alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung • Serum freie Leichtketten (sFLC): Screeningphase und Baseline, an Tag 1 eines jeden Zyklus, zum Ende der Studienbehandlung, alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung und nach Bedarf zur Bestätigung einer PD (bei Patienten mit einer Erkrankung, die nur auf den sFLC beruht) • DSIFE (Daratumumab-specific Immunofixation Electrophoresis): Zur Bestätigung eines Ansprechens ≥VGPR bei Patienten mit einem IgG kappa MM und einer mutmaßlichen Interferenz durch Daratumumab gemäß M-Protein Elektrophorese • Klinische Beurteilung hinsichtlich Weichteil-Plasmozytom (erfolgt lokal): Screeningphase und Baseline, an Tag 1 eines jeden Zyklus, zum Ende der Studienbehandlung, alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung und nach Bedarf zur Bestätigung einer PD • CT/MRT-Untersuchung hinsichtlich Weichteil-Plasmozytom (erfolgt lokal): in der Screeningphase nach Befund in der klinischen Beurteilung und wann immer klinisch indiziert; bei Studienteilnehmern mit positivem Befund in der Screeningphase CT/MRT-Untersuchung jeden 3. Zyklus • Plasmazellzahl im Knochenmark (erfolgt lokal): Screeningphase und wann immer klinisch indiziert, um eine CR zu bestätigen • Röntgen- oder CT/MRT-Untersuchung des Skeletts (erfolgt lokal): Screeningphase und wann immer klinisch indiziert; CT/MRT im Fall von hinzugekommenen symptomatischen Bereichen ohne Befund in der Röntgenaufnahme • Serumcalcium, korrigiert um Albumin: Screeningphase und Baseline, an Tag 1 eines jeden Zyklus, zum Ende der Studienbehandlung, alle 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung und nach Bedarf zur Bestätigung einer PD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vollständige körperliche Untersuchung in der Screeningphase, anschließende körperliche Untersuchungen nach Verlaufsbeurteilung • ECOG PS: Screeningphase, Tag 1 jedes Zyklus, in Woche 4 nach Beendigung der Studienbehandlung • Hämatologie: Screeningphase, Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22, Zyklus 3-6: Tag 1, 15, ab Zyklus 7: Tag 1, Woche 4 nach Beendigung der Studienbehandlung • Kardiologische Beurteilung: Screeningphase innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung, wann immer, klinisch indiziert, sowie in Woche 4 nach Beendigung der Studienbehandlung • Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter: Screeningphase, Tag 1 jedes Zyklus, in Woche 4 nach Beendigung der Studienbehandlung **Definitionen** • PFS: Zeit ab Randomisierung bis PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt • ORR: Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ansprechen ≥PR • ≥VGPR: Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ansprechen ≥VGPR • ≥CR: Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ansprechen ≥CR • MRD: Anteil der Studienteilnehmer, die nach Randomisierung und vor PD oder Beginn der nachfolgenden Therapie MRD-Negativität (Schwellenwerte 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}) erreichen. Alle Studienteilnehmer, von denen alle getesteten Proben MRD-positiv waren, oder für die keine eindeutigen Befunde vorlagen, oder die nicht getestet wurden, werden als MRD-positiv erachtet. • TTR: Zeit ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen ≥PR, bzw. ≥CR, bzw. ≥VGPR bzw. analog für die Zeit bis zum besten Ansprechen (für Patienten mit einem Ansprechen ≥PR) • DoR: Zeit ab dem ersten dokumentierten Ansprechen (≥PR) bis PD oder Tod durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt • TTNT: Zeit ab Randomisierung bis zur nachfolgenden Therapie oder Tod durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt • OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • Clinical benefit: Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ansprechen ≥MR, d.h. ORR+MR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• PFS2: Zeit ab Randomisierung bis PD (Bewertung durch den Studienarzt) während der nachfolgenden Therapielinie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von ca. 302 Studienteilnehmern (151 je Studienarm) **PFS:** Um ein 37,9 % reduziertes Risiko (HR=0,621) von PD oder Tod zu erreichen, sind 188 Ereignisse erforderlich, entsprechend 280 Studienteilnehmern (140 je Behandlungsarm) (Teststärke: 90 %, Log-rank-Test mit einseitigem Signifikanzniveau von 2,5 %). Zusätzlich wird eine Rate von 7 % an vorzeitigen Zensierungen angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse:** 113 PFS Ereignisse (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten Ereignisse) Durchgeführt von einem Independent Data Monitoring Committee (IDMC), bestehend aus 2 Klinikern und einem Statistiker, die ansonsten nicht an der Studie beteiligt sind. Falls für den D-Pd-Arm eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber dem Pd-Arm nachgewiesen werden kann (d.h. p=0,0038 sofern exakt 113 PFS Events eingetreten sind gemäß der α-spending Methode), kann das IDMC den Abbruch der Studie, sowie Cross-over aus dem Pd-Arm empfehlen. Zusätzlich werden die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit vom IDMC alle 6 Monate überprüft ab ungefähr 6 Monate nach dem Zeitpunkt, zu dem der erste Studienteilnehmer Daratumumab s.c. erhalten hat. Für die Zielkriterien ORR, ≥VGPR, ≥CR und MRD-Negativität wird zum Zeitpunkt der Interimsanalyse ein Informationslevel von 80 % erwartet. **Primäre Analyse:** 188 PFS Ereignisse **Langzeit OS Follow-up:** 166 OS Ereignisse (Nachweis eines 34 % reduzierten Risikos (HR=0,66) mit einer Teststärke von 70 %, mit einseitigem Signifikanzniveau von 2,5 %) oder 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde zentral mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Das Interactive Web Response System (IWRS) generiert den Behandlungscode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: • Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2-3 vs. ≥4) • ISS-Stadium in der Screeningphase (1, 2 oder 3)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS. Der Anfragende erhält nach Eingabe seiner persönlichen Identifikationsnummer vom IWRS den für den Patienten eindeutigen Behandlungscode, der die Behandlungszuteilung vorschreibt. Die Geheimhaltung ist somit bis zur Zuteilung 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 Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS. Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte durch das Studienpersonal an den Studienzentren.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (bei Computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet Review aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalyse durch ein IDMC.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Effektivitätsanalysen basieren auf der ITT (Intention-to-treat)-Population. **Primäres Zielkriterium:** • PFS Die Primärhypothese wird mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Das exakte Signifikanzniveau für die Interimsanalyse wird zum Zeitpunkt derselben durch die Zahl der beobachteten Ereignisse mittels der O'Brien-Fleming α-spending-Funktion ermittelt (p=0,0038 im Fall von exakt 113 PFS Events). Die Analyse zum Vergleich der beiden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarme basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Anhand der Kaplan-Meier-Methode wird das mediane PFS inkl. 95 %-KI ermittelt und die Kaplan-Meier-Kurve wird dargestellt. Das Hazard Ratio und dessen 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten gewichteten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind identisch zur Randomisierung, d.h. Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III). **Sekundäre Zielkriterien:** Hierarchisches Testen zur Einhaltung der Typ I Fehlerrate mit einseitigem α von 0,025 nach Tang und Geller (1999): ORR, ≥VGPR, ≥CR, MRD-Negativität, OS Zur Ermittlung des Signifikanzniveaus der weiteren sekundären Endpunkte wird die O'Brien-Fleming α-spending-Funktion gemäß der Lan-DeMets-Methode herangezogen. • ORR Neben der ITT Population basiert die Analyse auf der Population mit bewertbarem Ansprechen. Die ORR wird je Behandlungsarm mit exaktem zweiseitigen 95 %-KI (Clopper-Pearson Methode) angegeben. Mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Test wird auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen getestet (Stratifizierung siehe PFS). Der Effektschätzer wird als Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. • Anteil der Patienten mit einem Ansprechen ≥VGPR Analyse siehe ORR • Anteil der Patienten mit einem Ansprechen ≥CR Analyse siehe ORR • Anteil der Patienten mit MRD-Negativität Die MRD-Negativitäts-Rate wird je Behandlungsarm mit exaktem zweiseitigen 95 %-KI, jeweils für die Schwellenwerte 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}, angegeben. Mittels Fisher's Exact Test erfolgt die Analyse zum Vergleich der beiden Behandlungsarme. Für das hierarchische Testen dient der Schwellenwert 10^{-5}. Als explorative Analyse wird für Studienteilnehmer mit einem Ansprechen ≥CR die MRD-Negativitäts-Rate (Schwellenwert 10^{-5}) je Behandlungsarm mit exaktem zweiseitigen 95 %-KI angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• TTR Die Analyse basiert ausschließlich auf der Population mit ≥PR. Neben der deskriptiven Darstellung der TTR werden, analog, die Zeit bis zu einem Ansprechen ≥VGPR, einem Ansprechen ≥CR und, für die Studienteilnehmer mit einem Ansprechen ≥PR zusätzlich, die Zeit bis zum besten Ansprechen erhoben. • DoR Die Analyse basiert ausschließlich auf der Population mit einem Ansprechen ≥PR. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wird der Median sowie das zugehörige 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe abgeschätzt und die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. • TTNT Die Analyse zum Vergleich der beiden Behandlungsarme basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test (Stratifizierung siehe PFS). Anhand der Kaplan-Meier-Methode wird die mediane TTNT inkl. 95%-KI ermittelt und die Kaplan-Meier-Kurve wird dargestellt. Mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen wird das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95 %-KI berechnet (Stratifizierung siehe PFS). • OS Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse beträgt das α-spending gemäß einer modifizierten linearen α-spending-Funktion 0,0001. Die Analyse zum Vergleich der beiden Behandlungsarme basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test (Stratifizierung siehe PFS). Mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen wird das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI berechnet. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wird das mediane OS und das jeweilige 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe angegeben und die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. • Sicherheit und Verträglichkeit Die Erhebung basiert auf der Safety-Population. Für den Behandlungsarm mit Daratumumab werden zwei Gruppen ausgewiesen, D-Pd-s.c. und D-Pd, sofern erforderlich. • HRQoL und gesundheitlicher Nutzen: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20und EQ-5D-5L Zu jedem Messzeitpunkt werden die Rücklaufquoten des verwendeten Instruments erhoben. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Die Änderung vom Ausgangswert wird für jede

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppe deskriptiv beschrieben. Zur Ermittlung eines Behandlungseffekts werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Änderungen vom Ausgangswert der beiden Behandlungsarme miteinander verglichen. Eine MMRM-Analyse wird durchgeführt. Dabei werden die Veränderungen des Ausgangswerts in den EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Skalen sowie single-item Scores (abhängige Variablen) und die unabhängigen Variablen Ausgangswert, Behandlung, Visite, Visite zur Studienbehandlung und die Randomisierungs-Stratifikationsfaktoren als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufälliger Effekt im Model berücksichtigt. Für die Auswertung des EQ-5D-5L VAS und Utility Scores werden ähnliche Modelle herangezogen. Anteil (in %) und Zahl der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung ≥10 Punkten in den EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Subskalen werden zusammengefasst und die Behandlungsarme über OR und zugehöriges 95 %-KI miteinander verglichen. Eine verteilungsbasierte Methode wird angewendet zur Definition von Verbesserung und Verschlechterung, d.h. 0,5 Standardabweichungen vom Mittelwert des Ausgangswerts über beide Behandlungsarme. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das HR wird mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells ermittelt (Stratifizierung siehe PFS). Tod jeglicher Ursache wird als Verschlechterung gewertet. Die Zeit bis zur Verbesserung wird deskriptiv dargestellt. • Immunmodulatorische Effekte von Daratumumab auf T-Zellen Die immunmodulatorischen Effekte von Daratumumab auf T-Zellen werden für alle Zeitpunkte der Probeentnahmen und je Behandlungsarm deskriptiv zusammengefasst und die Veränderungen zum Ausgangswert angegeben. • Pharmakokinetik von Daratumumab (i.v. und s.c.) Die Analyse basiert auf der Pharmakokinetik-Analyse Population. Die Auswertungen der Daratumumab-Serumkonzentrationen werden deskriptiv beschrieben. • Immunogenität von Daratumumab sowie rHuPH20 Die Analyse basiert auf der Immunogenitätsanalyse-Population. Inzidenzen und weitere deskriptive Parameter werden angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere Erhebungen: • Clinical benefit Die Analyse erfolgt analog zum ORR und basiert sowohl auf der ITT- als auch der Population mit bewertbarem Ansprechen. • PFS2 Mittels der Kaplan-Meier-Methode wird das mediane PFS2 und das jeweilige 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe angegeben und die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Analyse zum Vergleich der beiden Behandlungsarme basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen wird das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI berechnet (Stratifizierung siehe PFS). Die absoluten Häufigkeiten und die Anteile der Studienteilnehmer mit PD (Bewertung durch den Studienarzt), oder Tod jeglicher Ursache, sowie Zensierungen werden je Behandlungsarm angegeben. • Pharmakokinetische/Pharmakodynamische (PK/PD) Analysen Weitere PK/PD Modellierungen werden gegebenenfalls vorgenommen, sofern ausreichend Daten zur Verfügung stehen. Dies betrifft zum Beispiel die Untersuchung des Verhältnisses von Daratumumab Serumkonzentrationen mit Effektivitäts- sowie Verträglichkeitsendpunkten. • Biomarker-Analysen Biomarker-Analysen werden gegebenenfalls und je nach Verfügbarkeit von Biomarker Tests durchgeführt und basieren auf der Biomarker-Analyse Population. PFS und ORR werden für die unterschiedlichen molekulargenetischen Subtypen zu Baseline in der Biomarker-Analyse Population anhand von HR, OR und 95 %-KI verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Analysen für folgende Subgruppen werden durchgeführt: - Alter: <65, ≥65 Jahre - Geschlecht: männlich, weiblich - Abstammung: weiß, nicht-weiß - ISS-Stadium: I, II, III - ISS-Status (überarbeitet): I, II, III - Anzahl an Vortherapien: 1, 2-3, ≥4 - Myelom-Typ: IgG, nicht-IgG - Zytogenetisches Risiko zu Studieneintritt: Hochrisiko, Standardrisiko - Baseline Leberfunktion: normal, beeinträchtigt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(inkl. mild, moderat, schwer) - ECOG PS zu Baseline: 0, ≥1 - Baseline Nierenfunktion (CrCl): ≤60 ml/min, >60 ml/min - Gewicht zu Baseline: <65 kg, 65-<85 kg, ≥85 kg - Refraktärität gegenüber Lenalidomid: ja, nein Diese Subgruppenanalysen werden für PFS und ORR mittels Computer-Algorithmus jeweils für die ITT Population durchgeführt und mittels Forest Plots dargestellt. Das HR und das zugehörige 95 %-KI werden mittels Cox-Regressionsmodell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen bestimmt. • Subgruppenanalysen für die Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population, alle TEAEs, TEAEs der Grade 3 oder 4 und schwere TEAEs) umfassen die folgenden Subgruppen: - Alter: <65, ≥65 Jahre - Geschlecht: männlich, weiblich - Abstammung: weiß, nicht-weiß - Baseline Leberfunktion: normal, beeinträchtigt (mild, moderat, schwer) - Baseline Nierenfunktion (CrCl): ≤60 ml/min, >60 ml/min - Körpergewicht zu Baseline: <65 kg, 65-<85 kg, ≥85 kg **Sensitivitätsanalysen**: • PFS - Beurteilung der dem PFS zugrunde liegenden PD durch den Studienarzt - Beurteilung von PFS mittels Computer-Algorithmus unter Ausschluss der Studienteilnehmer, die bereits vor Amendment 1 die Behandlung mit Daratumumab i.v. begonnen haben - Nicht-stratifizierte Analyse (Log-rank-Test und Cox-Regressionsmodell) - Nicht-Zensierung bei Beginn der nächsten Therapie - Zensierung für Tod/PD bei Fehlen von mehr als einer Krankheitsbewertung - Zensierung für Tod durch COVID-19 ohne Krankheitsprogression - Zensierung von Studienteilnehmern, die mindestens eine geplante Krankheitsbeurteilung verpasst haben, zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Supplementäre Analyse: Multivariates Cox-Regressionsmodell, adjustiert für das ISS-Stadium, die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, den MM-Typ, das Alter und die Baseline Nierenfunktion • ORR - Beurteilung des dem ORR zugrunde liegenden Ansprechens durch den Studienarzt - Supplementäre Analyse: Ausschluss der Studienteilnehmer aus der ITT Population, die bereits vor Amendment 1 die Therapie mit Daratumumab i.v. begonnen haben • OS - Nicht-stratifizierte Analyse (Log-rank-Test und Cox-Regressionsmodell)
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	a) Randomisiert wurden: D-Pd: n=151; Pd: n=153 b) Tatsächlich behandelt wurden: D-Pd: n=149; Pd: n=150 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-Pd: n=151; Pd: n=153
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) Randomisiert wurden: D-Pd: n=151; Pd: n=153 b) Nicht behandelt wurden: D-Pd: n=2; Pd: n=3 c) Abbruch der Behandlung: D-Pd: n= 89; Pd: n=117 i. Unerwünschtes Ereignis: D-Pd: n=3; Pd: n=4 ii. Tod: D-Pd: n=10; Pd: n=7 iii. Lost-to-follow-up: D-Pd: n=1; Pd: n=0 iv. Arztentscheidung: D-Pd: n=4; Pd: n=7 v. Progress der Erkrankung: D-Pd: n=66; Pd: n=87 vi. Non-Compliance zur Intervention: D-Pd: n=5; Pd: n=12 d) Abbruch der Studie: D-Pd: n=56; Pd: n=66

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		i. Tod: D-Pd: n=48; Pd: n=51 o Im Zusammenhang mit COVID-19: D-Pd: n=1; Pd: n=0 ii. Lost-to-follow-up: D-Pd: n=1; Pd: n=1 iii. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-Pd: n=6; Pd: n=14 iv. Andere Gründe D-Pd: n=1[b]; Pd: n=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 22.06.2017 (erster randomisierter Patient) Diese Studie wurde im Juni 2019 vollständig rekrutiert; daher gab es keine Auswirkungen auf die Rekrutierung aufgrund von COVID-19. Die Gesamtauswirkung der COVID-19-Pandemie auf diese Studie war gering und hatte keinen Einfluss auf die Integrität, Sicherheit, Datenqualität oder die Interpretation der Ergebnisse. 1. Datenschnitt: 21.07.2020 mediane Nachbeobachtungsdauer: (ITT Population) D-Pd-Arm: 17,5 Monate Pd-Arm: 16,4 Monate 2. 2. Datenschnitt (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt): 15.11.2020 mediane Nachbeobachtungsdauer: Gesamt: 20,9 Monate Das Studienende wird etwa fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers erwartet: 30.04.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)

a: nach CONSORT 2010.

b: Patient randomisiert, aber nie behandelt nach Entscheidung des Studienarztes (plötzlicher Abfall der Thrombozytenzahl nach Randomisierung)

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; antiHBc: Antikörper gegen das Hepatits B-Core-Antigen; antiHBs: Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen; ASCT: autologe Stammzellentransplantation; AST: Aspartat-Aminotransferase; C1D1: Zyklus 1, Tag 1; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CR: komplettes Ansprechen; CrCl: Creatinine Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DoR: Dauer des Ansprechens; D-Pd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; DSIFE: Daratumumab-specific Immunofixation Electrophoresis; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: electronic Case Report Form; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30/MY20; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; FEV1: forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; g: Gramm; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; IRRs: infusionsbedingte Reaktionen; ISS: Internationales Staging-System; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interactive Web Response System; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; min: Minuten; mg: Milligramm; MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MMRM: Mixed effect Model Repeated Measurement; MR: minimales Ansprechen; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase Chain Reaction; Pd: Pomalidomid und Dexamethason; PD: Krankheitsprogression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie; PI: Proteasom-Inhibitor; PK/PD: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik; PR: partielles Ansprechen; PRO: patientenberichteter Endpunkt; p.o.: per os; QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: Korrigierte QT-Zeit; REMS: Risk Evaluation Mitigation Strategy; rHuPH20: rekombinante humane Hyaluronidase; s.c.: subkutan; sCR: stringent komplettes Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; sFLC: Serum freie Leichtketten; TEAE: treatment-emergent adverse event; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen; TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ULN: Upper limit of normal; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

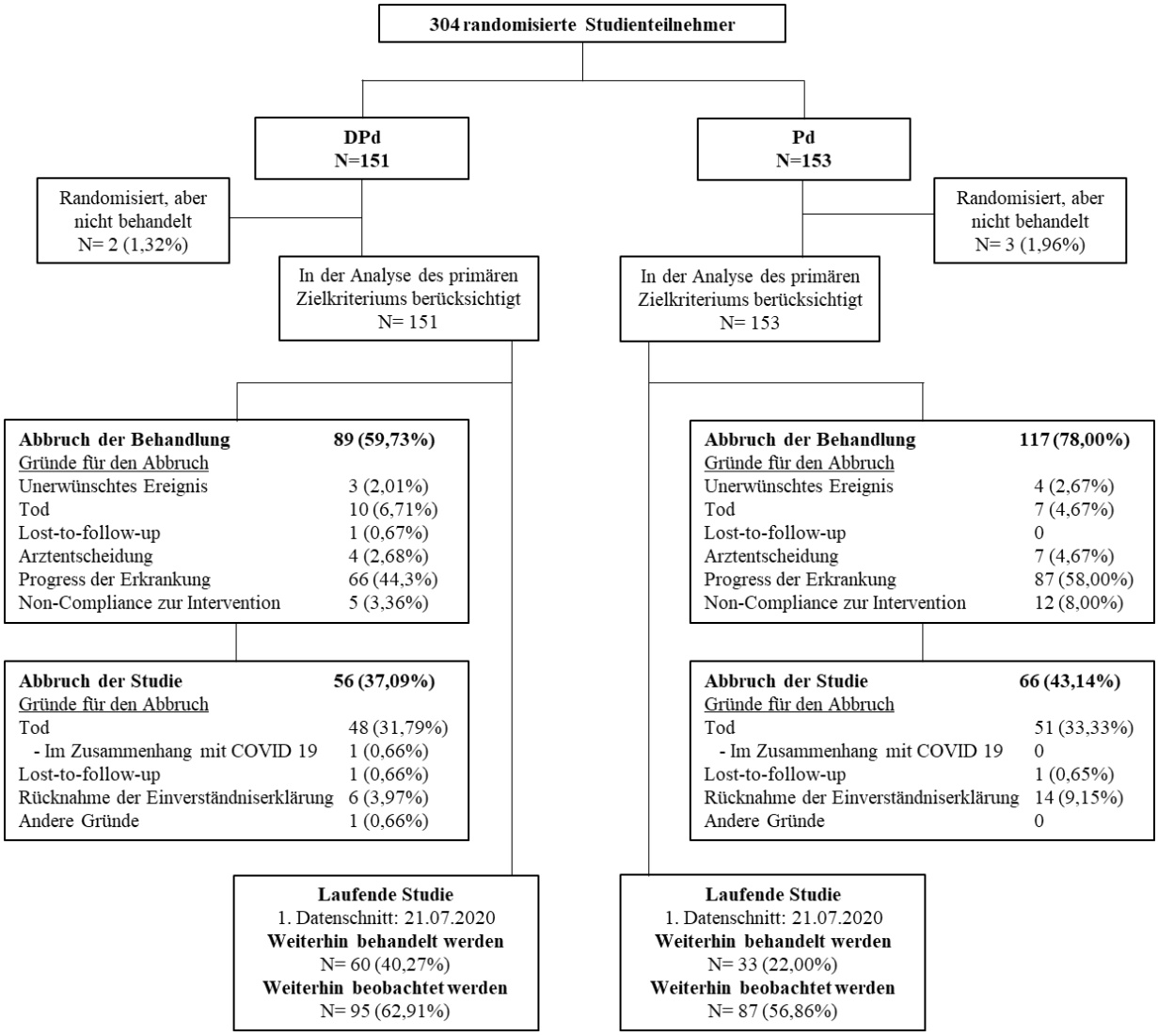


Abbildung 4-250: Flow-Chart gemäß CONSORT, Studie APOLLO

Studie MM-014

Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-014

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pomalidomid basierten Therapien bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom in frühen Therapielinien. **Hypothese:** Pomalidomid-basierte Therapien (Pd und D-Pd) demonstrieren Verträglichkeit und Wirksamkeit in Lenalidomid refraktären RRMM Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** Nicht-randomisiert Einteilung in 3 Kohorten, sequenzielle Ergänzung von Kohorten B und C nach vollständiger Rekrutierung vorheriger Arme **Verblindung:** open-label **Design:** Dreiarmige aktiv kontrollierte Kohortenstudie, parallel **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Datum des Ursprungs-Protokolls: 19.09.2013** **Amendment** Ergänzung der Kohorte B (D-Pd) nach vollständiger Rekrutierung von Kohorte A (Pd)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: 1. Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung) mit dokumentierter Diagnose von MM und messbarer Erkrankung (Serum-M-Protein ≥ 0,5 g/dL oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden). 2. Patienten, die in Kohorte A (POM+LD-dex) eingeschlossen werden, müssen 2 vorherige Behandlungslinien einer Anti-Myelom-Therapie erhalten haben. Patienten, die in Kohorte B und Kohorte C (POM+DARA+LD-dex) eingeschlossen werden, müssen 1 oder 2 vorherige Behandlungslinien einer Anti-Myelom-Therapie erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Alle Patienten müssen eine vorherige Behandlung mit LEN oder einem LEN-haltigen Regime für mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen als letztes Behandlungsregime erhalten haben. 4. Alle Patienten müssen eine dokumentierte Krankheitsprogression während oder nach ihrer letzten Antimyelom-Therapie aufweisen. 5. Die Patienten müssen einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) Score von 0, 1, oder 2 haben. 6. Die Patienten müssen eine Einverständniserklärung verstehen und freiwillig unterschreiben, bevor studienbezogene Untersuchungen/Verfahren durchgeführt werden. 7. Die Patienten müssen in der Lage sein, den Zeitplan der Studienbesuche und andere Anforderungen des Protokolls einzuhalten. 8. Alle Patienten müssen beim Screening eine adäquate Knochenmarksprobe zur Verfügung stellen, die definitiv das Vorhandensein oder die Abwesenheit von myelodysplastischen Veränderungen auswertet. 9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich bereit erklären, innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung, während der Dauer der Studienbehandlung und mindestens 28 Tage nach Ende der Studienteilnahme 2 verlässliche Verhütungsmittel zu nutzen oder sich von heterosexuellem Geschlechtsverkehr zu enthalten, sowie sich regelmäßigen Schwangerschaft Tests zu unterziehen. In Kohorte B und C gelten diese Voraussetzungen bis 3 Monate nach dem Absetzen von Daratumumab. 10. Frauen müssen sich bereit erklären, während der Dauer der Studienbehandlung und mindestens 28 Tage nach Ende der Studienteilnahme nicht zu stillen. In Kohorte B und C gelten diese Voraussetzungen bis 3 Monate nach dem Absetzen von Daratumumab 11. Männliche Patienten müssen zustimmen, bei jedem sexuellen Kontakt mit Frauen im gebährfähigen Alter während der Studienteilnahme und bis 28 Tage nach Beendigung dieser Studie ein Latexkondom zu verwenden, auch wenn er sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hat. Männliche Patienten, die in Kohorte B und Kohorte C eingeschrieben sind, müssen zustimmen, während der Studienteilnahme und bis 3 Monate nach der letzten Daratumumab-Dosis bei jedem sexuellen Kontakt mit Frauen im gebährfähigen Alter ein Latexkondom zu verwenden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Männliche Patienten müssen außerdem zustimmen, während der Behandlungsphase und bis 28 Tage nach Absetzen der Studienbehandlung keine Samen- oder Spermaspende abzugeben. Männliche Patienten, die in Kohorte B und Kohorte C eingeschlossen sind, müssen ebenfalls zustimmen, während der Behandlungsphase und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Daratumumab auf eine Samen- oder Spermaspende zu verzichten. 13. Alle Patienten müssen zustimmen, dass sie während der Studientherapie und für 28 Tage nach Absetzen der Studienbehandlung kein Blut spenden dürfen. 14. Alle Patienten müssen zustimmen, dass sie die Studienmedikation nicht weitergeben. **Ausschlusskriterien**: Das Vorhandensein eines der folgenden Punkte schließt einen Patienten von der Teilnahme an der Studie aus: 1. Jegliches Auftreten der folgenden Laboranomalien: • Absolute Neutrophilenzahl < 1.000/µL • Thrombozytenzahl ≥75×10^9 /l für Studienteilnehmer, bei denen <50 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind oder Thrombozytenzahl ≥30×10^9 /l für Studienteilnehmer, bei denen ≥50 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind. • Schwerwiegende Schädigung der Niere (Creatinine Clearance [CrCl] < 30 mL/min), die einer Dialyse bedürfen – Serumcalcium, korrigiert um Albumin>11,5 mg/dl >2,8 mmol/L) – Hämoglobinwert <8 g/dl (< 4.9 mmol/l; (Transfusionen sind nicht zulässig, um diesen Wert zu erreichen) – Serum SGOT/AST oder SGPT/ALT > 3.0 die Obergrenze von normal (ULN) – Gesamtbilirubin-Spiegel > 2.0 mg/dL (34.2 µmol/L); oder > 3.0 x ULN bei Patienten mit einer erblichen gutartigen Hyperbilirubinämie 2. Maligne Vorerkrankungen (außer MM) innerhalb der letzten 5 Jahre. Ausnahmen beinhalten: • Plattenepithelkarzinom sowie Basalzellkarzinom der Haut

		• Karzinom in situ der Zervix oder Brust • Histologischer Zufallsbefund eines Prostatakarzinoms (TNM [Tumor, Knoten, Metastasen] Stadium T1a oder T1b) 3. Vorangegangene Pomalidomid oder Daratumumab Therapie 4. Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomid, LEN oder dex (beinhaltet >= Grad 3 Hautausschlag während vorangegangener Thalidomid oder LEN Therapie) 5. Patienten, die weniger als 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung eine allogene Knochenmark- oder allogene periphere Blutstammzelltransplantation erhalten haben und die immunsuppressive Behandlung nicht für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt haben und derzeit auf eine solche Behandlung angewiesen sind. 6. Patienten mit einer der folgenden Vorerkrankungen: • Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III-IV) – Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten – Instabile oder unkontrollierte Angina pectoris 7. Studienteilnehmer, die innerhalb der letzten 14 Tage eine der folgenden Interventionen erhalten haben: • Größerer invasiver Eingriff (exklusive Kythoplastie) • Verwendung einer Antimyelomtherapie 8. Verwendung von Prüfpräparaten, auch zur Behandlung des Multiplen Myeloms, innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) nach der Behandlung, es sei denn, dies wurde vom Sponsor genehmigt. 9. Inzidenz von Magen-Darm-Erkrankungen, die die orale Resorption von Pomalidomid signifikant verändern können. 10. Personen, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, sich einer antithrombotischen Prophylaxe zu unterziehen 11. Jeder schwerwiegende medizinische Zustand, jede Laboranomalie oder psychiatrische Erkrankung, die eine Teilnahme an der Studie ausschließen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen würde 12. Schwangere oder stillende Frauen 13. Bekannte Human-Immunschwäche-Virus (HIV)-Positivität; aktive infektiöse Hepatitis A, B oder C; oder chronische Hepatitis B oder C. Alle Patienten werden auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), Hepatitis-B-Oberflächenantikörper (antiHBs) und Hepatitis-B-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kernantikörper (antiHBc) getestet. Patienten mit den folgenden serologischen Tests werden als nicht teilnahmeberechtigt angesehen: • HBsAg positiv • HBsAg negativ, anti-HBs positiv und/oder anti-HBc positiv und erkennbare virale DNA Anmerkung: • Patienten, die HBsAg-negativ, Anti-HBs positiv und/oder Anti-HBc positiv, aber negativ auf virale DNA sind, sind teilnahmeberechtigt. Für diese Patienten wird ein DNA-Monitoring und eine prophylaktische Medikation zur HBV-Reaktivierung gemäß der lokalen Praxis empfohlen. • Patienten, die aufgrund einer Hepatitis-B-Virus-Impfung seropositiv sind, sind teilnahmeberechtigt (Anti-HBs positiv, Anti-HBc negativ und HBsAg negativ). Alle Patienten werden auf Hepatitis-C-Antikörper getestet. Patienten sind nicht teilnahmeberechtigt, wenn sie bekanntermaßen seropositiv für das Hepatitis-C-Virus sind. Anmerkung: • Patienten, die Hepatitis-C-Antikörper positiv sind, aber keine nachweisbare virale RNA für 6 Monate vor Beginn der Studienbehandlung aufweisen, sind teilnahmeberechtigt. 14. Für Patienten, die in Kohorte B und Kohorte C eingeschrieben sind - Patienten hat bekannte Allergien, Überempfindlichkeit gegen Mannitol, Kortikosteroide, monoklonale Antikörper oder menschliche Proteine oder deren Hilfsstoffe (siehe Daratumumab IB) oder bekannte Überempfindlichkeit gegen Produkte, die von Säugetieren stammen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte):** USA (33), Kanada (8), Japan (7), Puerto Rico (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Kohorte A: Pd (Pomalidomide + low dose Dexamethasone)** Pomalidomide Zyklus Länge: 28 Tage 4 mg/Tag oral Tag 1-21 jedes Zyklus Dexamethasone Zyklus Länge 28 Tage 40mg/Tag (20mg/Tag bei Patienten >75 Jahre) oral Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus

		Kohorte B: D-Pd (Daratumumab +Pomalidomide + low dose Dexamethasone) Daratumumab Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 Dosierungsreduktion sind nicht vorgesehen Pomalidomide Zyklus Länge: 28 Tage 4 mg/Tag an Tag 1-21 jedes Zyklus Orale Darreichung Dexamethasone Zyklus Länge 28 Tage 40mg/Tag (20mg/Tag bei Patienten >75 Jahre) an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus Orale Darreichung <u>*Prämedikation*</u> • Thromboseprophylaxe • Niedrig-dosiertes Aspirin • Heparin oder andere Antithrombotische Wirkstoffe **Kohorte C: D-Pd (Daratumumab +Pomalidomide + low dose Dexamethasone) (Japanische Kohorte)** Daratumumab Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 Dosierungsreduktion sind nicht vorgesehen Pomalidomide Zyklus Länge: 28 Tage 4 mg/Tag an Tag 1-21 jedes Zyklus Orale Darreichung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dexamethasone Zyklus Länge 28 Tage 40mg/Tag (20mg/Tag bei Patienten >75 Jahre) an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus Orale Darreichung *Prämedikation* • Thromboseprophylaxe • Niedrig-dosiertes Aspirin Heparin oder andere Antithrombotische Wirkstoffe
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	**Primäres Ziel:** • Gesamtansprechen (overall response rate, ORR) **Sekundäre Ziele:** • Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) • Gesamtüberleben (overall survival, OS) • Sicherheit, inklusive adverse events (AE) und Sekundärmalignom (second primary malignancy, SPM) • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen (time to response, TTR) • Dauer des Ansprechens (duration of response, DoR) • Dauer bis zur Progression (time to progression, TTP) **Explorative Endpunkte für D-Pd-Arm:** • Molekulare-, Immun- und Zelluläre Markeranalysen zur potentiellen Prognose von Ansprechen, bzw. Nicht-Ansprechen • Biomarker-Analysen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQOL) **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** • HRQoL via EQ-5D-5L zum Studienbeginn, an Tag 1 jedes Zyklus und zum Ende der Studienbehandlung • Sicherheitserhebungen beinhalteten UE, körperliche Untersuchungen, klinische Laboruntersuchungen, Thromboembolie Überwachung, Schwangerschafttests und Beratung • Wirksamkeitserhebungen zu Beginn jedes Zyklus beinhalteten Myelom Paraprotein, Serum Immunoglobulin, Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten, Knochenmarkprobe und/oder -biopsie, Röntgen-Beurteilung von lytischen

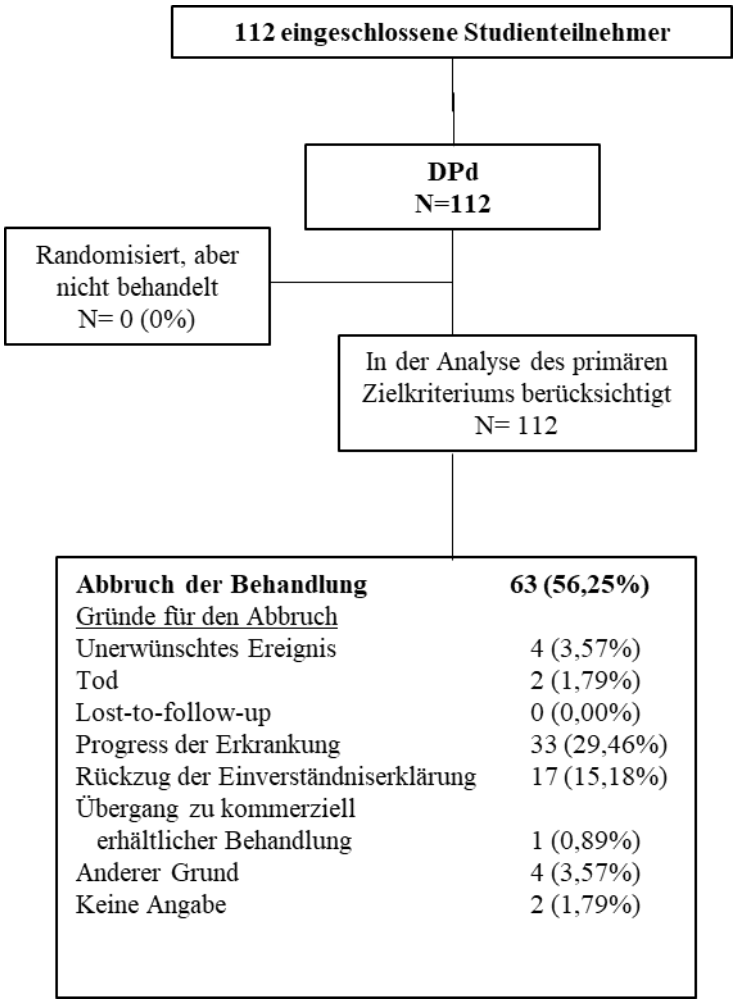
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Knochenläsionen und Beurteilung extramedullärer Plasmozytome **Erhebungszeitraum** • OS, PFS, DOR, AE bis zu 7 Jahren • TTR bis zu 2 Jahren • TTP bis zu 6 Monate nach Randomisierung und 5 Jahre nach der letzten Studienvisite **Definitionen** • PFS: Zeit ab Randomisierung bis PD (nach Einschätzung des Studienarzt gemäß mIMWG Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt • OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • DOR: Zeit ab ersten, dokumentierten Ansprechen (PR oder besser) bis zur ersten PD oder Tod jeglicher Ursache • TTR: Zeit ab Randomisierung bis zum ersten, dokumentierten Ansprechen (PR oder besser) (nach Einschätzung des Studienarzt gemäß mIMWG Kriterien) • TTP: Zeit ab Randomisierung bis PD (nach Einschätzung des Studienarzt gemäß mIMWG Kriterien) oder Tod durch Fortschreiten der Erkrankung • UE: Anzahl an Patienten mit adverse events, inklusive Sekundärmalignom
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	Studienteilnehmer: Kohorte A: 56 Kohorte B: 112 Kohorte C: Patientenzahl nicht berichtet
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	-
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend (Nicht-randomisierte Studie)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (Nicht-randomisierte Studie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (Nicht-randomisierte Studie)
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?	Nicht zutreffend (Nicht-randomisierte Studie)
11	Verblindung	Open-Label Design
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Effektivitätsanalysen basieren auf der ITT (Intention-to-treat)-Population. Baseline und demographisch Charakteristika wurden in einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst mitsamt deskriptiven Statistiken für kontinuierliche Variablen. **Primäres Zielkriterium:** • ORR Die Primärhypothese wird mit einem 95%-KI durch Normalwert-Annäherung mittels Binomialverteilung geschätzt **Sekundäre Zielkriterien:** • DoR, TTR, TTP Time-to-event Kurven sowie Median und 95%-KI werden mittels Kaplan-Meier Schätzer beschrieben. • TTR Univariate Statistiken wurden für TTR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammengefasst
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Analysen für folgende Subgruppen werden in **Kohorte A** durchgeführt: - Alter: <=65, >65 Jahre - ECOG PS: ≥1, <1 - R-ISS Stadium: I, II, III - Kreatinin mit: <3 Wirkstoffen, ≥3 Wirkstoffen - Dauer der letzten LEN Tx: ≤24 Monate, >24 Monate - Dosis der letzten LEN Tx: ≤15mg, >15mg Diese Subgruppenanalysen werden für ORR dargestellt. • Analysen für folgende Subgruppen werden in **Kohorte B** durchgeführt: - Alter: <=65, >65 Jahre - ECOG PS: ≥1, <1 - R-ISS Stadium: I, II, III - Dauer der letzten LEN Tx: ≤24 Monate, >24 Monate - Dosis der letzten LEN Tx: ≤10mg, >10mg - CrCl: ≥30 bis <45ml/min, ≥45 bis <60ml/min, ≥60ml/min - Vorangegangene Stammzelltransplantation: ja, nein - Triplet-Induktion: mit ≥3 Wirkstoffen, <3 Wirkstoffen - Vorangegangene Therapielinie 1,2 - Refraktärität gegenüber Lenalidomid: ja, nein - Baseline Serum β2 Mikroglobulin <4mg/l, ≥4mg/l - Zytogenetisches Risiko zu Studieneintritt: Hochrisiko, Standardrisiko - Vorangegangene LEN+PI Diese Subgruppenanalysen werden für ORR dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend b) Tatsächlich behandelt wurden: PD: n=56; D-Pd: n=112 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: PD: n=56; D-Pd: n=112
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) Randomisiert wurden: PD: n=56; D-Pd: n=112 b) Nicht behandelt wurden: PD: n=0; D-Pd: n=0 c) Abbruch der Behandlung / Studie: PD: n=53; D-Pd: n=63 • Unerwünschtes Ereignis: Pd: n=7; D-Pd: n=4 • Tod: Pd: n=2; D-Pd: n=2 • Mangelnde Wirksamkeit: Pd: n=3; D-Pd: n=0 • Rückzug der Einverständniserklärung: Pd: n=7; D-Pd: n=17 • Progress der Erkrankung: Pd: n=30; D-Pd: n=33 • Andere Gründe: Pd: n=4; D-Pd: n=4 • Lost-to-follow-up : • Pd : n=0, D-Pd : n=2 • Übergang zu kommerziell erhältlicher Behandlung: Pd : n=0, D-Pd : n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Tatsächlicher Studienstart: 29.05.2014 Diese Studie ist laufend. Datenschnitt (Kohorte A): 09.04.2019 Datenschnitt (Kohorte B): 08.02.2019 mediane Nachbeobachtungsdauer: (ITT Population) Pd-Arm: 24,1 Monate D-Pd-Arm: 17,2 Monate Das Studienende wird auf 01.05.2025 geschätzt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; antiHBc: Antikörper gegen das Hepatits B-Core-Antigen; antiHBs: Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen; AST: Aspartat-Aminotransferase; CrCl: Creatinine Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DoR: Dauer des Ansprechens; D-Pd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; g: Gramm; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging-System; ITT: Intention-to- treat; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; min: Minuten; mg: Milligramm; MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; Pd: Pomalidomid und Dexamethason; PD: Krankheitsprogression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PI: Proteasom-Inhibitor; PR: partielles Ansprechen; RNA: Ribonukleinsäure; s.c.: subkutan; TNM: Tumor, Knoten, Metastasen; TTP: Dauer bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; Quelle: (9).		



Quelle: (9)

Abbildung 4-251: Flow-Chart gemäß CONSORT, Studie MM-014 (Kohorte B)

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.

Studie APOLLO

Tabelle 4-215 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APOLLO

Studie: APOLLO (54767414MMY3013)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414MMY3013 (76)	A
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3013 (66)	B
Studienbericht 54767414MMY3013 (1. Datenschnitt 21.07.2020) (65)	C
120-Tage Sicherheits-Update 54767414MMY3013 (2. Datenschnitt 15.11.2020) (70)	D
Post-hoc HTA Bericht 54767414MMY3013 (21)	E
clinicaltrials.gov NCT03180736 (71) WHO ICTRP NCT03180736 (72, 73) EU-CTR2017-001618-27 (74)	F
Dimopoulos et al. 2021 (8)	G
Janssen Zusatzanalysen (67)	H

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, F, G
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Es wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, G
Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie APOLLO nicht verblindet. Zum Start der Studie APOLLO erfolgte die Gabe von Daratumumab intravenös, nach der Implementierung von Protokoll-Amendment 1 am 13.10.2017 erfolgte die weitere Gabe von Daratumumab subkutan. Für Studienteilnehmer, die Daratumumab bereits i.v. erhalten hatten, war ein Wechsel auf die s.c. Applikationsform ab dem dritten Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus möglich. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oder Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign für beide Applikationsformen von Daratumumab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Insbesondere bei der subkutanen Gabe von

Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvertretbaren Risiko aussetzen.
Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie APOLLO für die Auswertungen ein, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet (18, 75, 76).
Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie APOLLO auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, G
Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie APOLLO nicht verblindet. Zum Start der Studie APOLLO erfolgte die Gabe von Daratumumab intravenös, nach der Implementierung von Protokoll-Amendment 1 am 13.10.2017 erfolgte die weitere Gabe von Daratumumab subkutan. Für Studienteilnehmer, die Daratumumab bereits i.v. erhalten hatten, war ein Wechsel auf die s.c. Applikationsform ab dem dritten Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus möglich. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oder Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign für beide Applikationsformen von Daratumumab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Insbesondere bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvertretbaren Risiko aussetzen.
Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie APOLLO für die Auswertungen ein, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet (18, 75, 76).
Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie APOLLO auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F
Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie APOLLO 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:

B, C, F
Der Patientenfluss ist in der Studie APOLLO transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden auf Studienebene 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:

A, B, C, F, G
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wird 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 und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie APOLLO nicht verblindet. Zum Start der Studie APOLLO erfolgte die Gabe von Daratumumab intravenös, nach der Implementierung von Protokoll-Amendment 1 am 13.10.2017 erfolgte die weitere Gabe von Daratumumab subkutan. Für Studienteilnehmer, die Daratumumab bereits i.v. erhalten hatten, war ein Wechsel auf die s.c. Applikationsform ab dem dritten Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus möglich. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oder Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign für beide Applikationsformen von Daratumumab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Insbesondere bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvertretbaren Risiko aussetzen.
Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie APOLLO für die Auswertungen ein, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet (18, 75, 76).
Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie APOLLO auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern für die Studie APOLLO keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie APOLLO 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 APOLLO ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie APOLLO ist damit geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da für Teilanwendungsgebiet B.1 keine vergleichenden Analysen durchgeführt wurden, entfällt die Bewertung von möglichen Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene. Die Einschätzung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene wird daher nur für die Darstellung der Endpunkte der Studie APOLLO für Teilanwendungsgebiet B.2 vorgenommen.

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgt für die gegenständliche Bewertung des Teilanwendungsgebietes B.2 innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgt für die gegenständliche Bewertung des Teilanwendungsgebietes B.2 innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. 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 darstellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist in der Studie APOLLO als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie APOLLO mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering. Das PFS stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes PFS als vollständig verblindet angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A. B, H
Die Auswertung des Endpunktes PFS erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering. Das PFS stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes PFS als vollständig verblindet angesehen werden. Die Auswertung des Endpunktes PFS erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS ist in der Studie APOLLO als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt PFS ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

5. Verblindung der Endpunkterheber
☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering. Die Zeit bis zur symptombegleiteten Progression stellt einen post-hoc analysierten kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der symptombegleiteten Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei analog zur Erhebung des Endpunktes PFS anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Die Bewertung der begleitenden qualifizierenden Symptomatik erfolgt auf Grundlage einer literaturbasierten Auswahl myelomassoziierter Symptome. Durch die Erfassung der

Symptome über validierte patientenberichtete Fragebögen als auch die Erfassung über Begriffe der niedrigster Ebene gemäß CTCAE Version 22.1 ist die Integrität der zugrunde liegenden qualifizierenden Ereignisse sichergestellt. Die Zuordnung der qualifizierenden myelomassoziierten Symptome zu den Begriffen der niedrigster Ebene gemäß CTCAE Version 22.1 wurde durch mindestens zwei unabhängige medizinische Experten vorgenommen. Die Feststellung der begleitend zum Progressionsevent zu beobachteten Symptomatik erfolgt post-hoc, daher ist der Endpunkterheber nicht verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

E
Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zur symptombegleiteten Progression erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrechterhalten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

E
Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes Zeit bis zur symptombegleiteten Progression besteht grundsätzlich ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung bestehen nicht.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

E
Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes Zeit bis zur symptombegleiteten Progression besteht ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, E
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering. Die Zeit bis zur symptombegleiteten Progression stellt einen

post-hoc analysierten kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der symptombegleiteten Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei analog zur Erhebung des Endpunktes PFS anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Die Bewertung der begleitenden qualifizierenden Symptomatik erfolgt auf Grundlage einer literaturbasierten Auswahl myelomassoziierter Symptome. Durch die Erfassung der Symptome über validierte patientenberichtete Fragebögen als auch die Erfassung über Begriffe der niedrigster Ebene gemäß CTCAE Version 22.1 ist die Integrität der zugrunde liegenden qualifizierenden Ereignisse sichergestellt. Die Zuordnung der qualifizierenden myelomassoziierten Symptome zu den Begriffen der niedrigster Ebene gemäß CTCAE Version 22.1 wurde durch mindestens zwei unabhängige medizinische Experten vorgenommen. Die Feststellung der begleitend zum Progressionsevent zu beobachteten Symptomatik erfolgt post-hoc, daher ist der Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zur symptombegleiteten Progression erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrechterhalten. Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes symptombegleitete Progression besteht ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur symptombegleiteten Progression ist in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Ansprechrate als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Die Auswertung des Endpunktes Ansprechrate erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden

zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines, in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Ansprechrate als vollständig verblindet anzusehen. Die Auswertung des Endpunktes Ansprechrate erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. 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 darstellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Ansprechrate ist in der Studie APOLLO als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Ansprechrate ist in der Studie APOLLO mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Zusätzlich dazu wird eine Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR vorgenommen. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR beträgt in der Studie APOLLO für den D-Pd-Arm 34,07 % ((135-89)/135), für den Pd-Arm 55,56 % ((135-60)/135). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population in einem relevanten Ausmaß.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (18, 75, 76) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen als vollständig verblindet anzusehen. Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Zusätzlich dazu wird eine Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR vorgenommen. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR beträgt in der Studie APOLLO für den D-Pd-Arm 34,07 % ((135-89)/135), für den Pd-Arm 55,56 % ((135-60)/135). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population in einem relevanten Ausmaß. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen ist in der Studie APOLLO als mäßig einzuordnen. Der Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (20, 77, 78) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Dauer des Ansprechens als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird nur in der Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR beträgt in der Studie APOLLO für den D-Pd-Arm 34,07 % ((135-89)/135), für den Pd-Arm 55,56 % ((135-60)/135). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population in einem relevanten Ausmaß

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (18, 75, 76) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Dauer des Ansprechens als vollständig verblindet anzusehen. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird nur in der Population mit bewertbarem Ansprechen >=PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der 3L+ Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR beträgt in der Studie APOLLO für den D-Pd-Arm 34,07 % ((135-89)/135), für den Pd-Arm 55,56 % ((135-60)/135). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population in einem relevanten Ausmaß. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Dauer des Ansprechens ist in der Studie APOLLO als mäßig einzuordnen. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Die Auswertung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate als vollständig verblindet anzusehen. Die Auswertung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MRD-Negativitätsrate ist in der Studie APOLLO als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf

Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Antimyelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Myelomtherapie in aller Regel eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen für eine nachfolgende Antimyelomtherapie in klinischen Studien stellt eine potenzielle Verzerrung für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie dar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie erfolgt innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Antimyelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden

Myelomtherapie in aller Regel eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen für eine nachfolgende Antimyelomtherapie in klinischen Studien stellt eine potenzielle Verzerrung für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie dar. Infolgedessen ist in der Studie APOLLO das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie als hoch einzuordnen. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ 5D VAS sind die Endpunkterheber 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:

A, B, H
Der patientenberichtete Endpunkt EQ 5D VAS wird innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ 5D VAS sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt EQ 5D VAS wird innerhalb der ITT 3L+ Population, welche stratifiziert sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die bereits zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation auf Grundlage einer der beiden zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Anzahl Vortherapien) wird der Randomisierungs-Effekt der Studienteilnehmer auf die beiden Studienarme und damit einhergehend auch das ITT-Prinzip adäquat aufrecht erhalten. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein.
Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie APOLLO vor.
In der Gesamtschau ist das verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D VAS in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt EQ-5D VAS ist in der Studie APOLLO demzufolge 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
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Der patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche 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
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H

Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche 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 der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.
Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein.
Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie APOLLO vor.
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen sind die Endpunkterheber 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:

A, B, H
Der patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORT QLQ MY20 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
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORT QLQ MY20 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.
Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein.

Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie APOLLO vor.
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen in der Studie als hoch einzuordnen. Der Endpunkt EORTC QLQ20-MY20 Symptomskalen ist in der Studie APOLLO Demzufolge 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
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, H
Der patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 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
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.
Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein.
Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie APOLLO vor.
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist in der Studie APOLLO als hoch einzuordnen. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen sind die Endpunkterheber 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:

A, B, H
Der patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ MY20 Funktionsskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ MY20 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
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, F, H
Bei der Studie APOLLO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen sind die Endpunkterheber 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 patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ MY20 Funktionsskalen wird innerhalb der ITT 3L+ Population erhoben, welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ MY20 Funktionsskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von

Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.
Die zum 1. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate) und auch die medianen Nachbeobachtungsdauern für das Instrument EQ-5D-5L sind im gleichen Maß unterschiedlich (1. Datenschnitt: D-Pd: 12,22 Monate, Pd: 7,13 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie APOLLO vor.
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen ist in der Studie APOLLO demzufolge mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, F, H
Bei der Studie APOLLO 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. Anschließend erfolgt eine Kodierung dieser nach MedDRA.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D, H
Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety 3L+ Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT 3L+ Population und der Safety 3L+ Population beträgt für die Studie APOLLO für den 2. Datenschnitt für den D-Pd-Arm 1,5 % ((135-133)/135) und für den Pd-Arm 2,2 % ((135-132)/135). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ 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 der Angaben in den 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:

B, C, D, H
Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.
Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) und die Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.
Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Für die Studie APOLLO unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in der 3L+ Population in den beiden Studienarmen (1. und 2. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen wird eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen werden, da sowohl im D Pd-Arm als auch im Pd-Arm zum 2. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer Jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren haben (D Pd-Arm: 97,7 %, Pd-Arm: 97,7 %) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad >=3) weisen zum 1. und 2. Datenschnitt im D Pd-Arm 88,0 % und im Pd-Arm 85,6 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch jeweils ca. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad >=3) unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad >=3) ist mit 0,69 Monaten (D Pd-Arm) bzw. 0,72 Monaten (Pd-Arm) im 1. und 2. Datenschnitt weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-Pd: 17,18 Monate, Pd: 16,20 Monate, Gesamt: 16,82 Monate; 2. Datenschnitt: Gesamt: 20,9 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 1. und 2. Datenschnitt seltener auf (D Pd-Arm: 51,9 %, Pd-Arm: 41,7 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegt mit 13,60 Monaten (D Pd-Arm) bzw. 14,88 Monaten (Pd-Arm) im 1. und 2. Datenschnitt unter den medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-Pd: 17,18 Monate, Pd: 16,20 Monate, Gesamt: 16,82 Monate; 2. Datenschnitt: Gesamt: 20,9 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, F, H
Bei der Studie APOLLO 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. Anschließend erfolgt eine Kodierung dieser nach MedDRA. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety 3L+ Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen

der ITT 3L+ Population und der Safety 3L+ Population beträgt für die Studie APOLLO für den 2. Datenschnitt für den D-Pd-Arm 1,5 % ((135-133)/135) und für den Pd-Arm 2,2 % ((135-132)/135). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT 3L+ Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) und die Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie APOLLO unterscheiden sich die medianen Behandlungsdauern in der 3L+ Population in den beiden Studienarmen (1. und 2. Datenschnitt: D-Pd: 11,5 Monate, Pd: 6,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen wird eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen werden, da sowohl im D Pd-Arm als auch im Pd-Arm zum 2. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer Jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren haben (D Pd-Arm: 97,7 %, Pd-Arm: 97,7 %) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad >=3) weisen zum 1. und 2. Datenschnitt im D Pd-Arm 88,0 % und im Pd-Arm 85,6 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch jeweils ca. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad >=3) unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad >=3) ist mit 0,69 Monaten (D Pd-Arm) bzw. 0,72 Monaten (Pd-Arm) im 1. und 2. Datenschnitt weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-Pd: 17,18 Monate, Pd: 16,20 Monate, Gesamt: 16,82 Monate; 2. Datenschnitt: Gesamt: 20,9 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 1. und 2. Datenschnitt seltener auf (D Pd-Arm: 51,9 %, Pd-Arm: 41,7 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegt mit 13,60 Monaten (D Pd-Arm) bzw. 14,88 Monaten (Pd-Arm) im 1. und 2. Datenschnitt unter den medianen Nachbeobachtungsdauern (1. Datenschnitt: D-Pd: 17,18 Monate, Pd: 16,20 Monate, Gesamt: 16,82 Monate; 2. Datenschnitt: Gesamt: 20,9 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie APOLLO für die Endpunkte Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad >=3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Studie MM-014

Tabelle 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-014

Studie: MM-014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation MM-014 (9)	A

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:

Bei der Studie MM-014 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, multinationale, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienkohorten werden konsekutiv rekrutiert.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verdeckte Gruppenzuteilung ist nicht 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studienteilnehmer sind in der Studie MM-014 nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen sind in der Studie MM-014 nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene ergibt der Abgleich der verfügbaren Unterlagen und den Angaben in den Studienregistern für die Studie MM-014 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:

Der Patientenfluss ist in der Studie MM-014 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-014 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, multinationale, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-Studie. Die Studienkohorten werden konsekutiv rekrutiert. Eine verdeckte Gruppenzuteilung ist nicht gewährleistet.
Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie MM-014 nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für vergleichende Analysen auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.
Auf Studienebene ergibt der Abgleich der verfügbaren Unterlagen und den Angaben in den Studienregistern für die Studie MM-014 keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie MM-014 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial der Studie MM-014 als hoch anzusehen. Die Studie MM-014 ist damit geeignet, Ergebnisse mit niedriger Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da für Teilanwendungsgebiet B.1 keine vergleichenden Analysen durchgeführt wurden, entfällt die Bewertung von möglichen Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene. Die Einschätzung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene wird daher nur für die Darstellung der Endpunkte der Studie APOLLO für Teilanwendungsgebiet B.2 vorgenommen.

Anhang 4-G: Teilanwendungsgebiet B.2 - Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten PRO

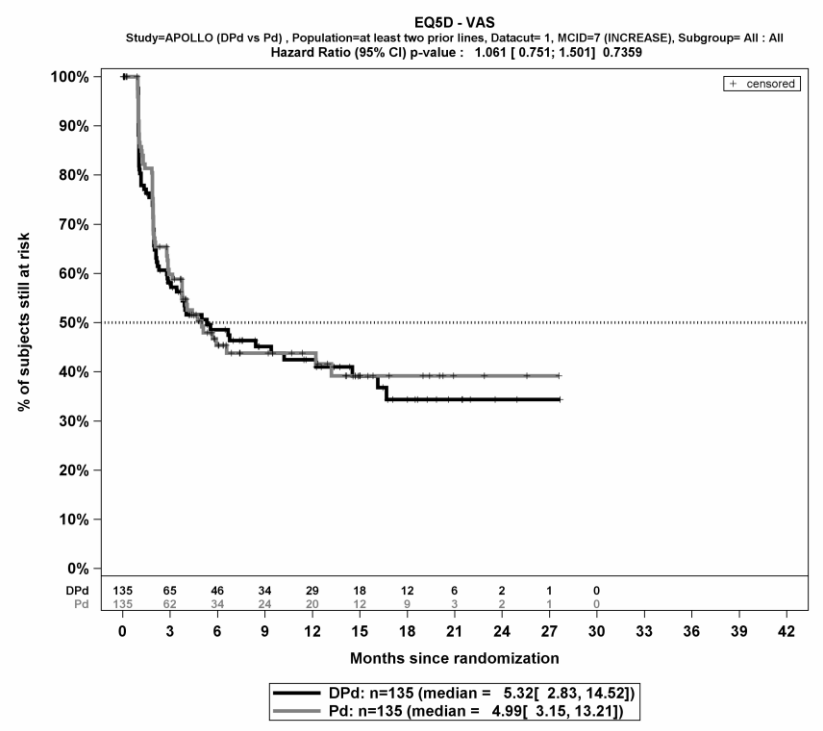
In diesem Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten (PRO) mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert ≥0,05) für die ITT 3L+ Population der Studie APOLLO für den 1. Datenschnitt dargestellt.

Studie APOLLO, 1. Datenschnitt, ITT 3L+ Population

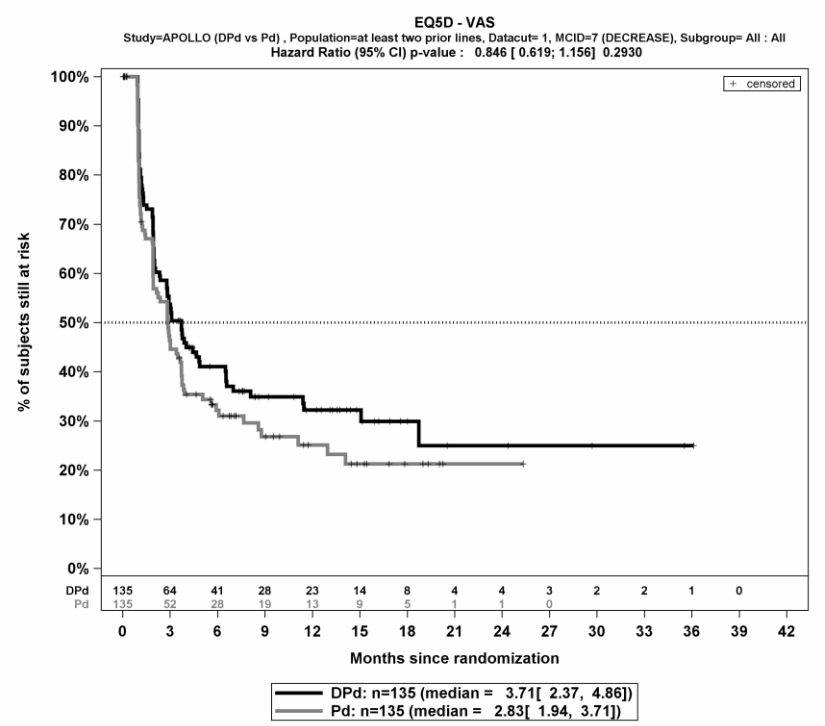
Morbidität

EQ-5D VAS

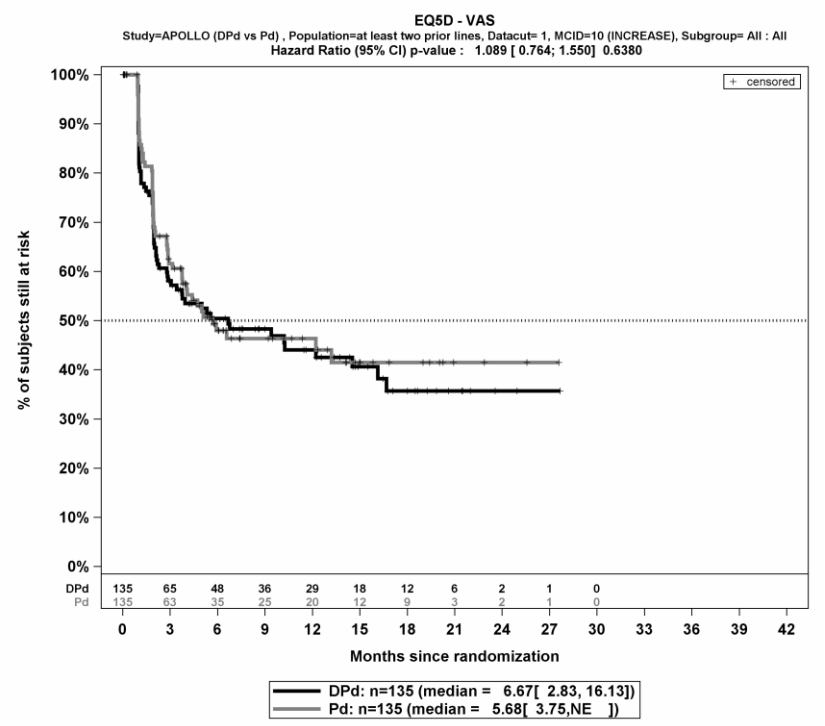
Verbesserung >= MCID 7 Punkte



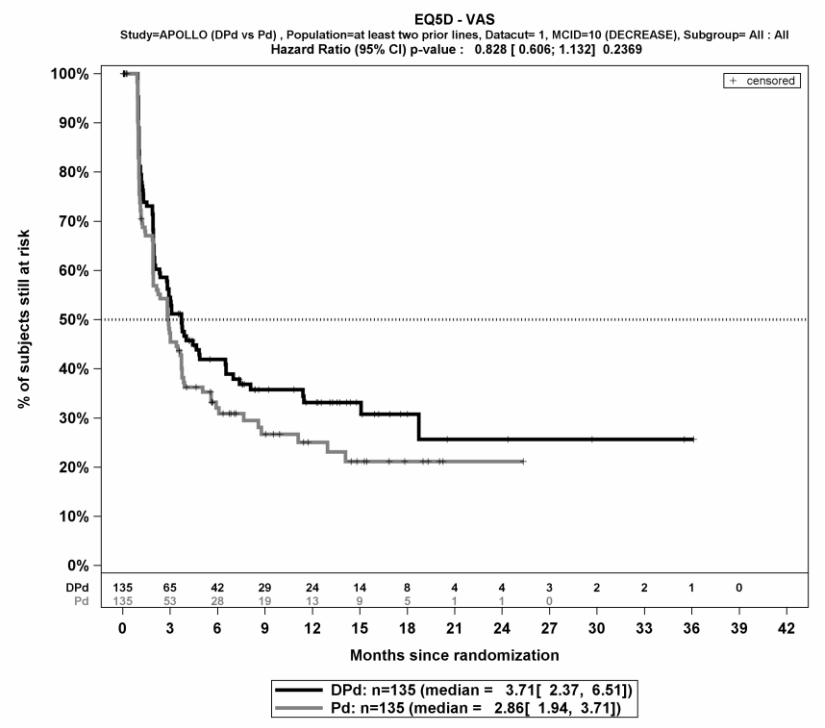
Verschlechterung >= MCID 7 Punkte



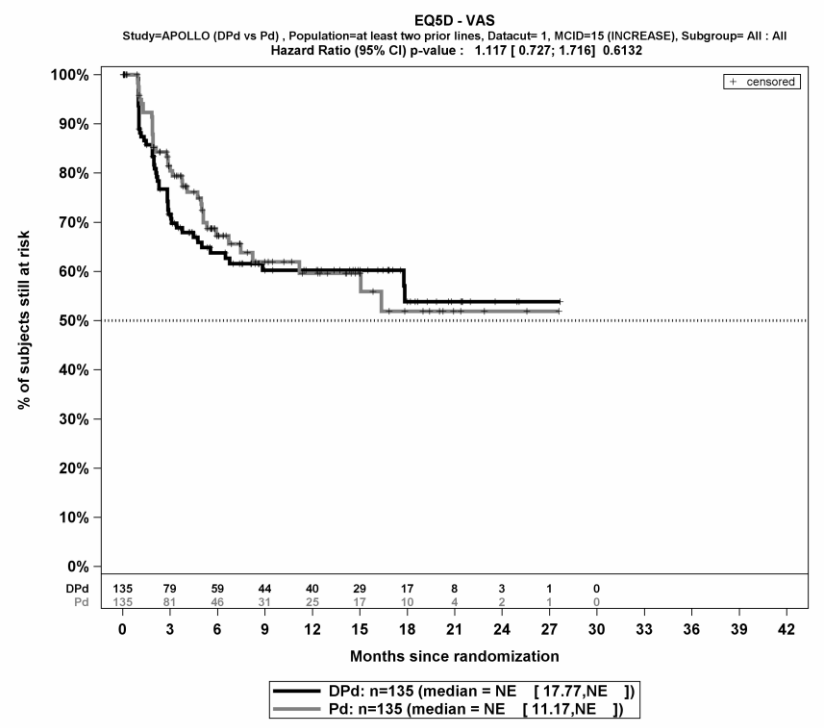
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



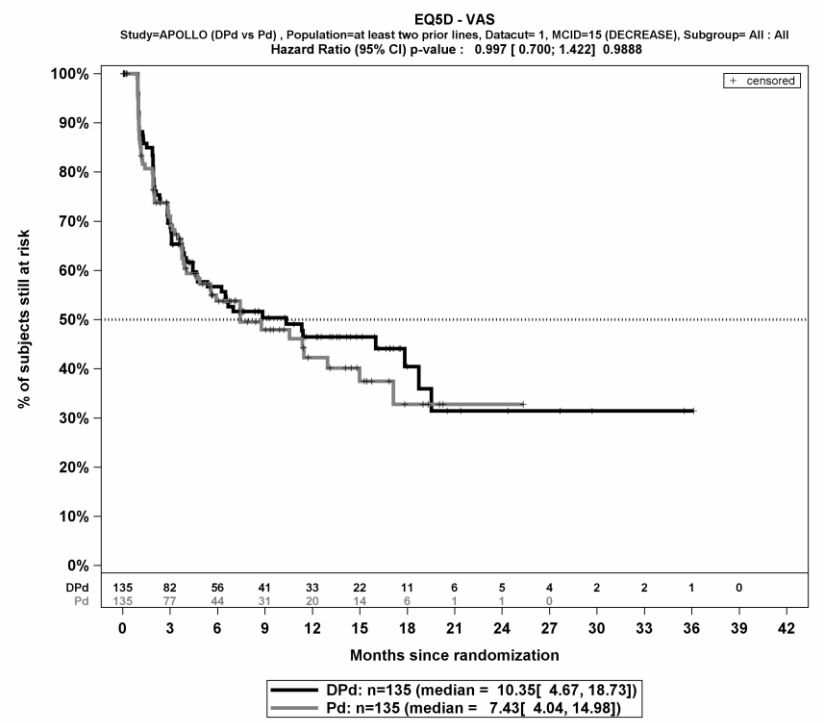
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte



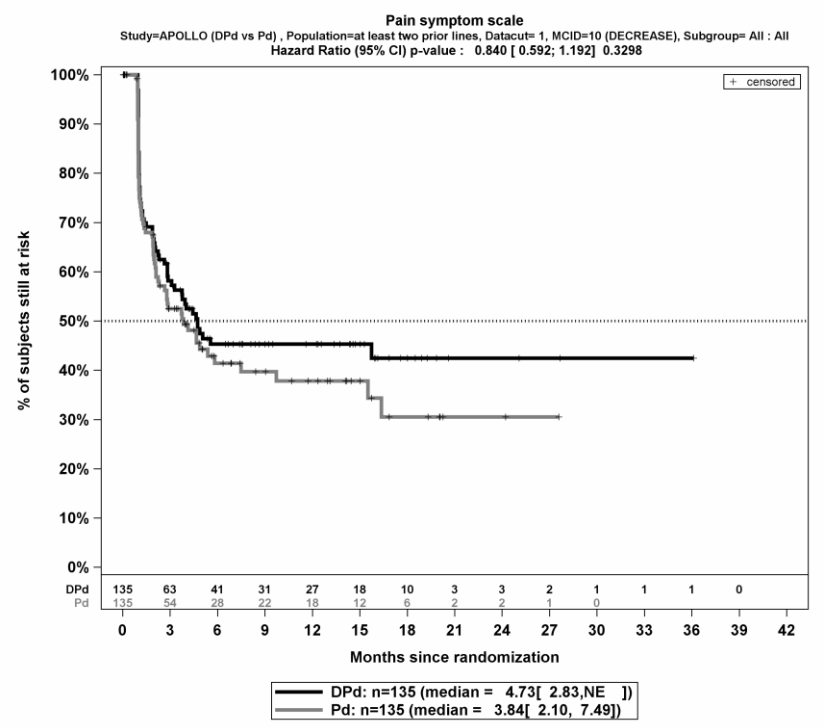
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte



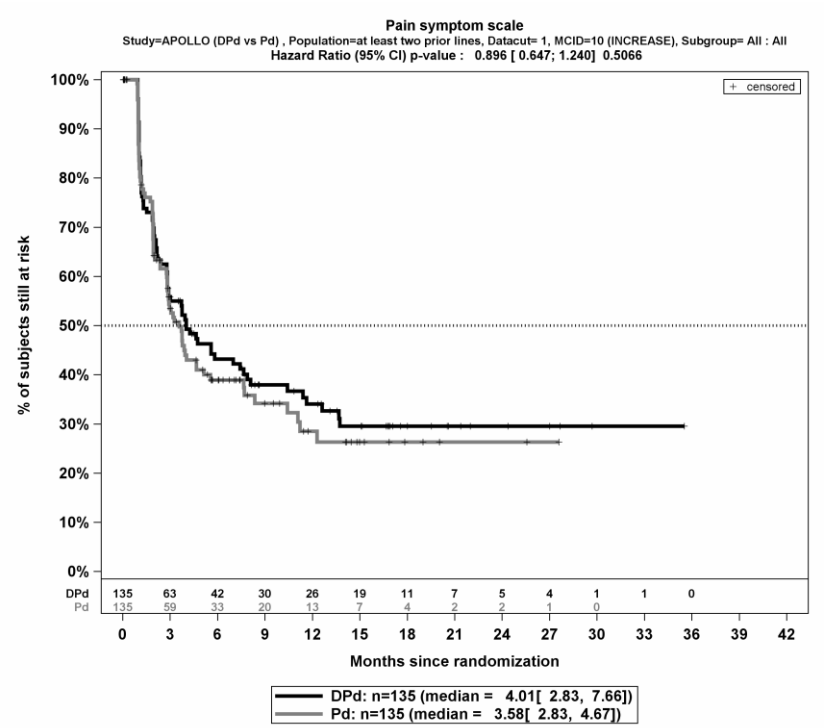
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Schmerz

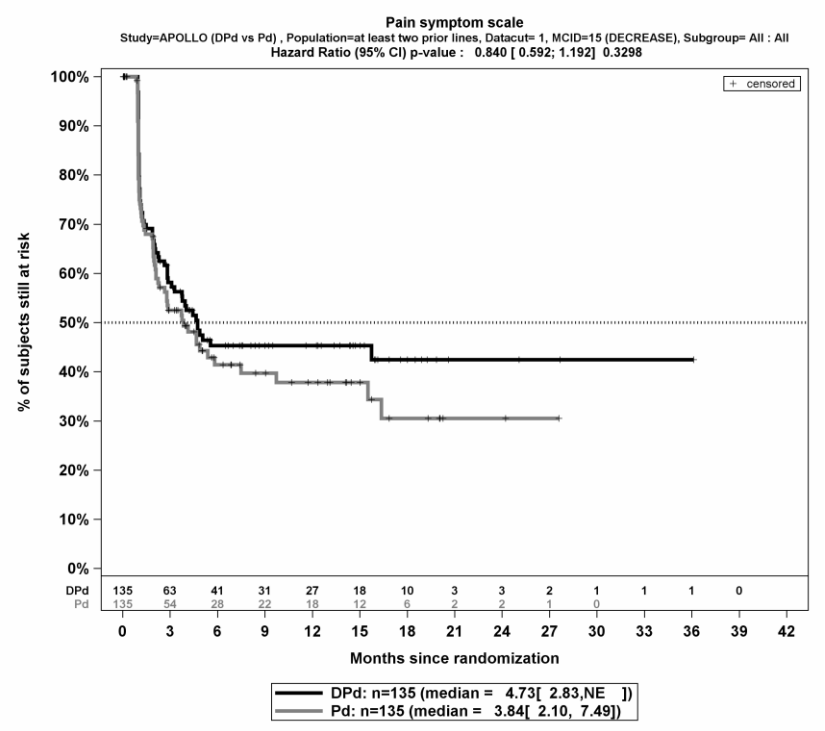
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



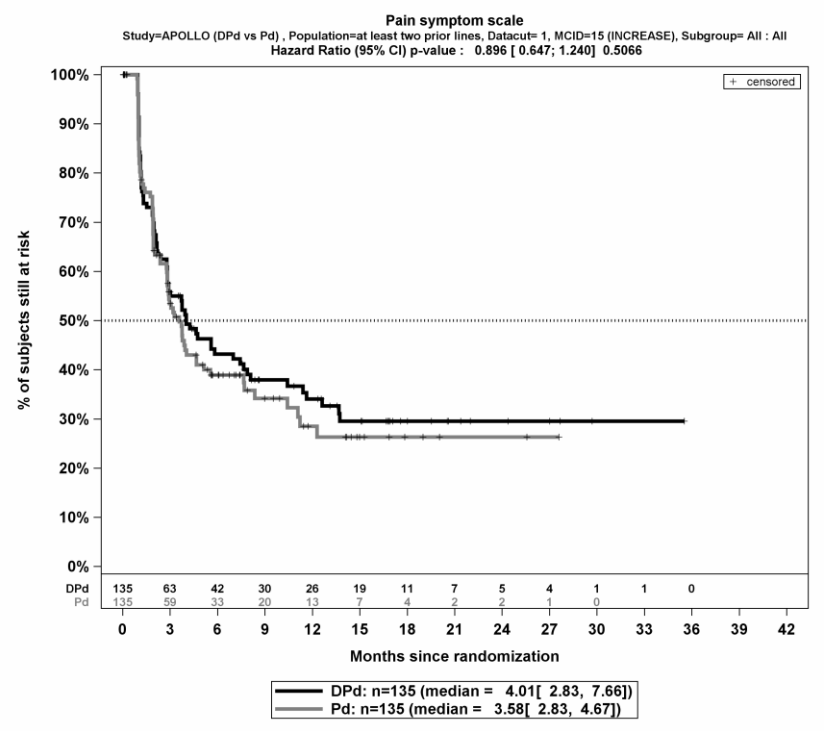
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

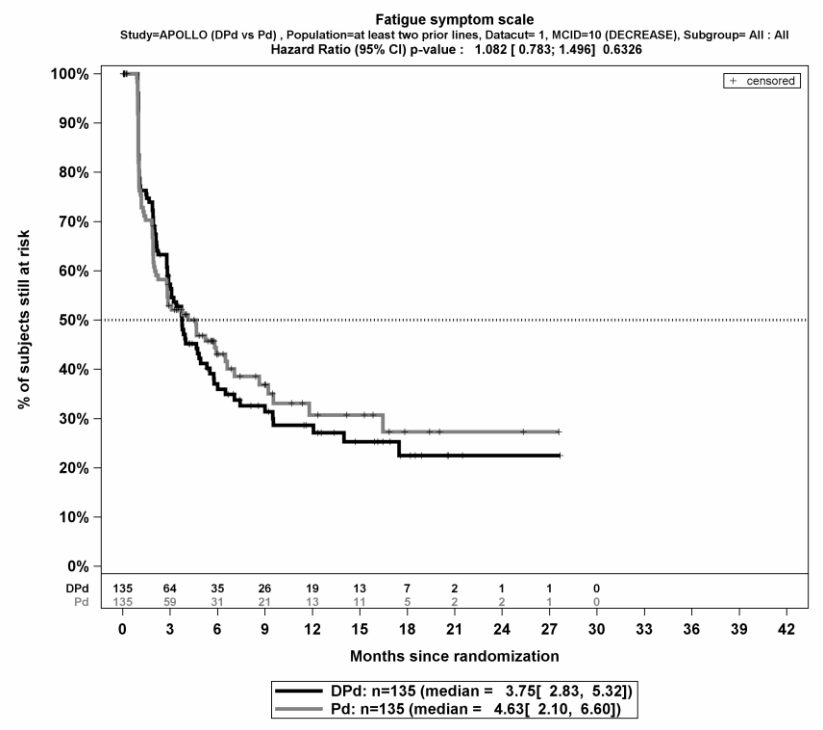


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

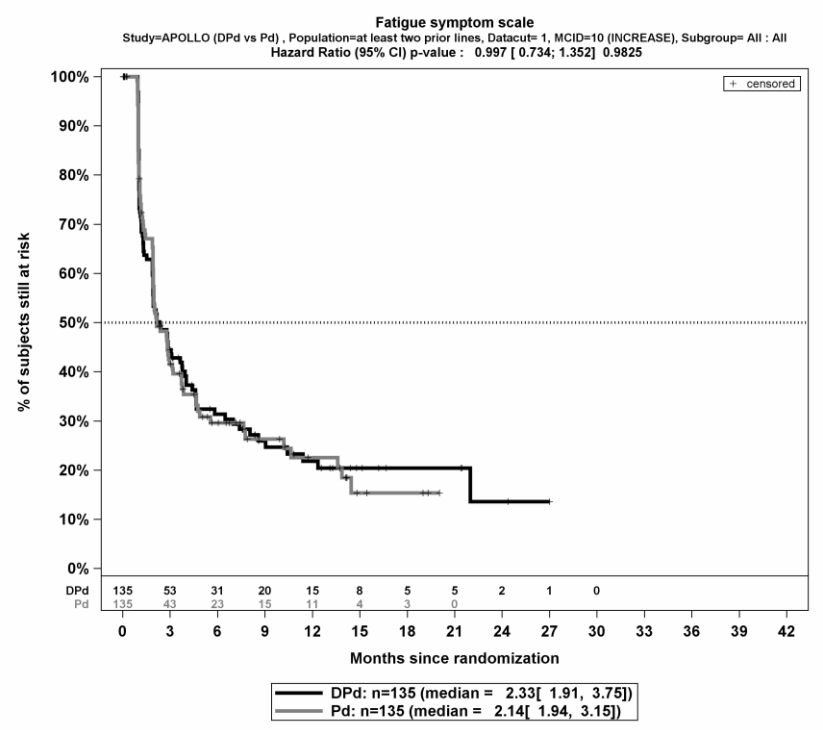


Fatigue

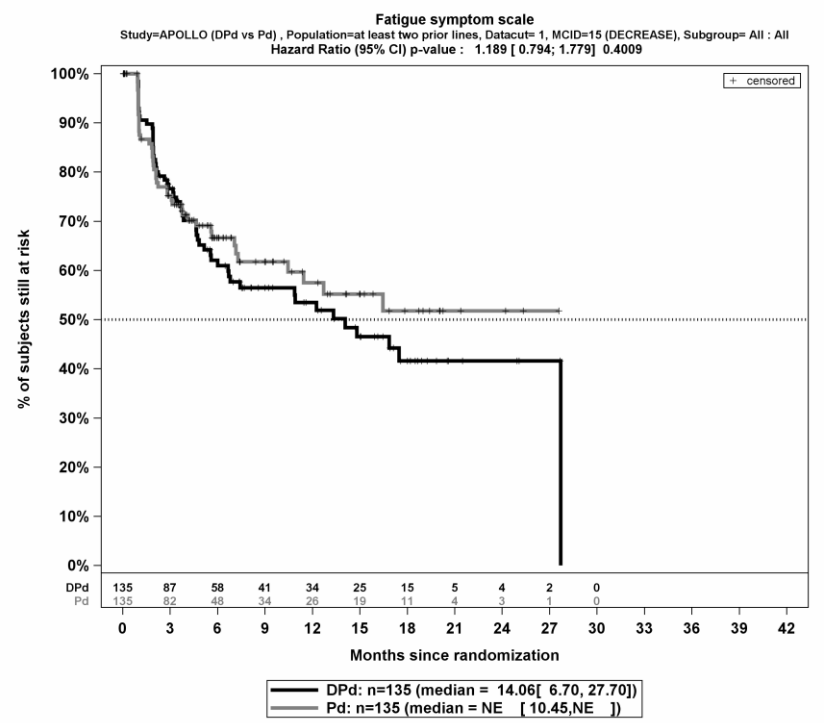
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



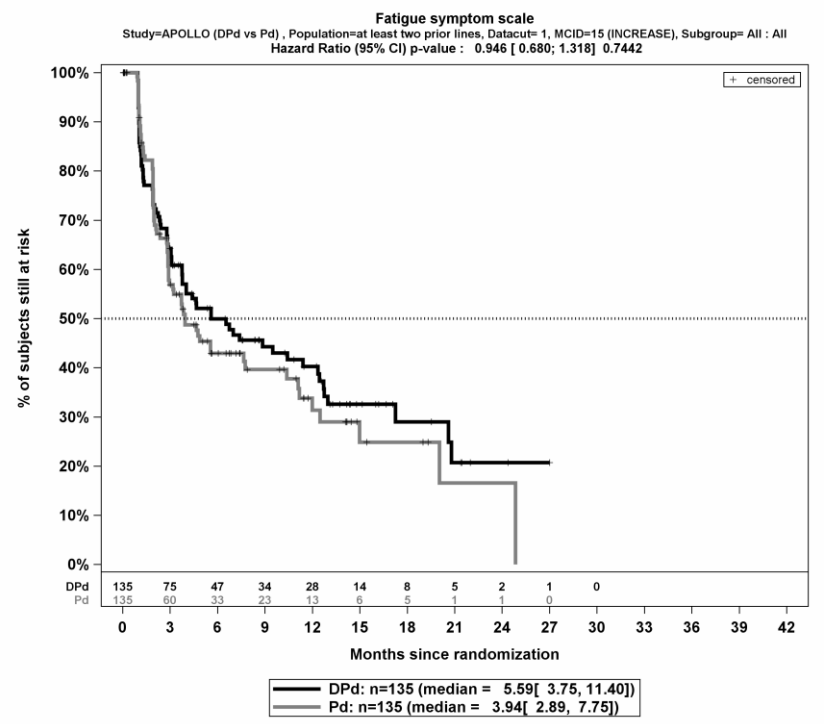
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

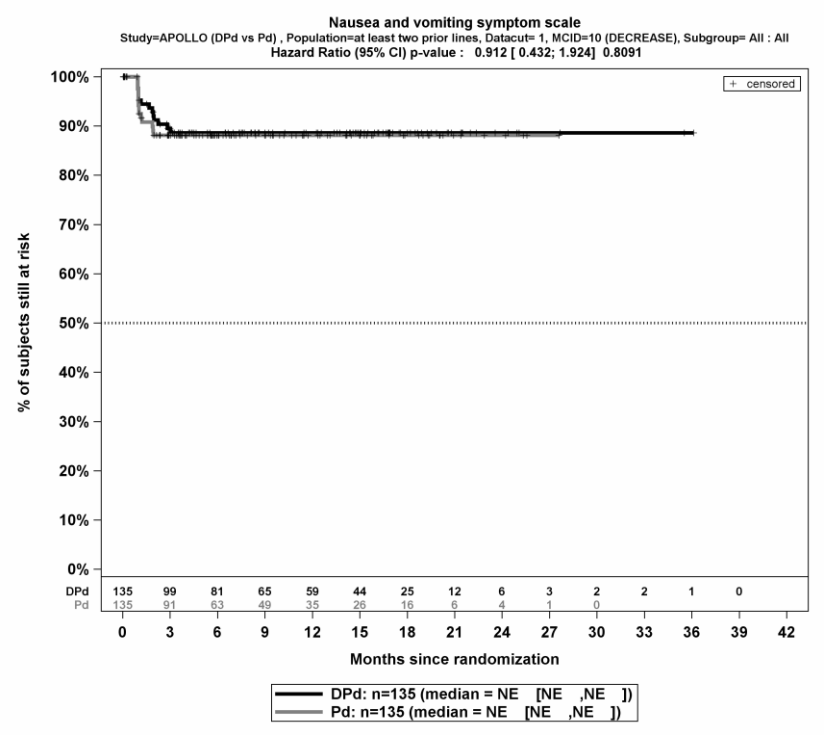


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

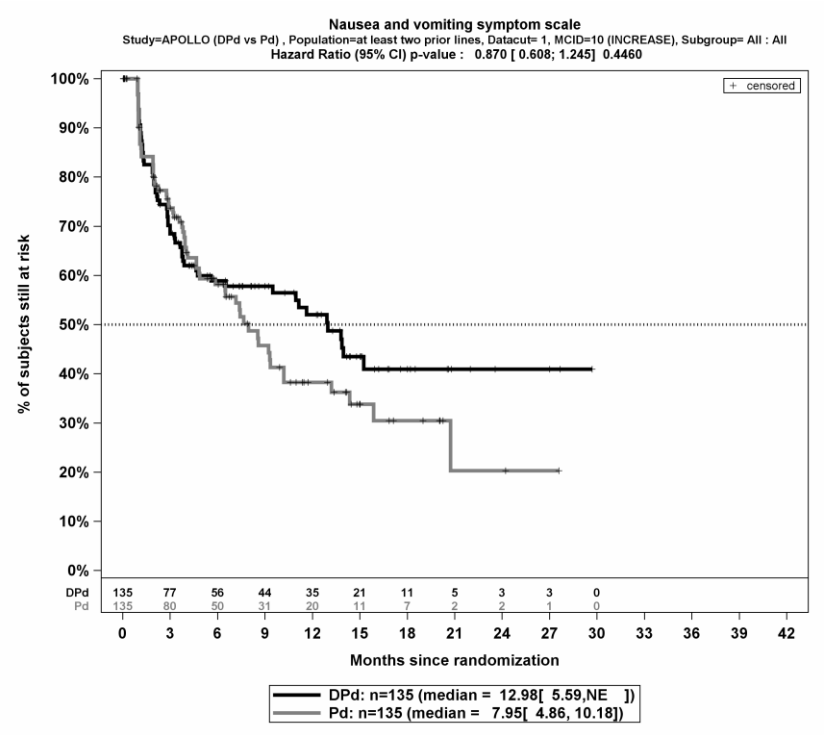


Übelkeit und Erbrechen

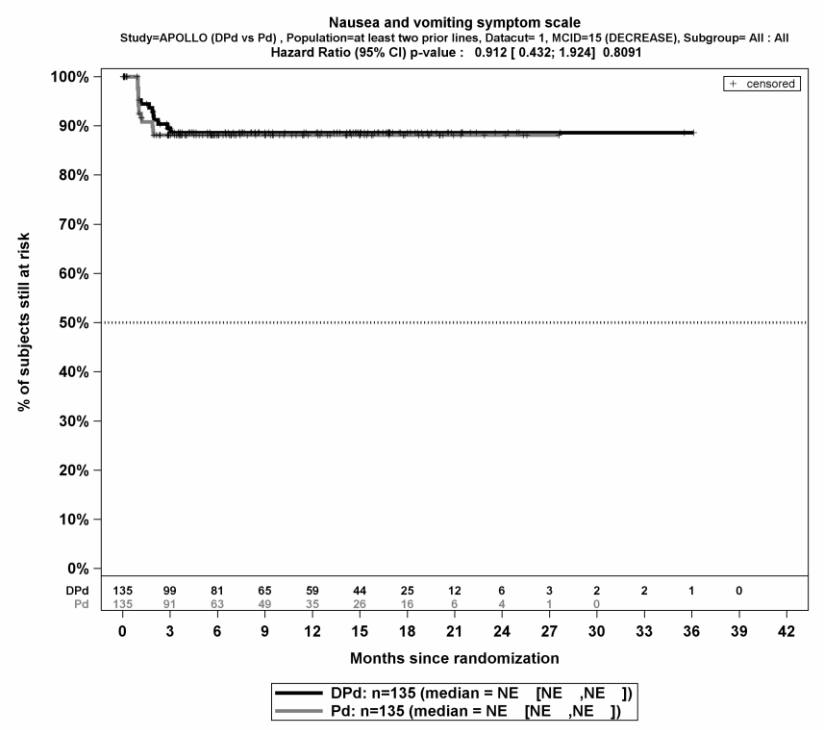
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



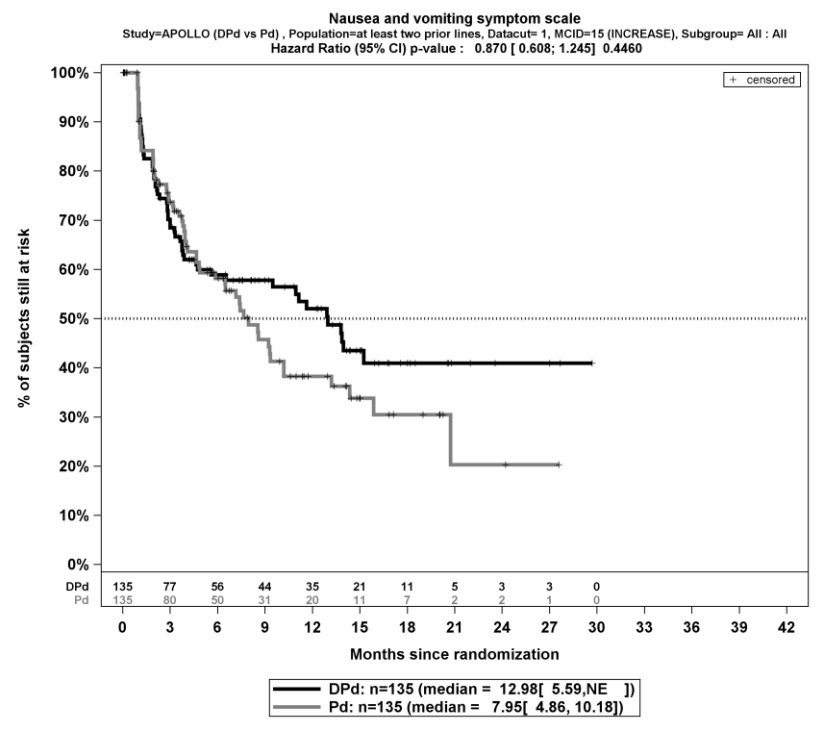
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

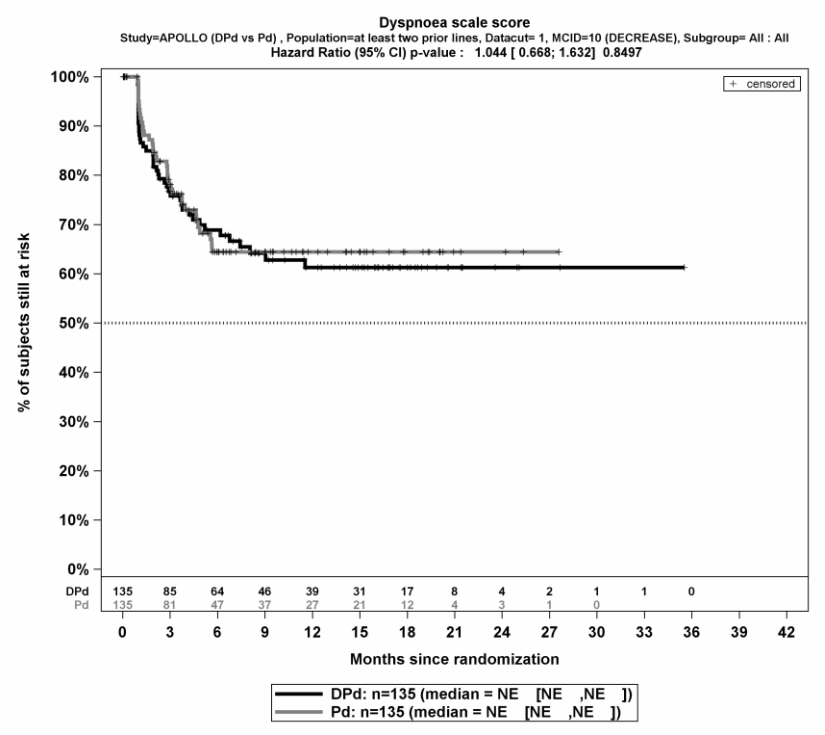


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

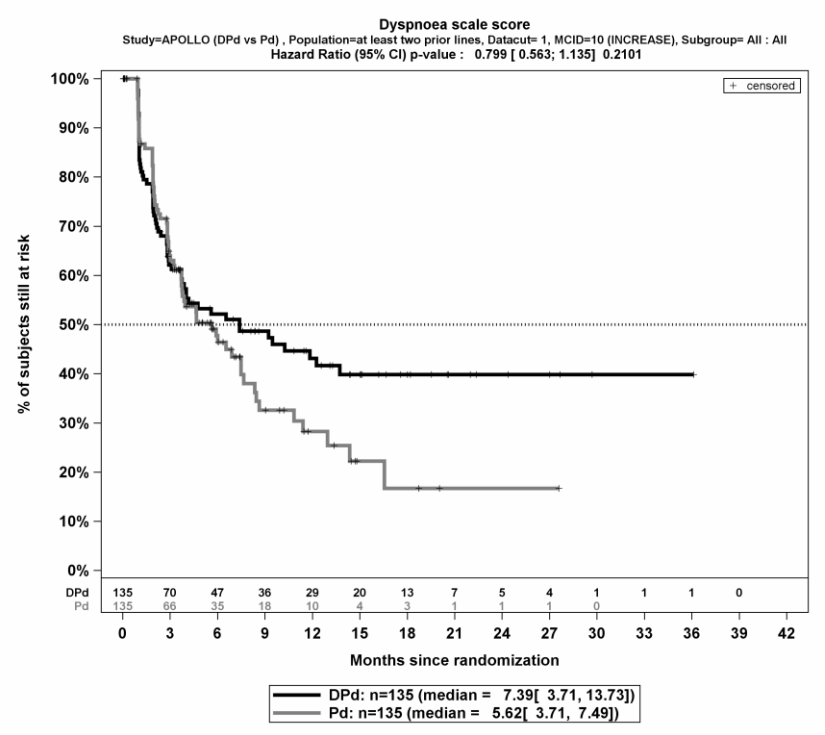


Dyspnoe

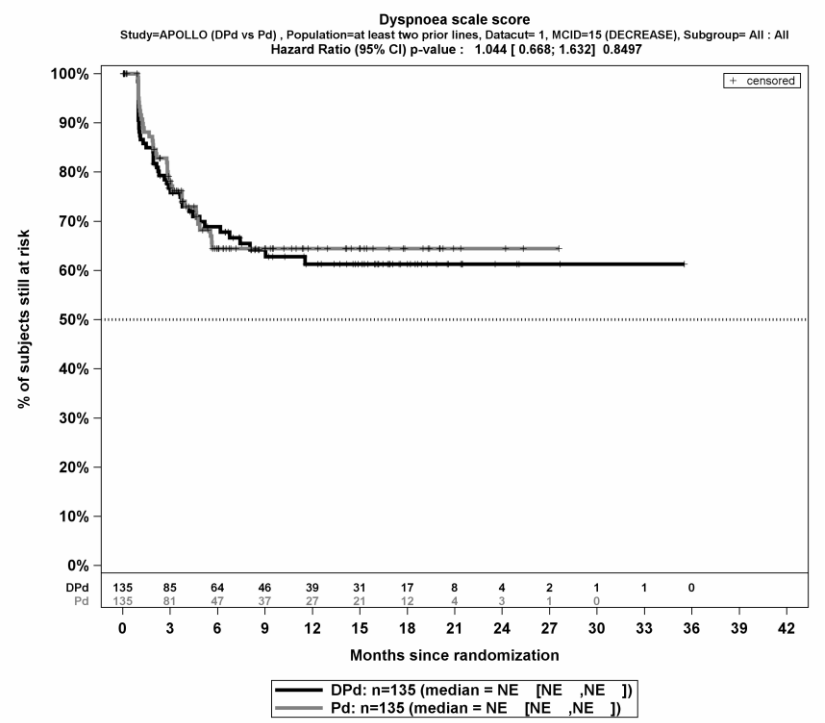
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



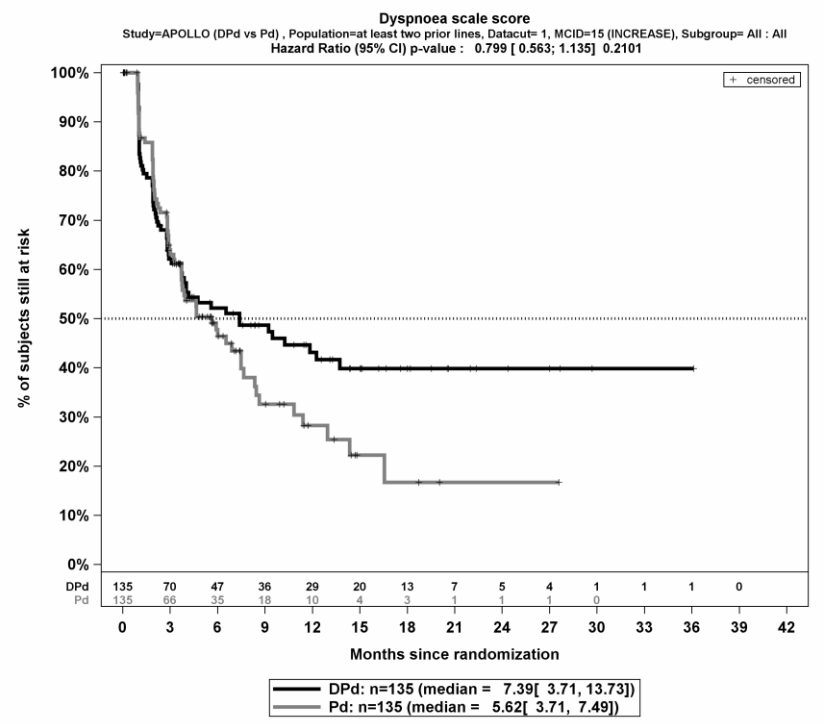
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

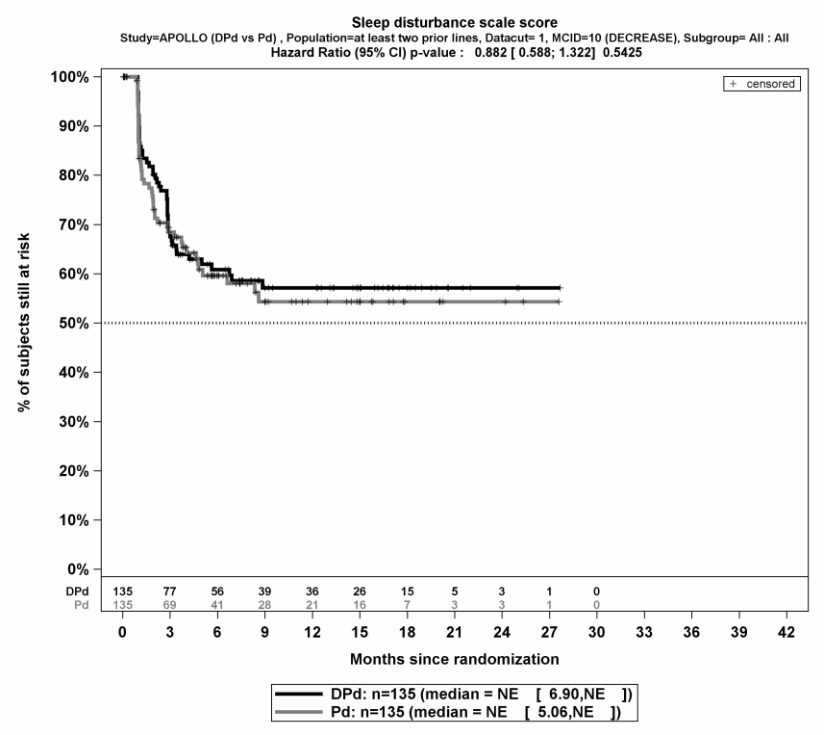


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

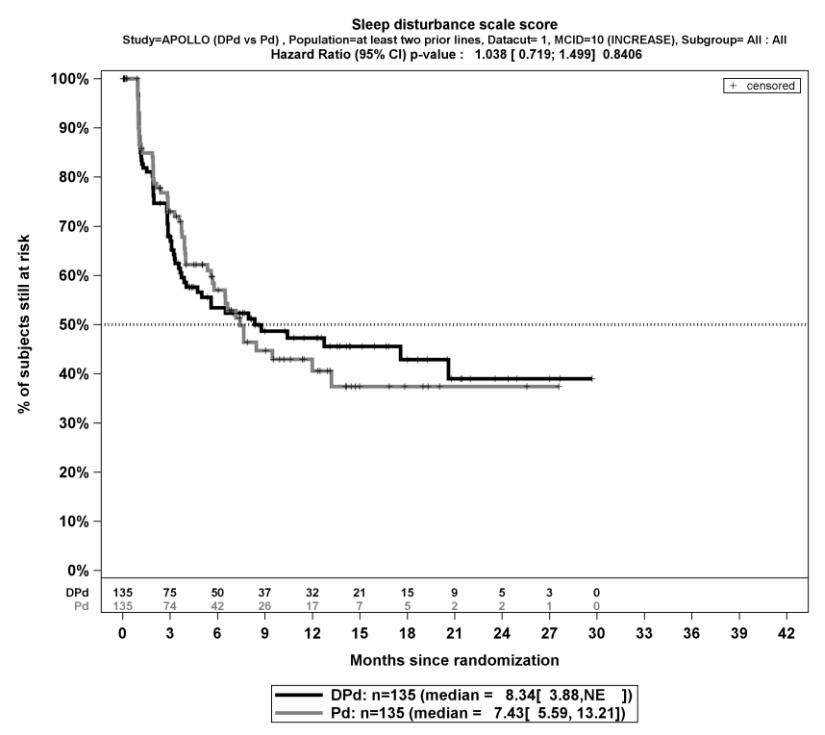


Insomnie

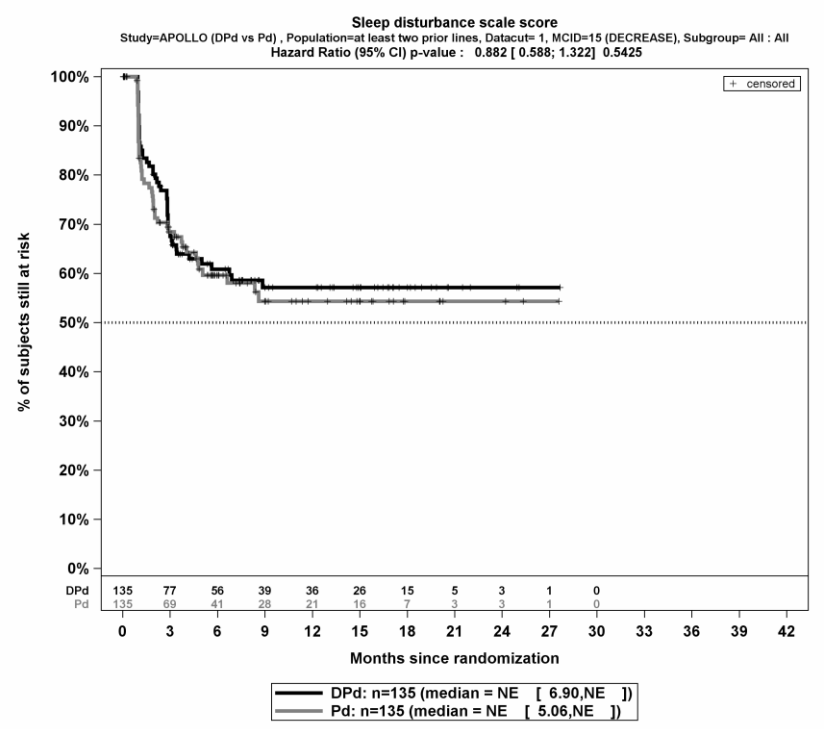
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



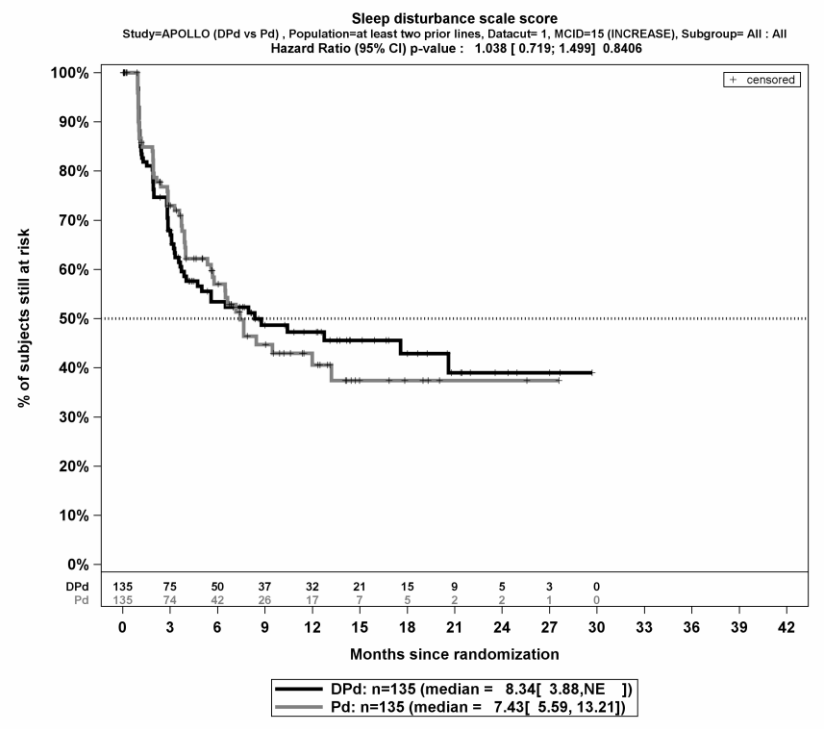
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

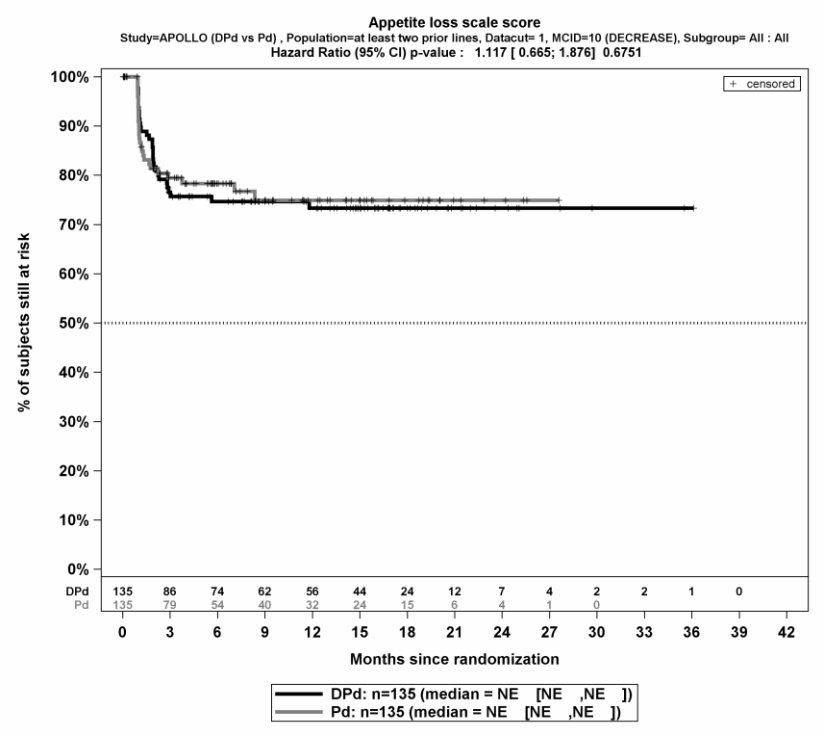


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

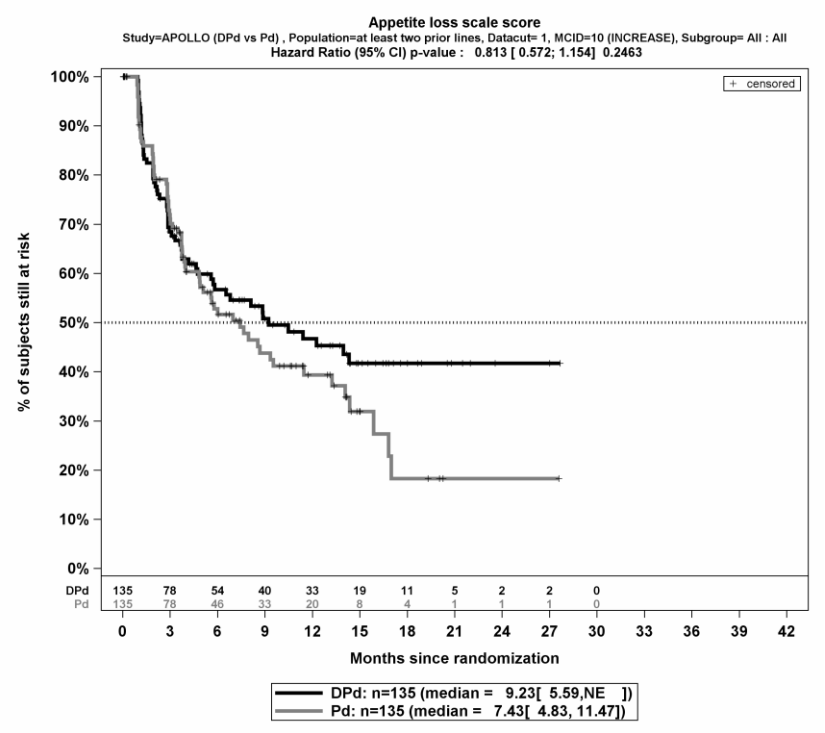


Appetitlosigkeit

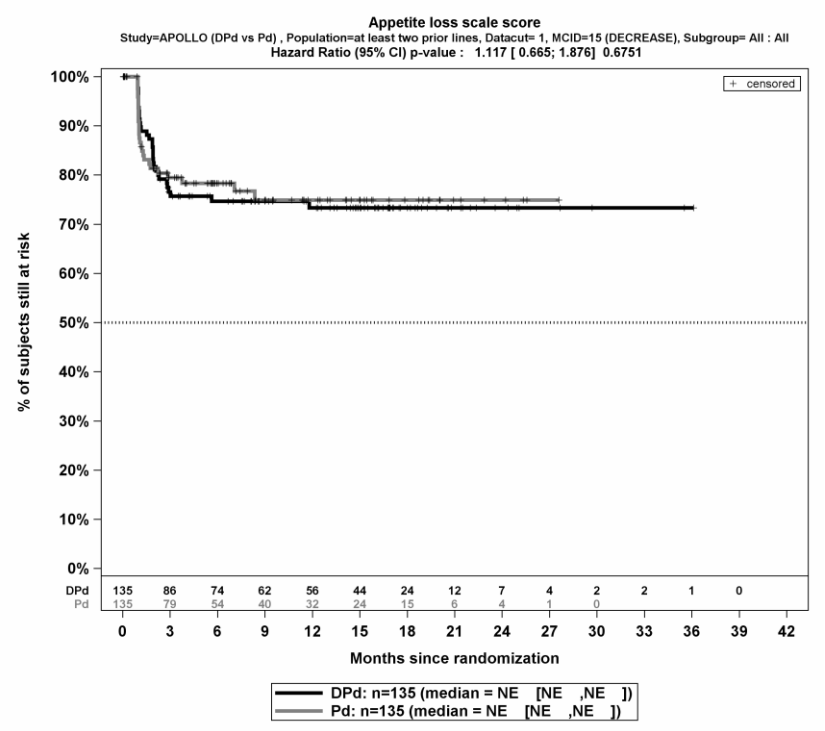
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



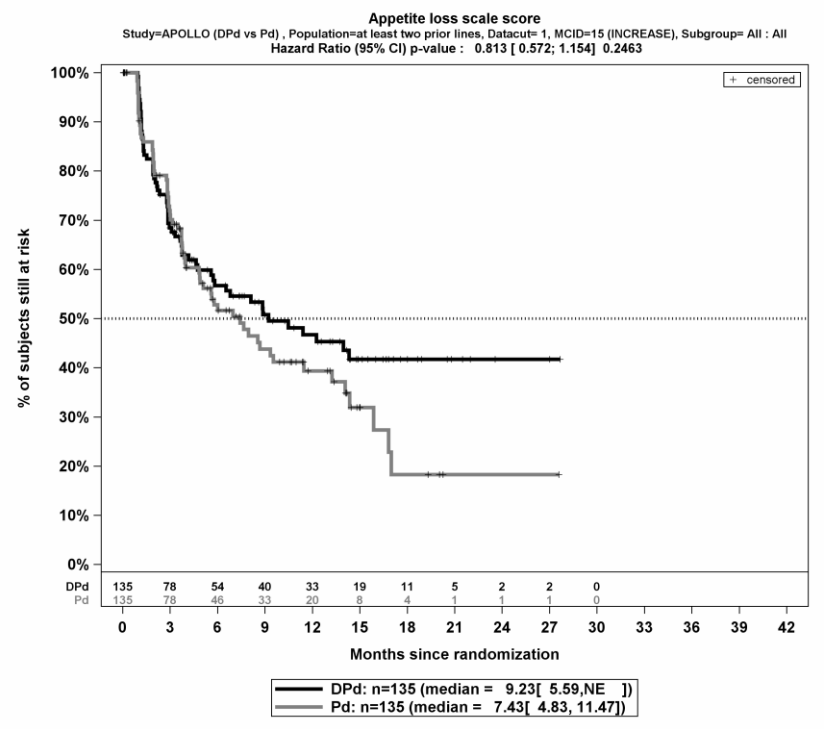
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

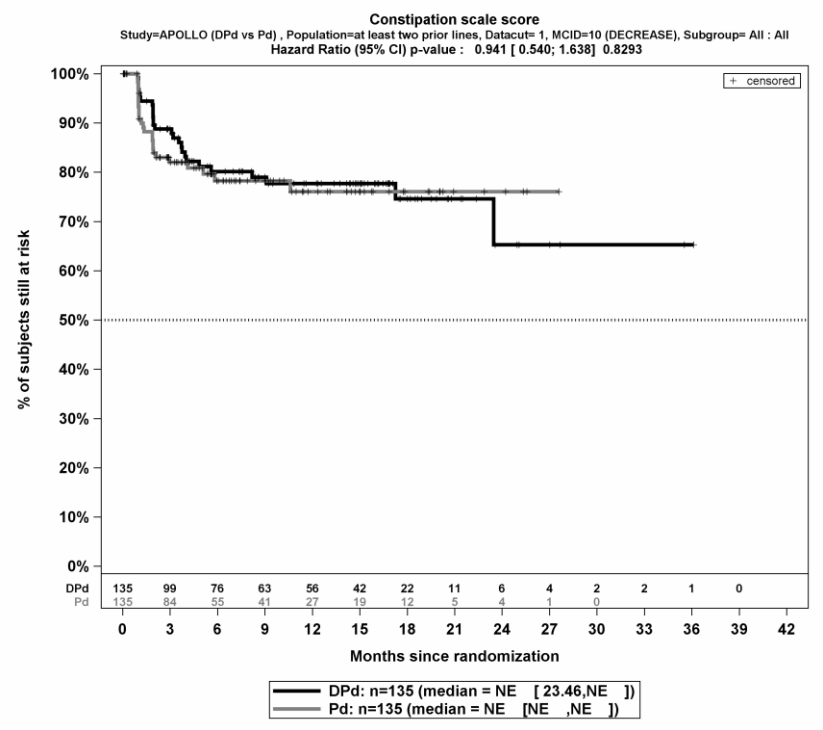


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

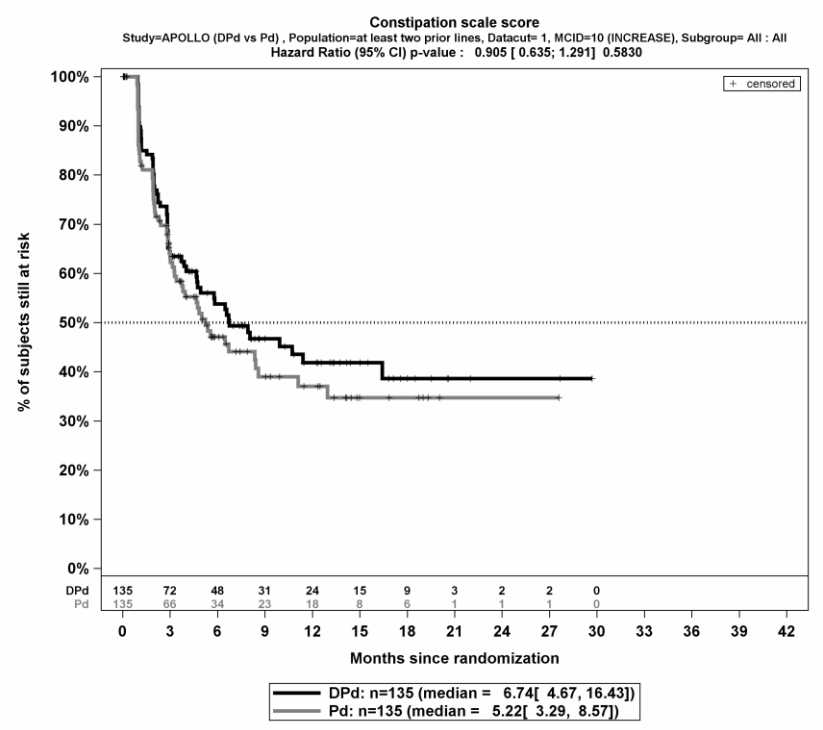


Obstipation

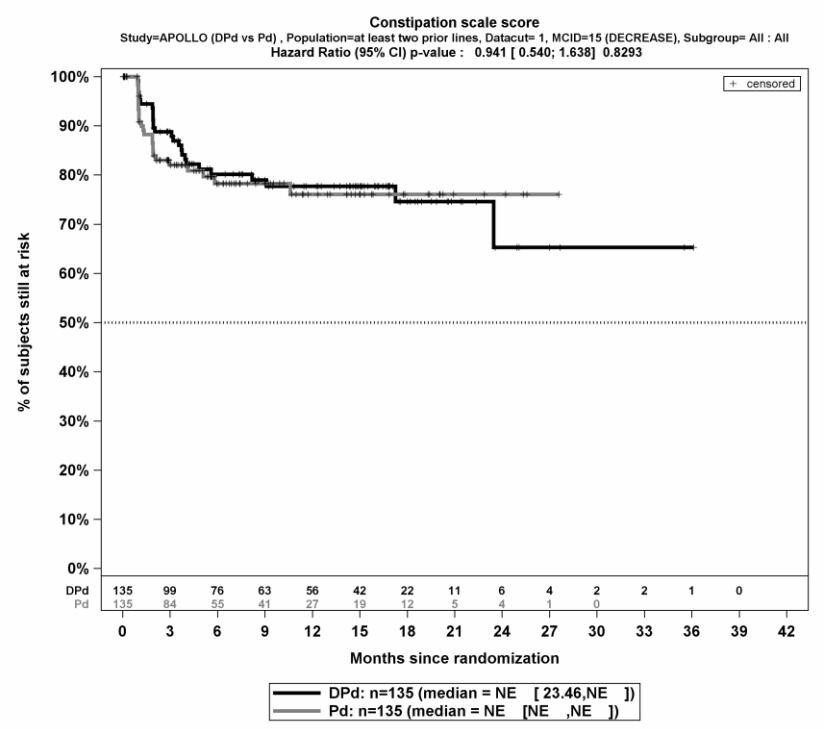
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



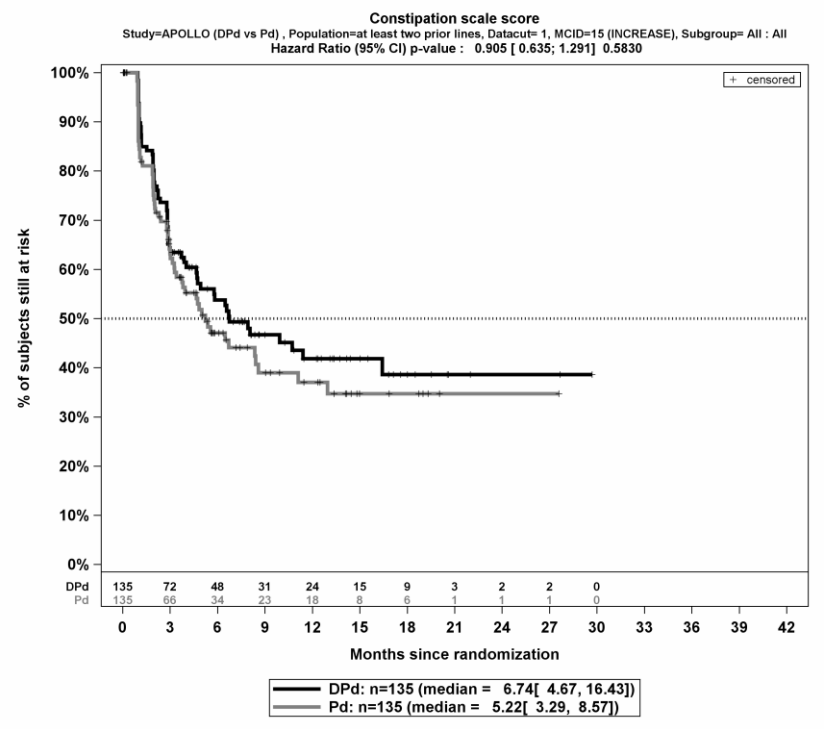
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

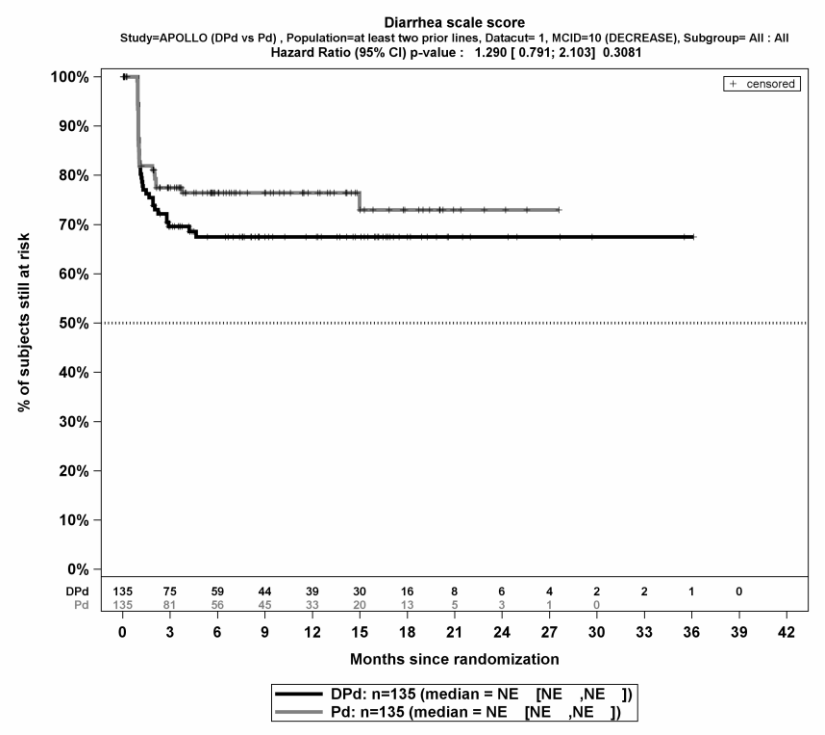


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

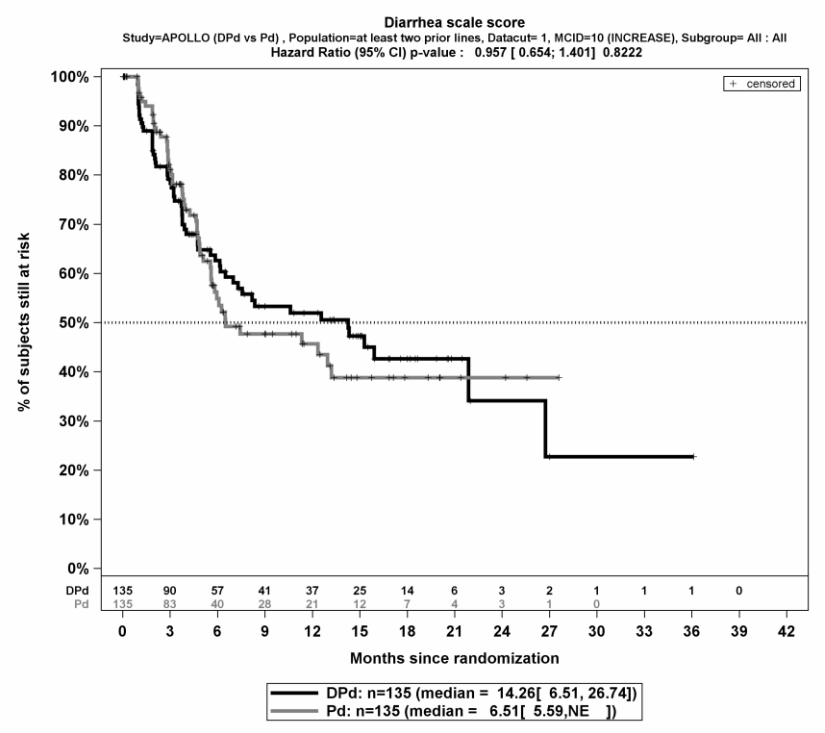


Diarrhoe

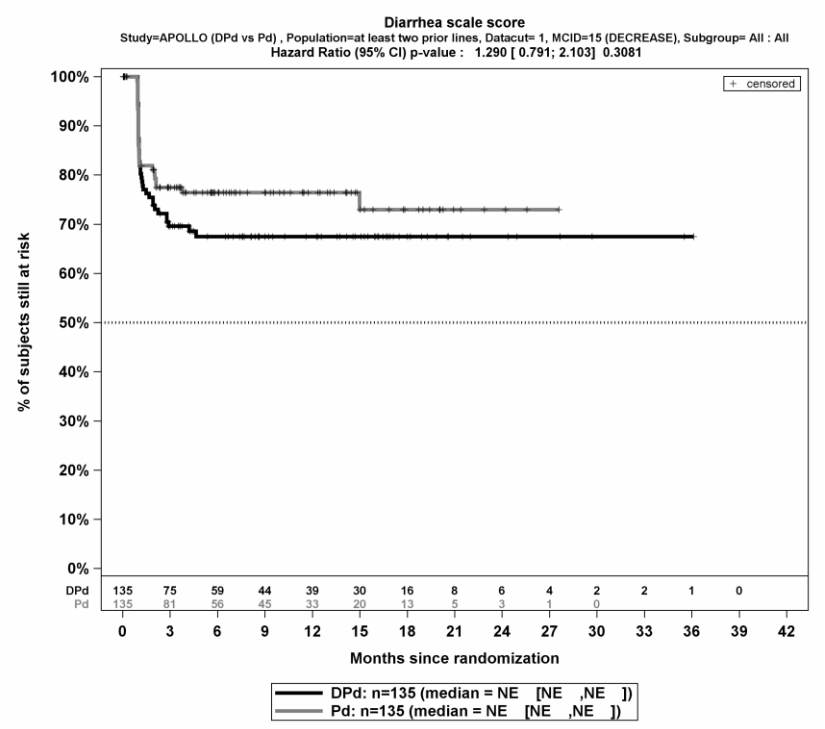
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



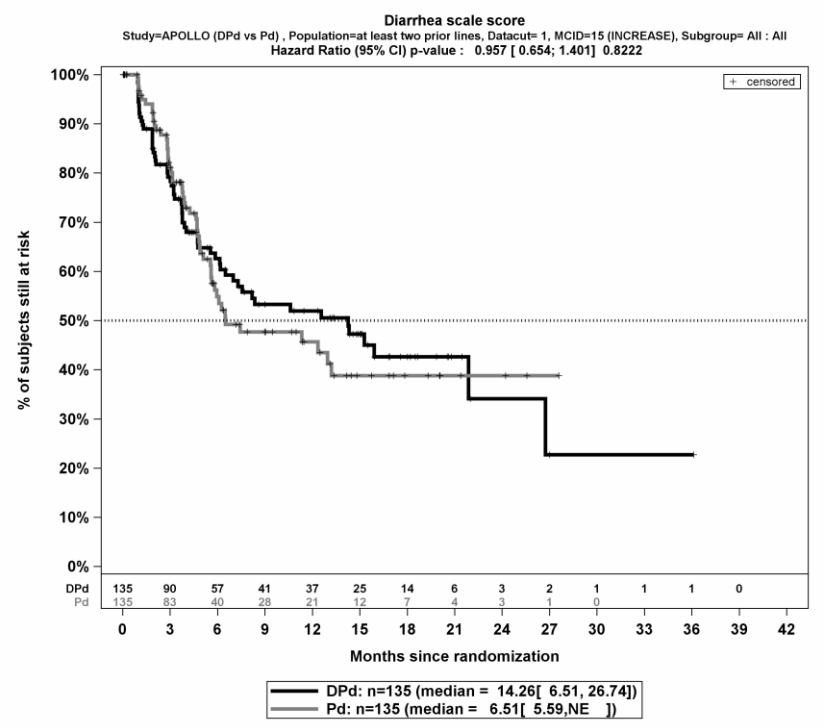
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

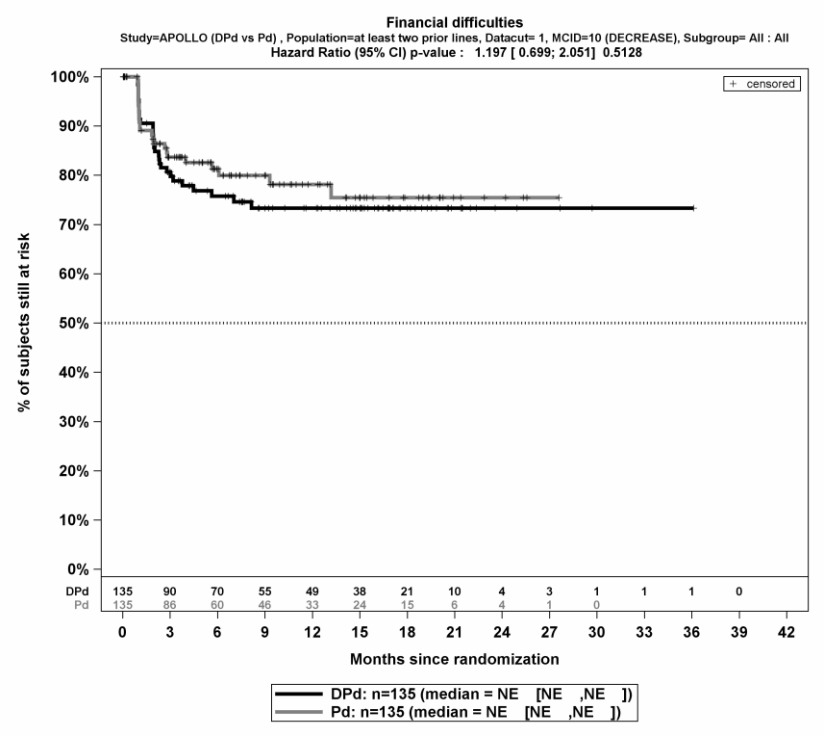


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

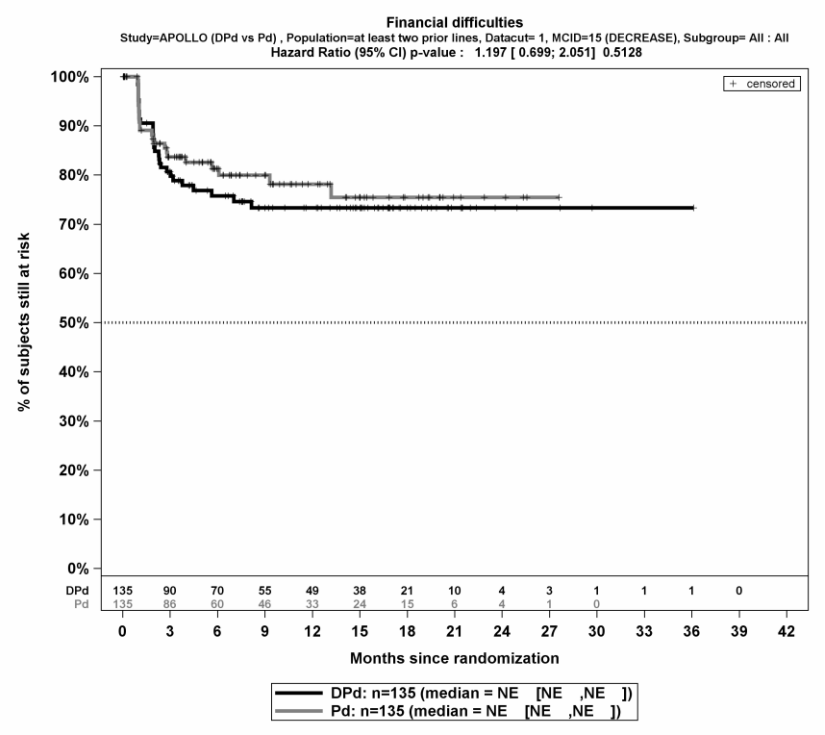


Finanzielle Schwierigkeiten

Verbesserung >= MCID 10 Punkte



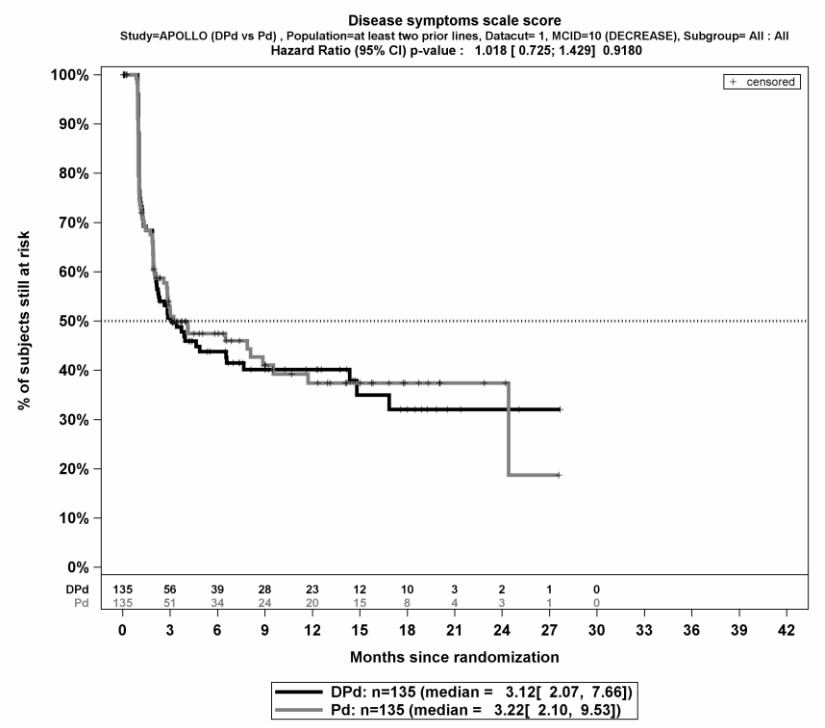
Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte



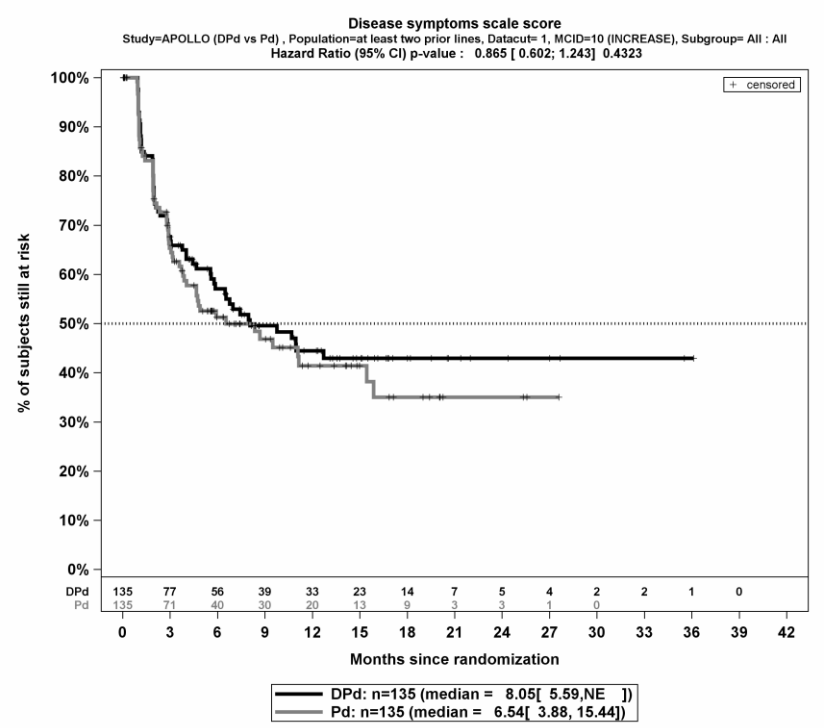
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Krankheitssymptome

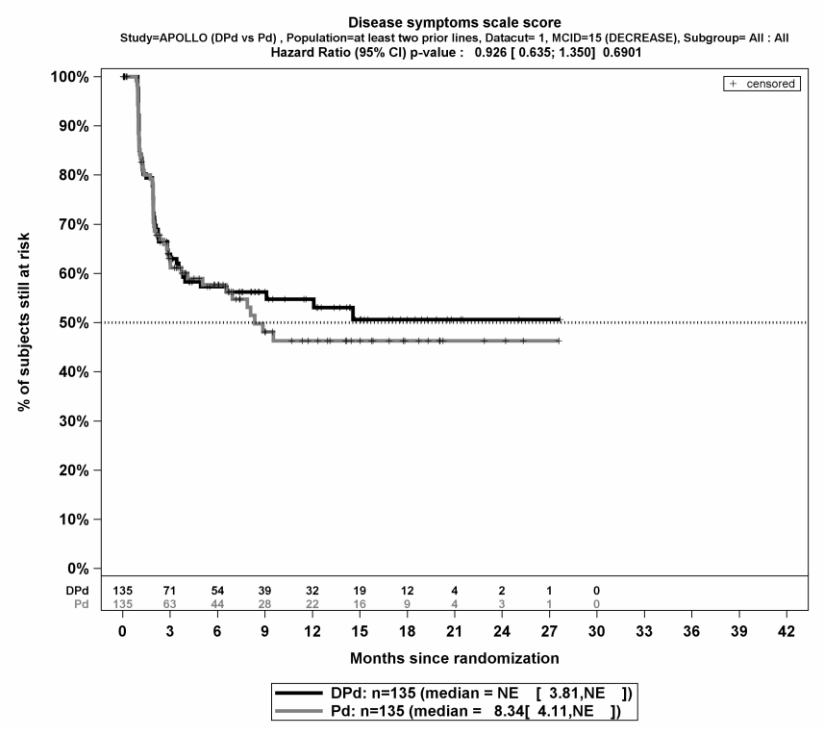
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



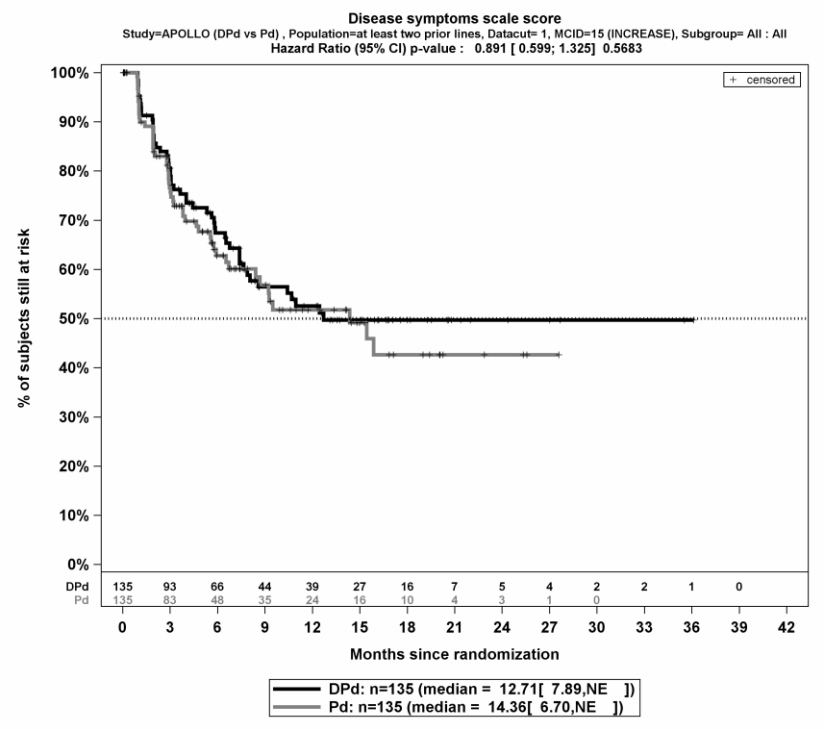
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

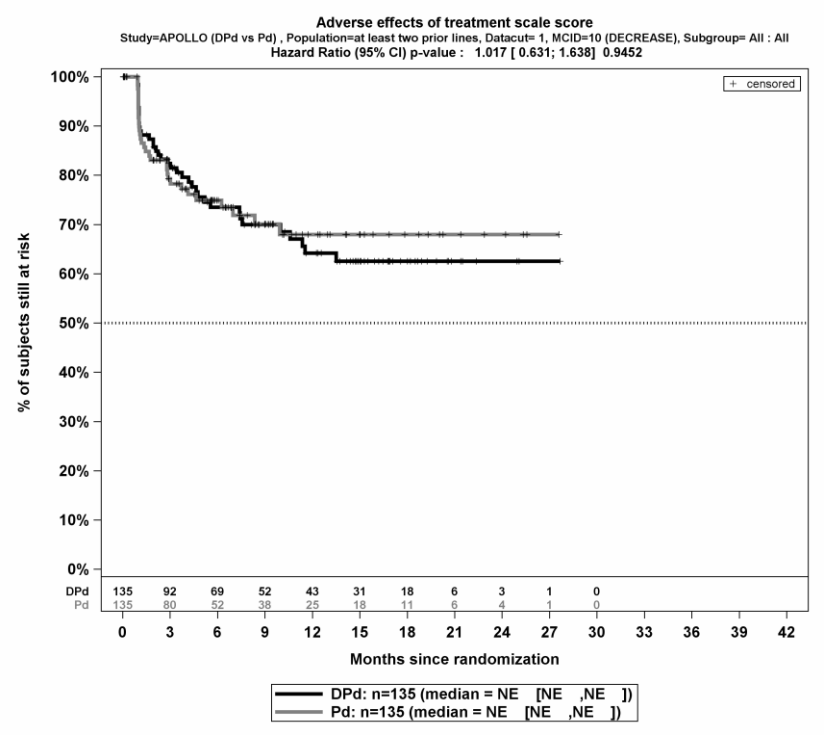


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

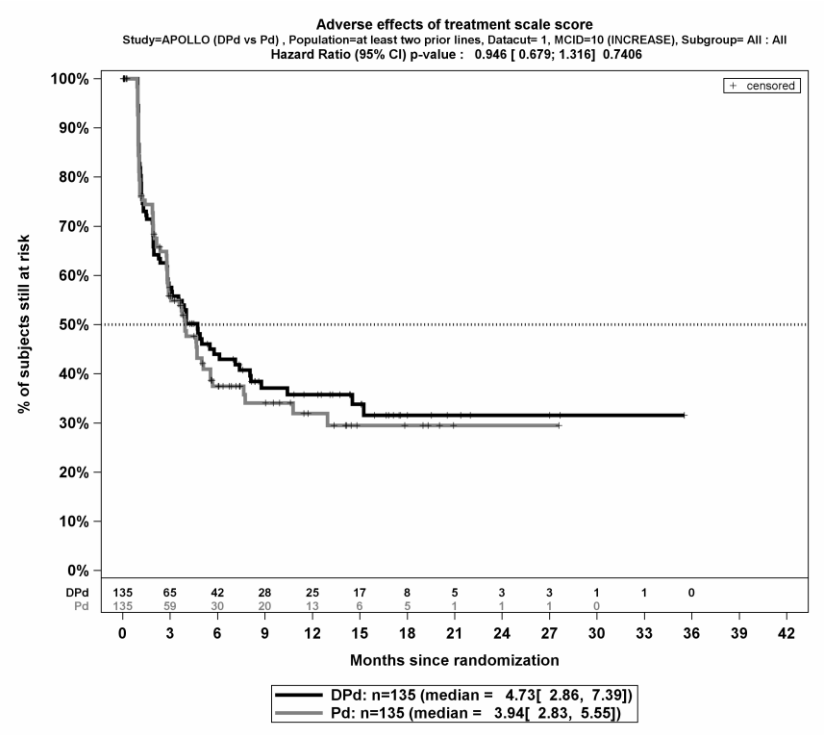


Nebenwirkungen der Therapie

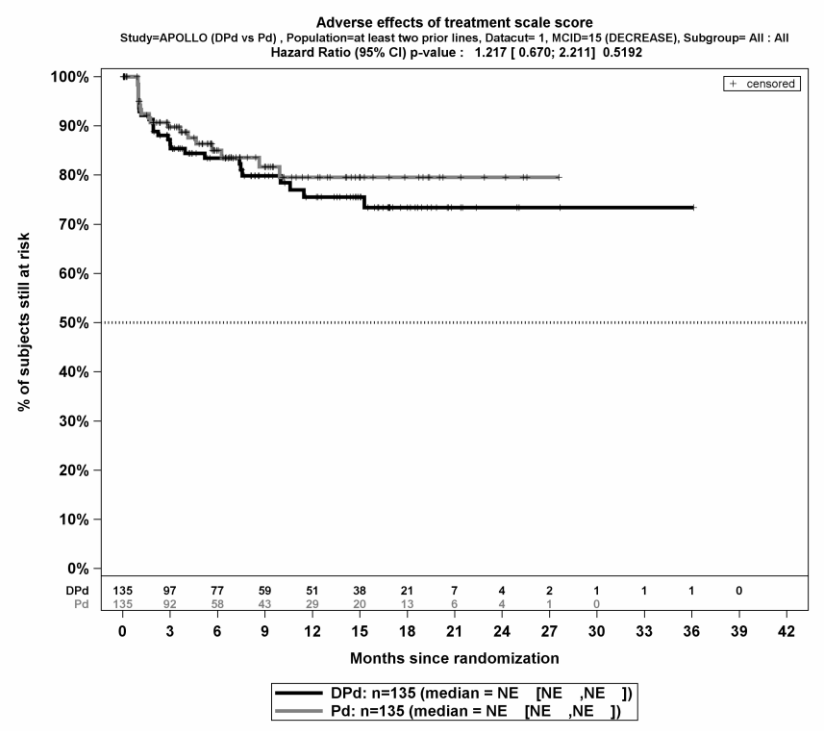
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



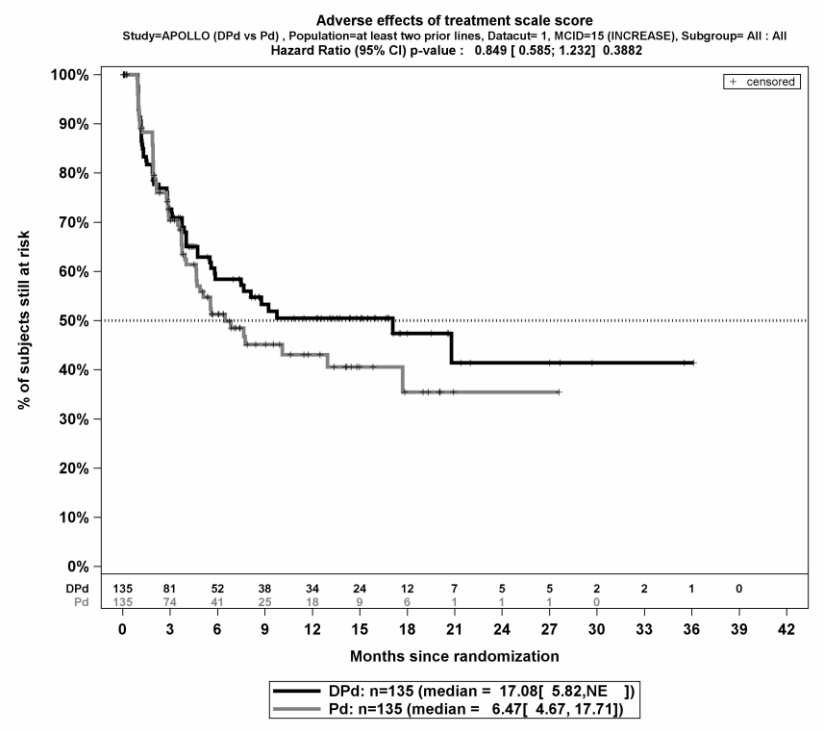
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte



Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

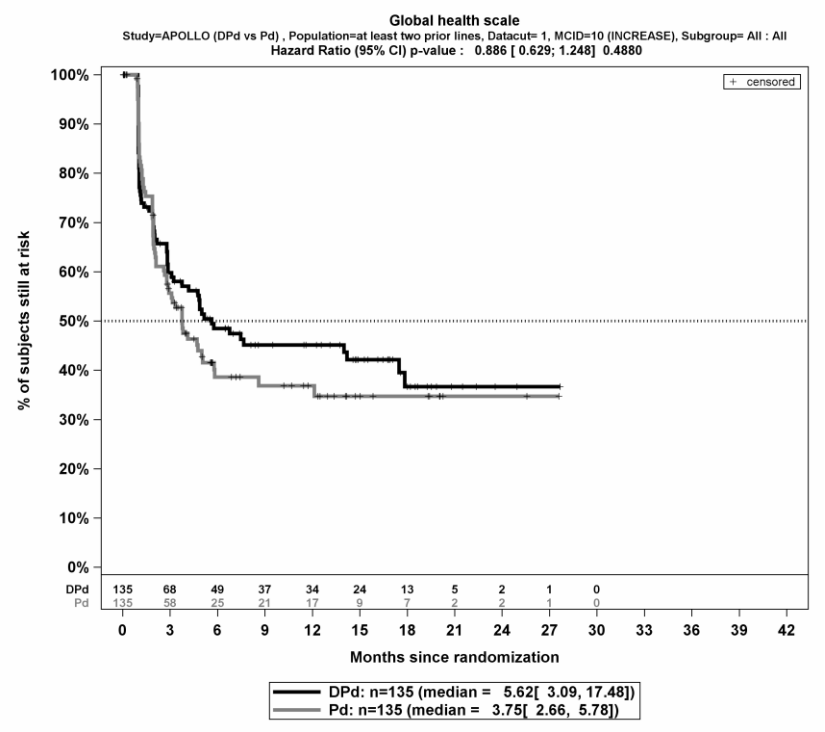


Gesundheitsbezogene Lebensqualität

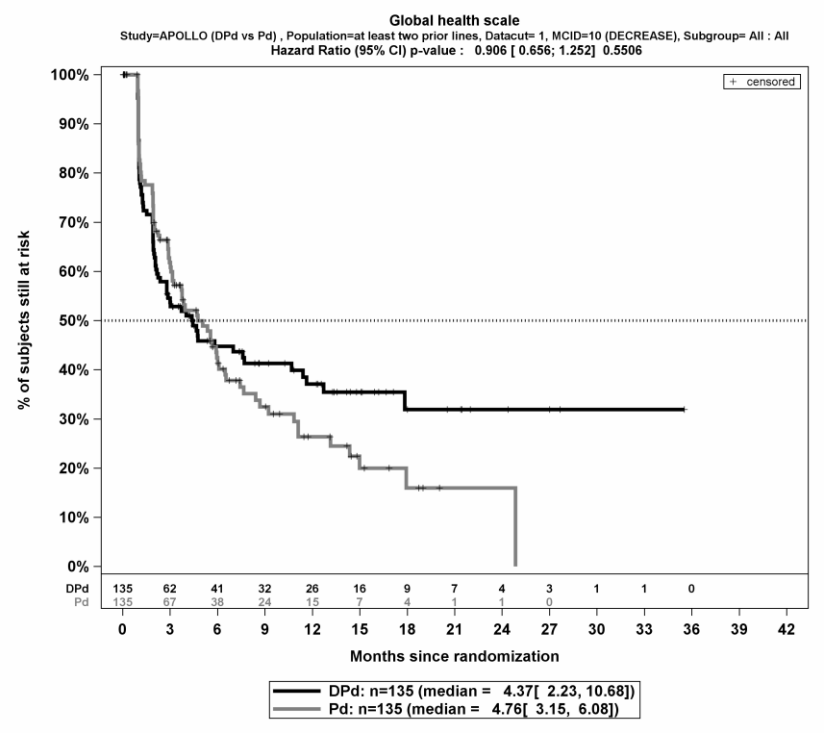
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Allgemeiner Gesundheitszustand

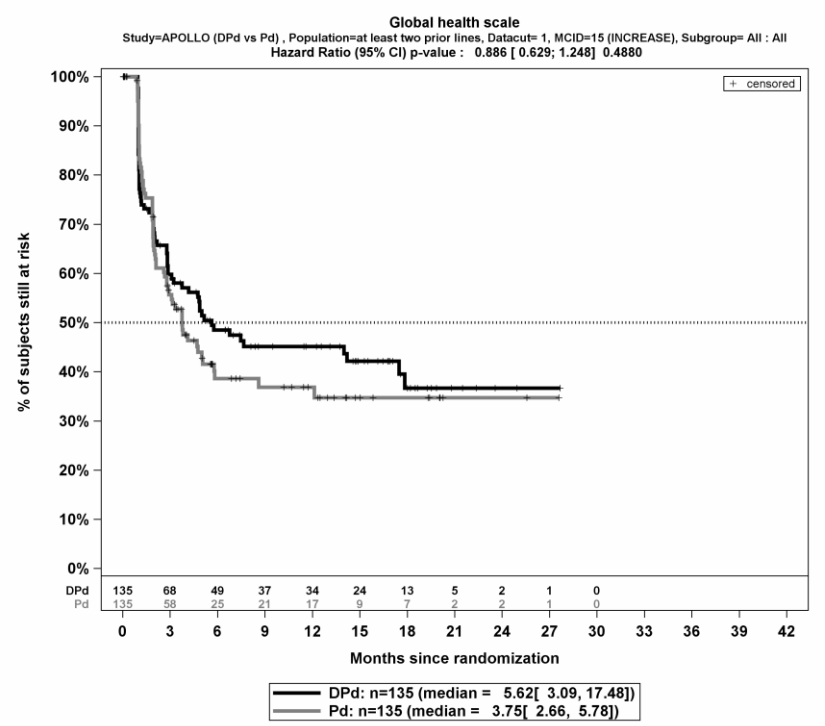
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



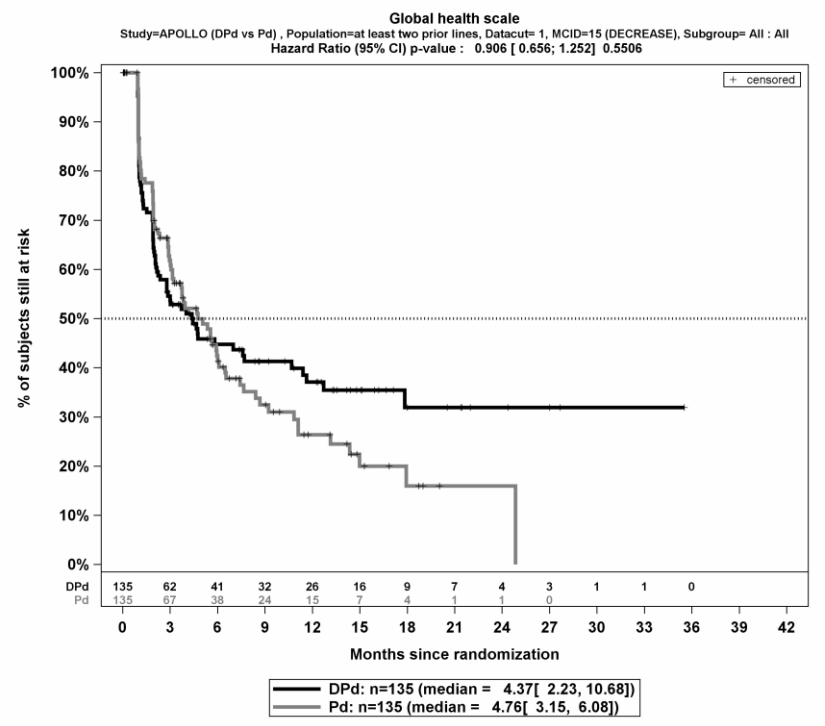
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

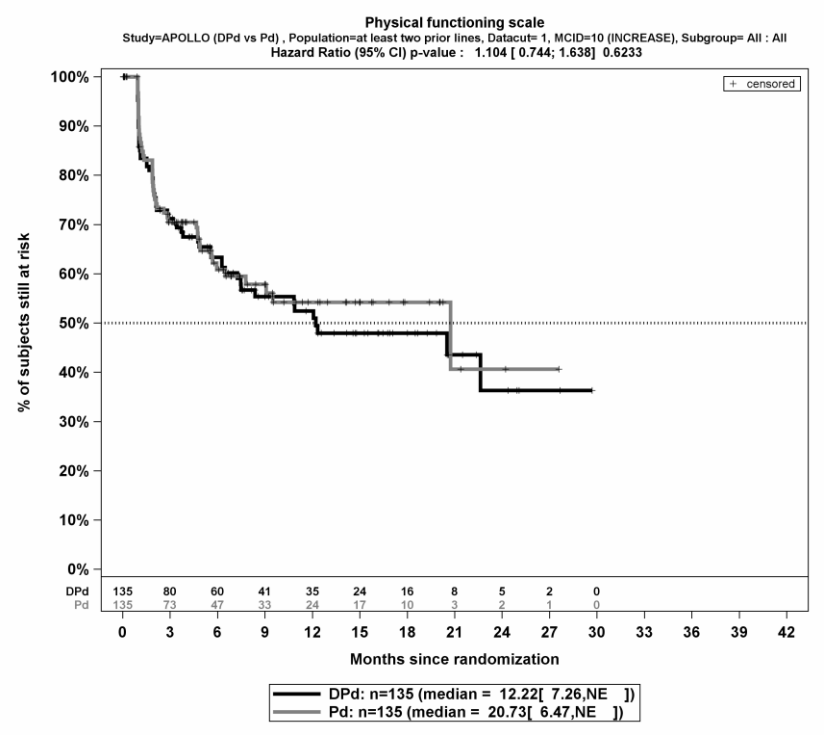


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

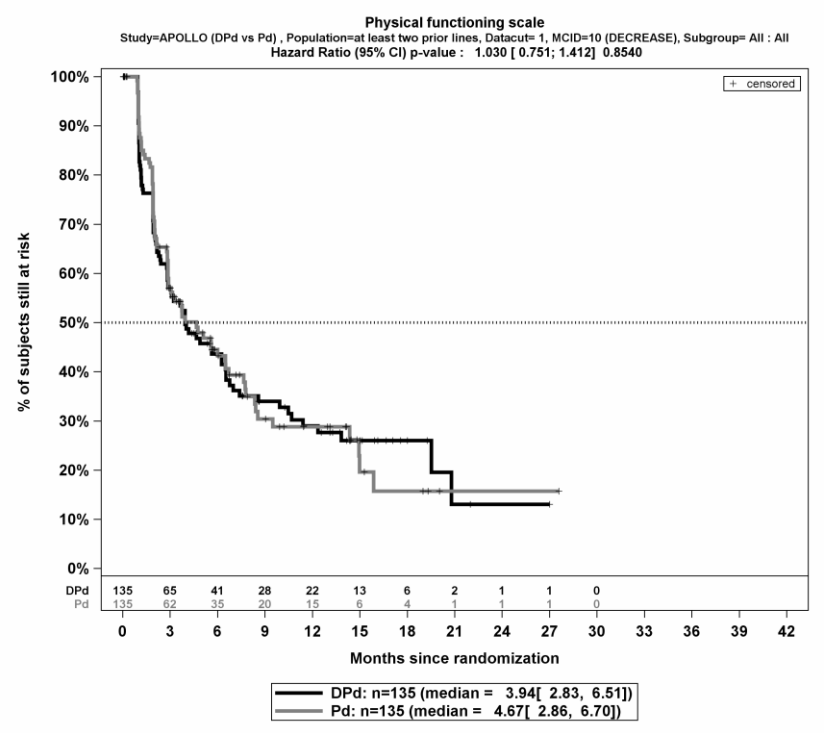


Physische Funktion

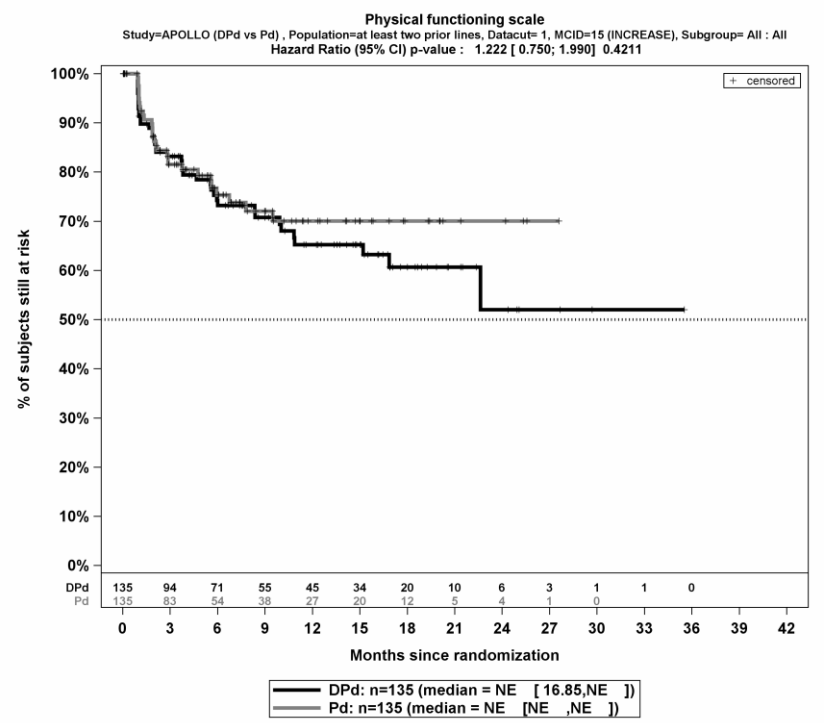
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



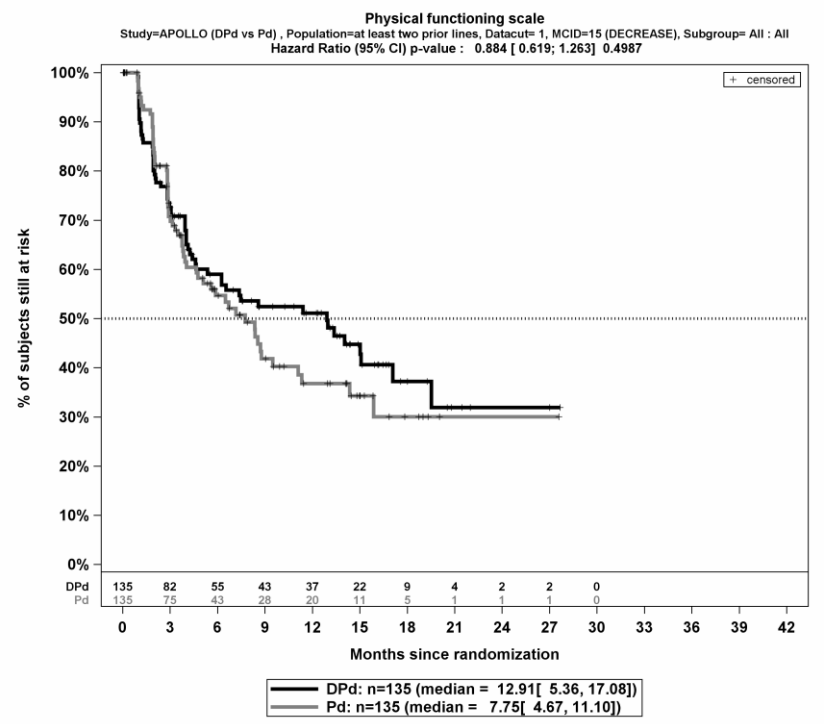
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

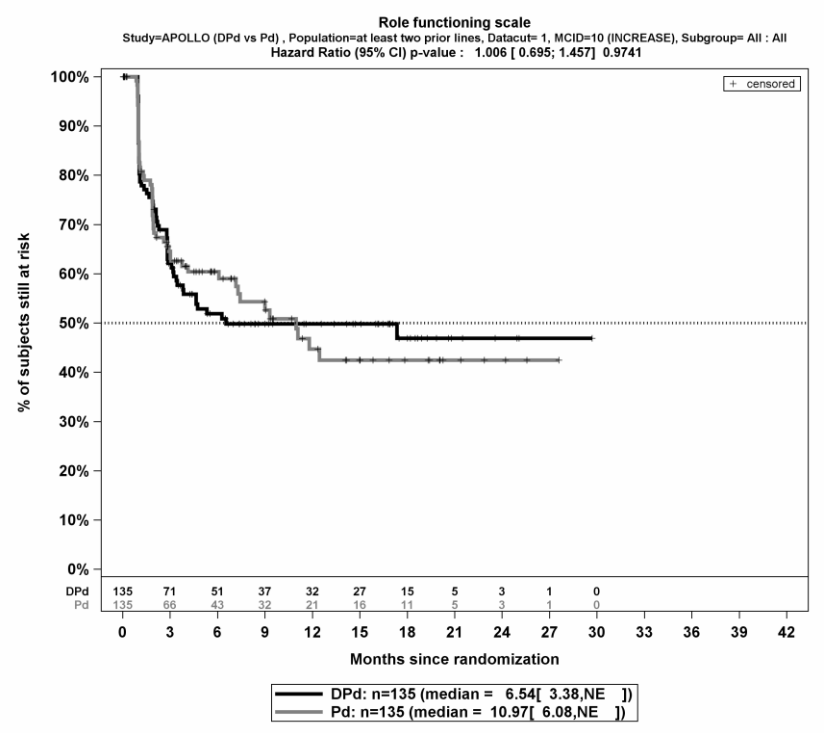


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

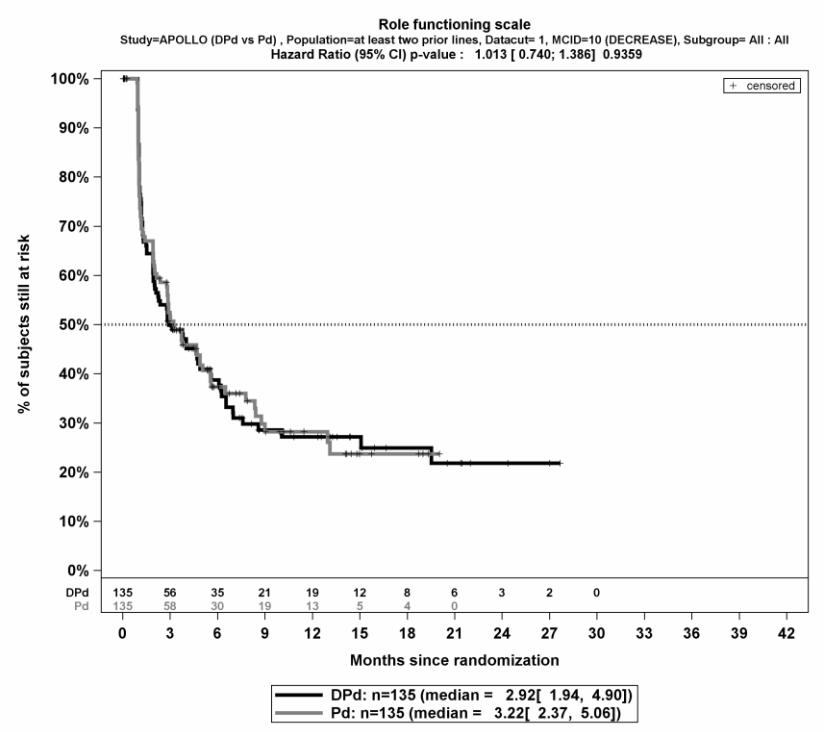


Rollenfunktion

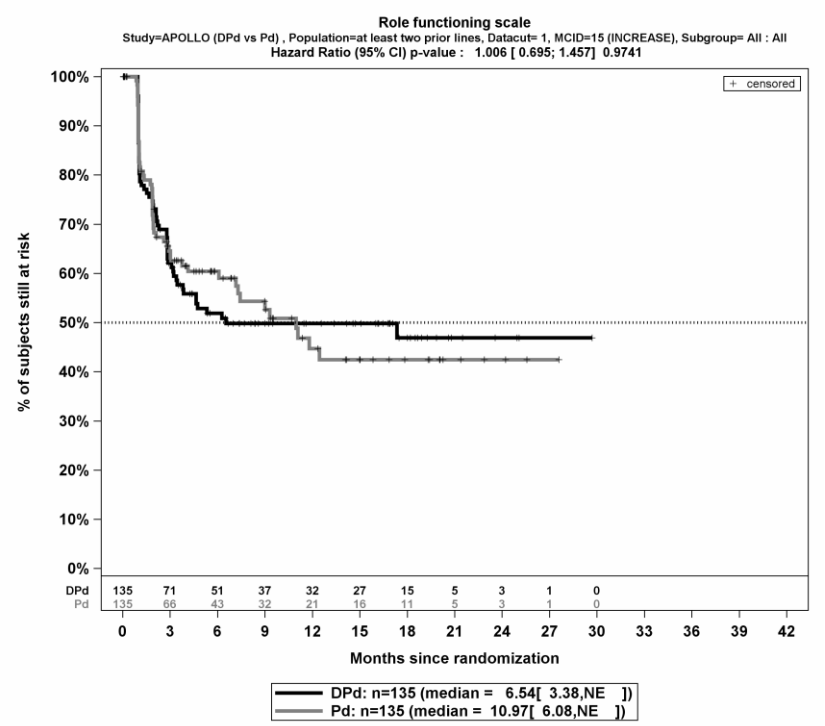
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



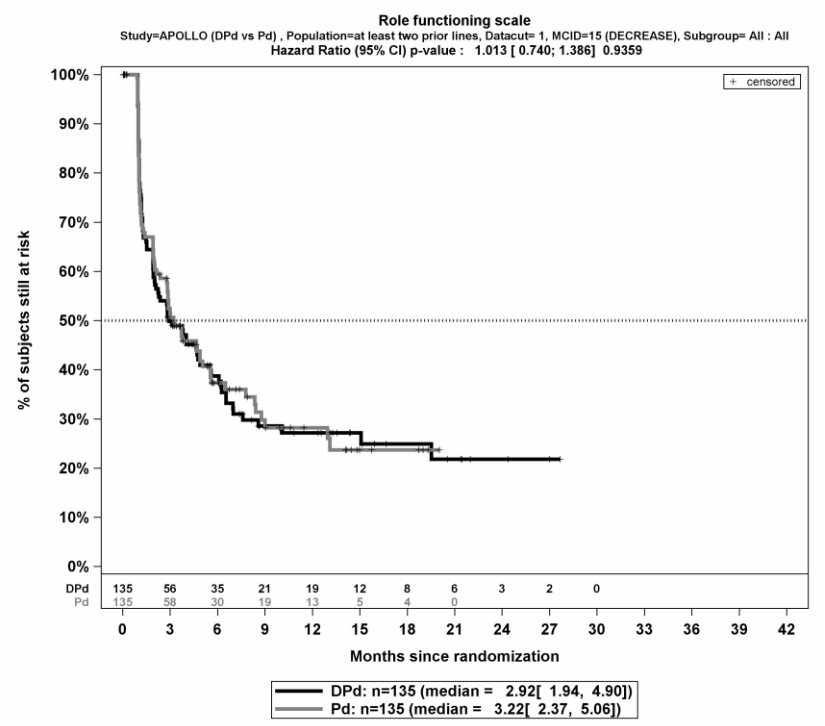
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

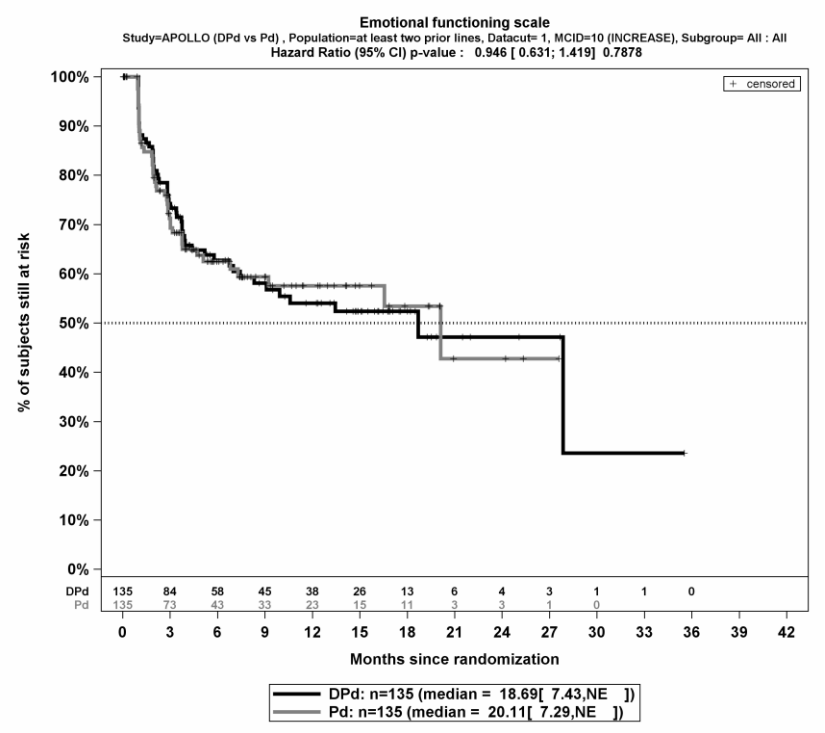


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

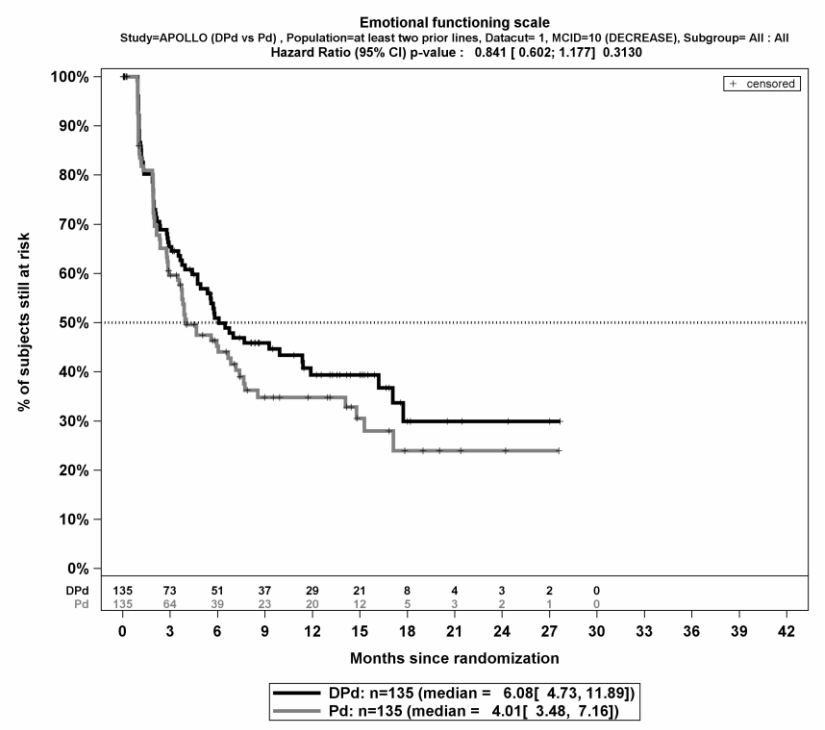


Emotionale Funktion

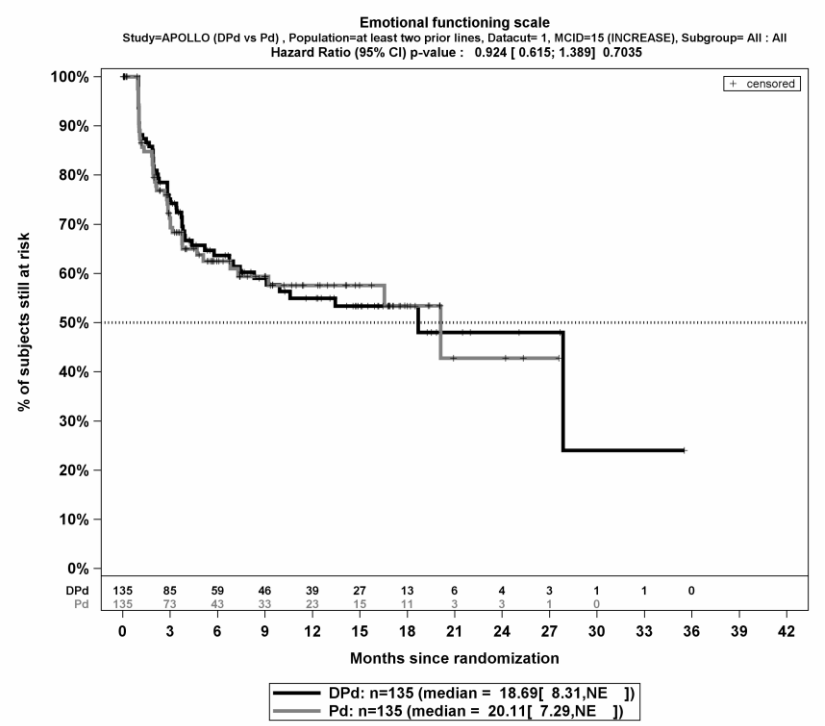
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



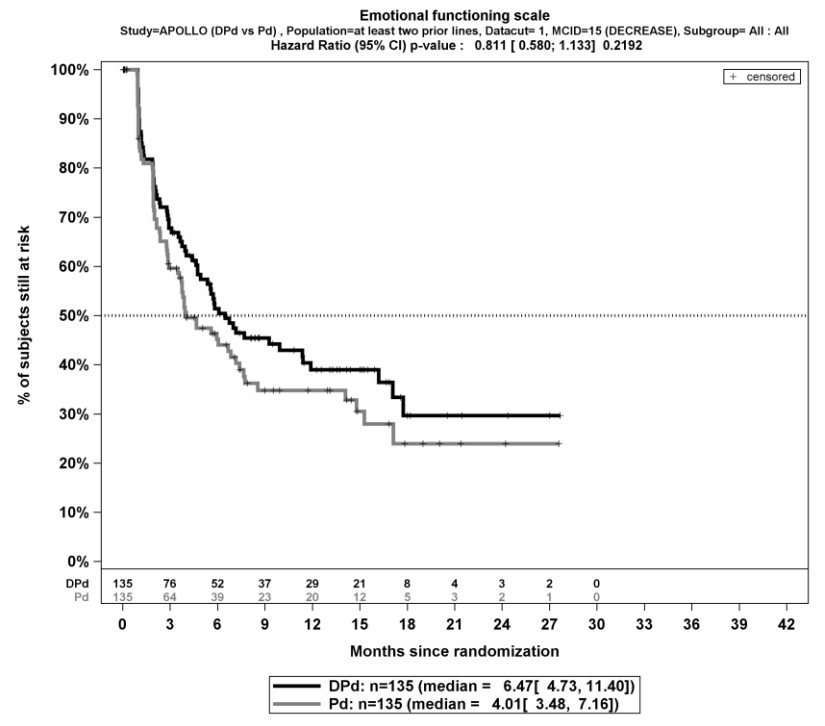
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

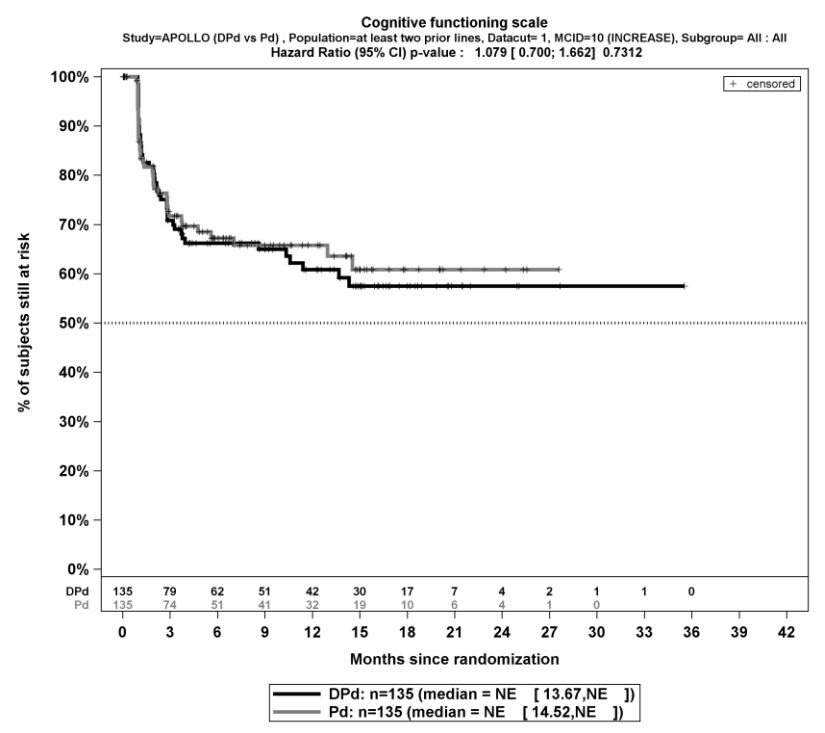


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

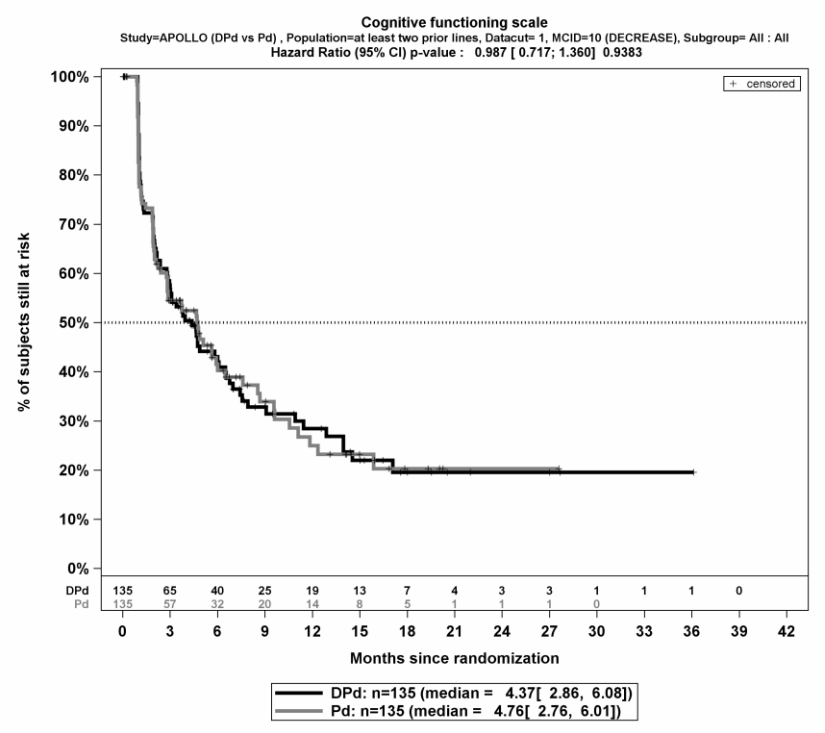


Kognitive Funktion

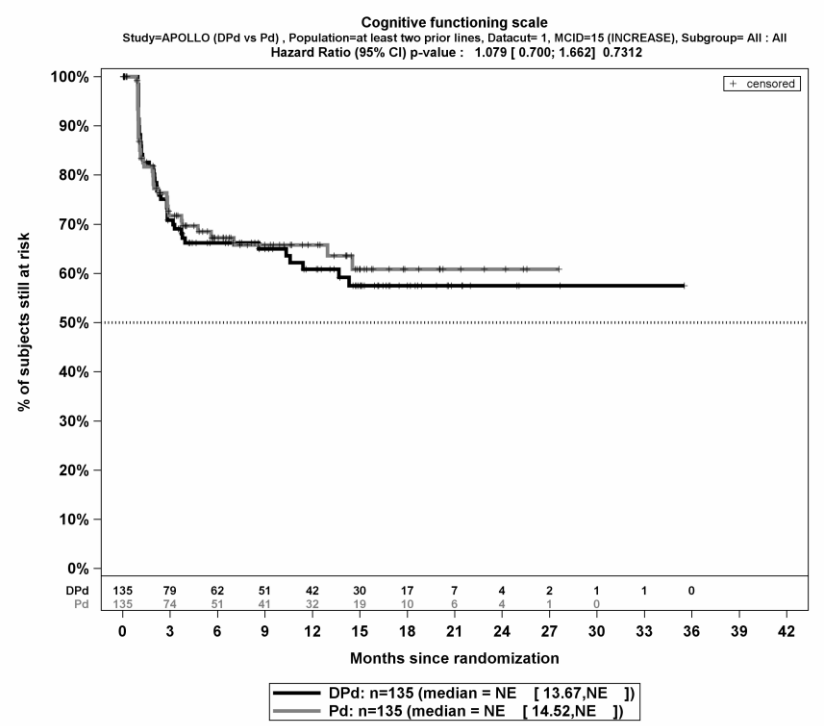
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



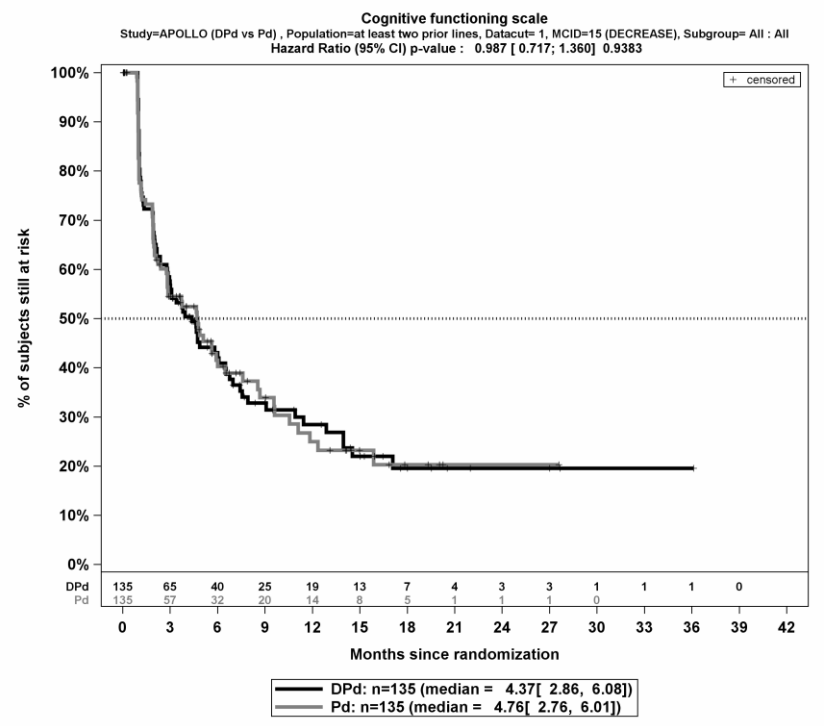
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

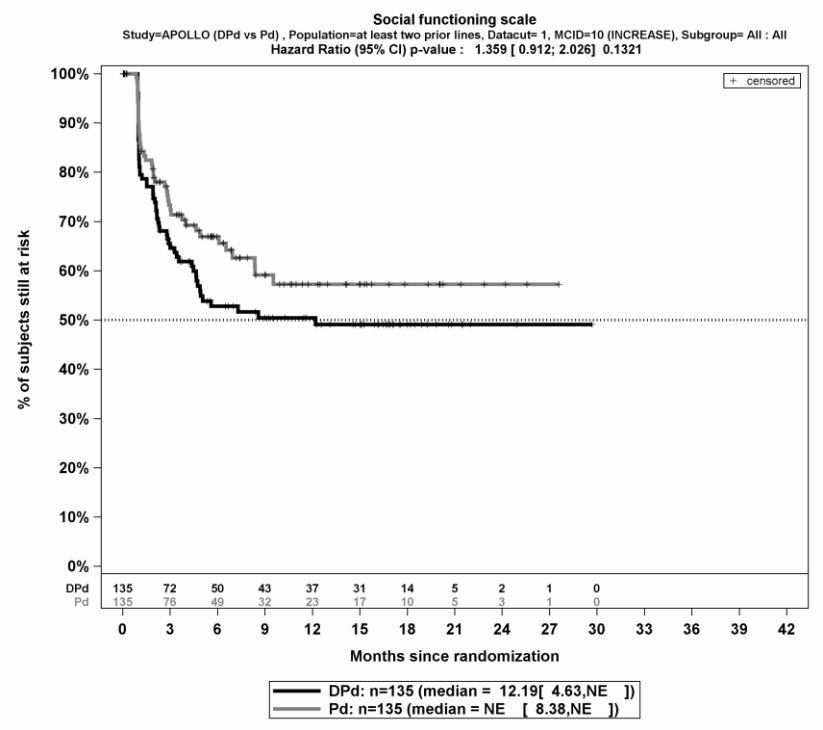


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

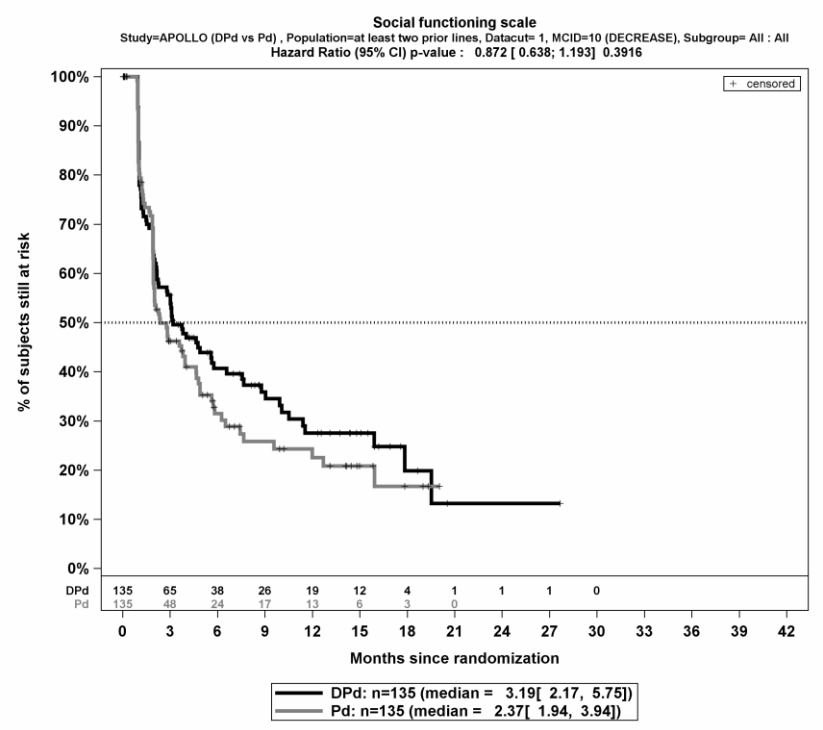


Soziale Funktion

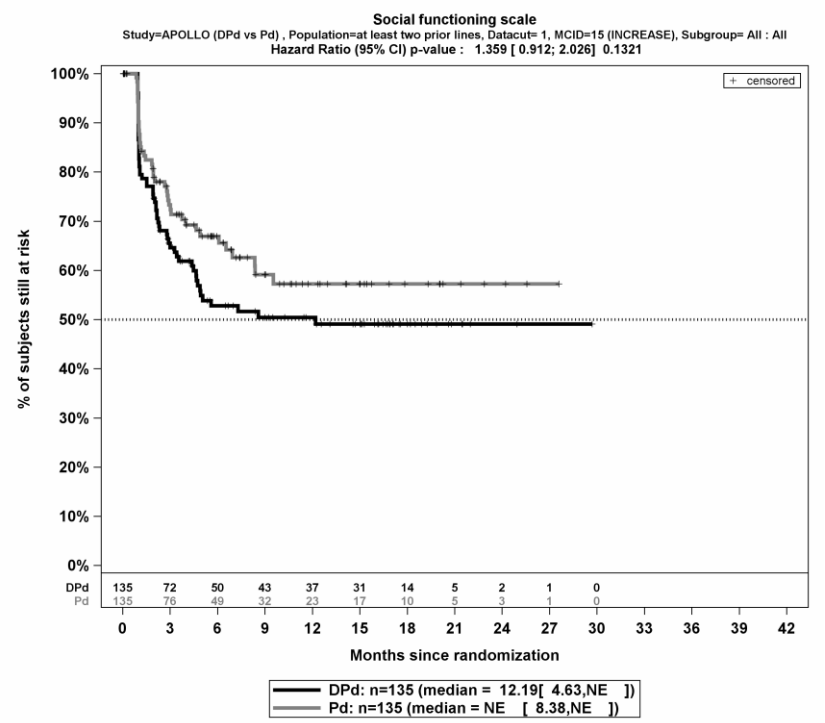
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



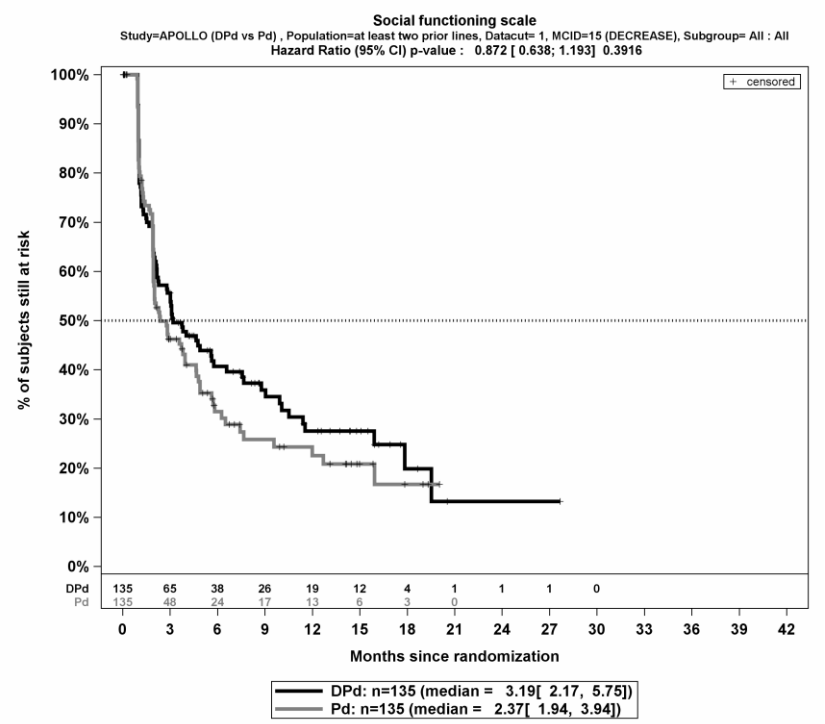
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte



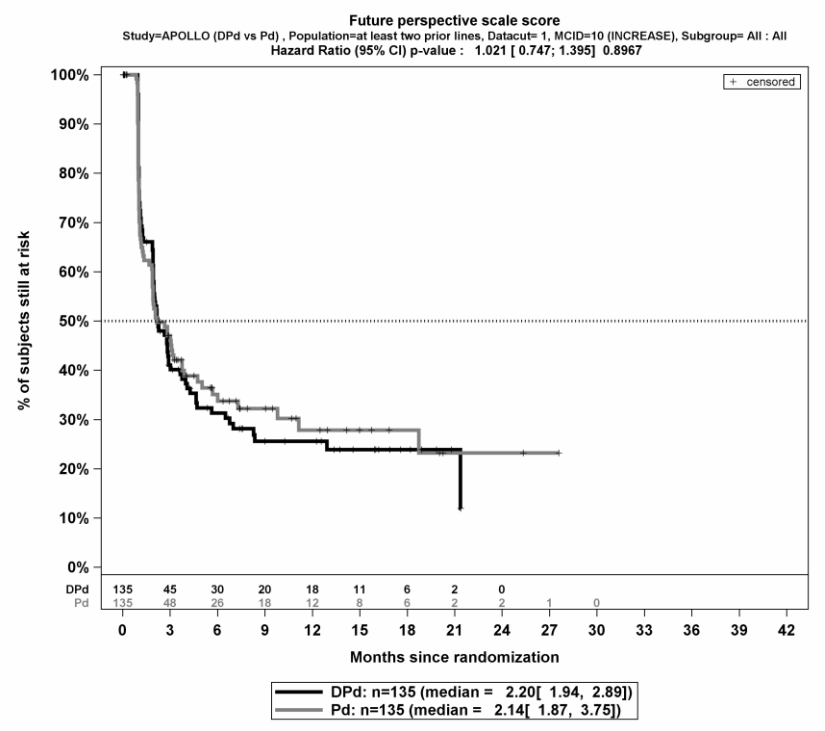
Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte



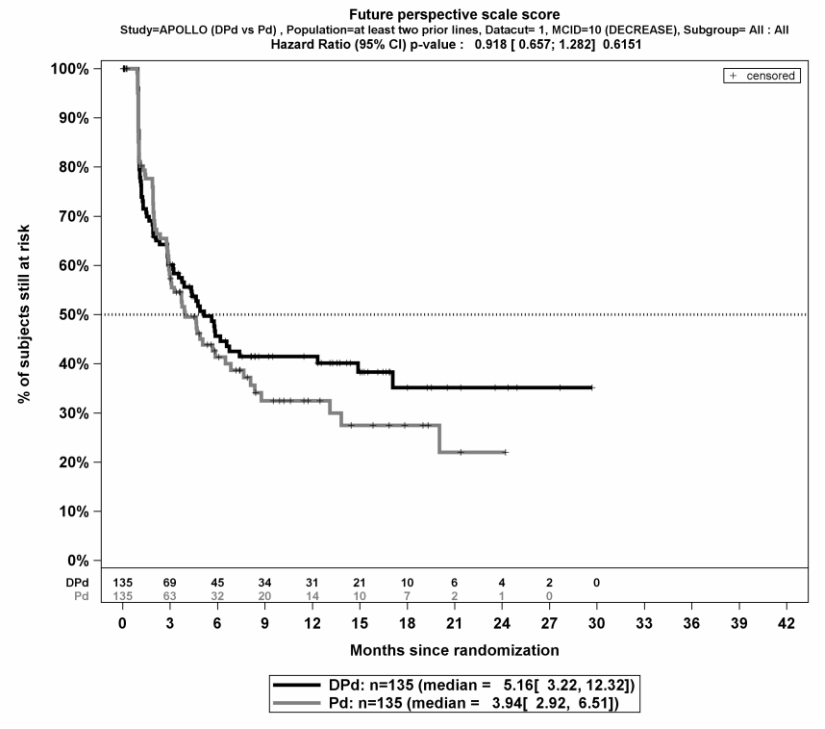
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

Zukunftsperspektive

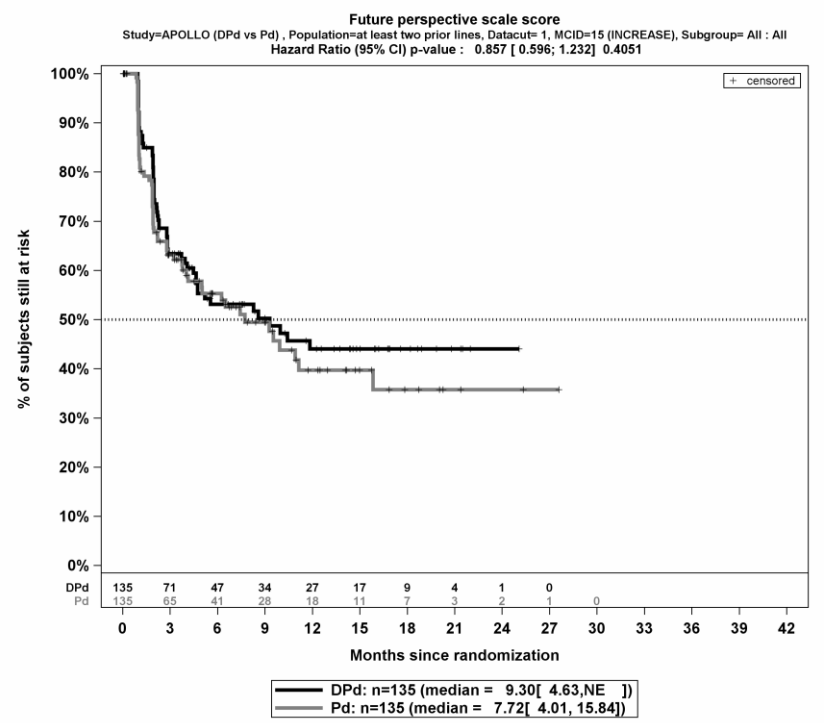
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



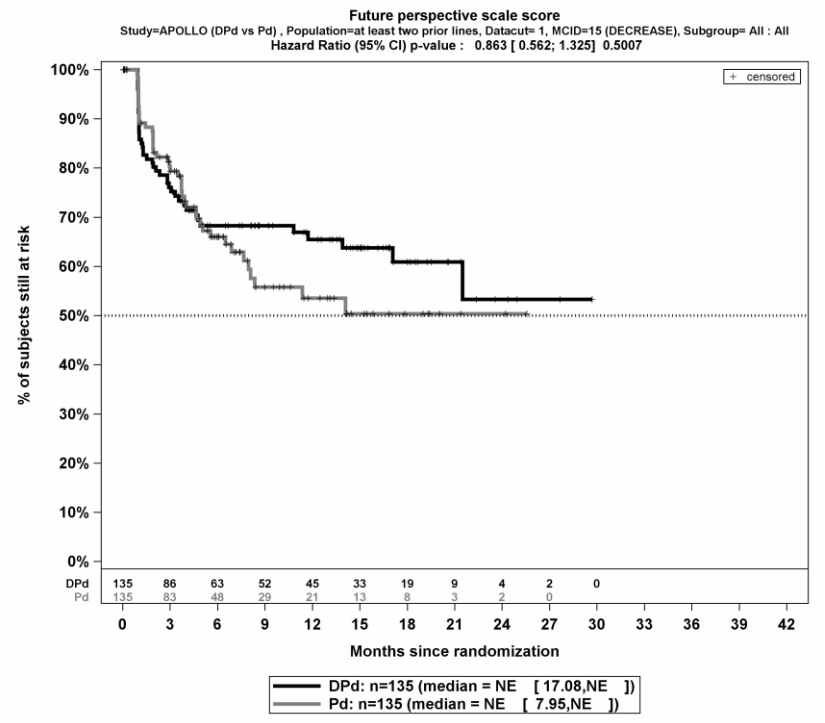
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte

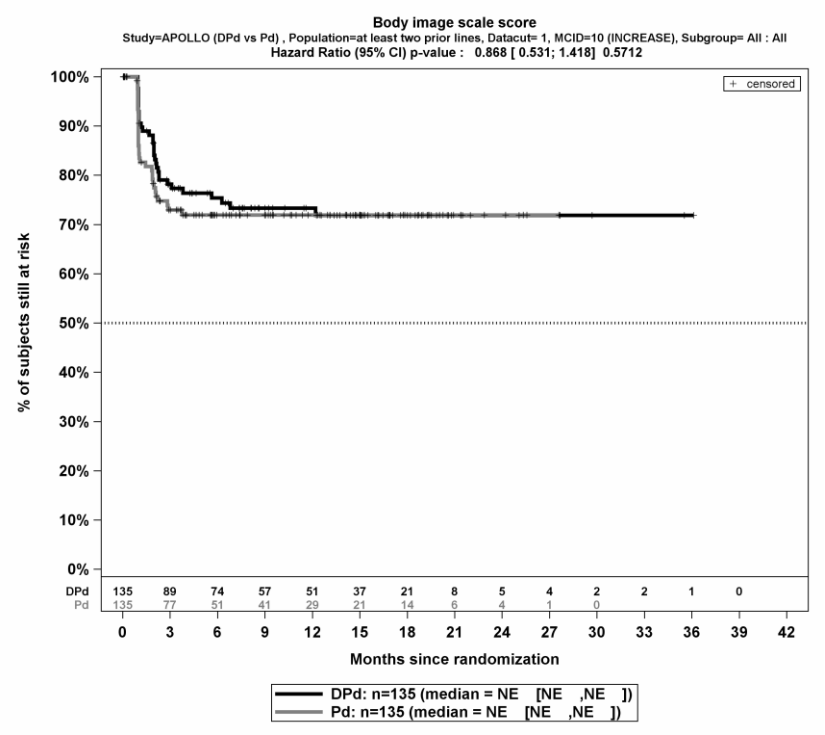


Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte

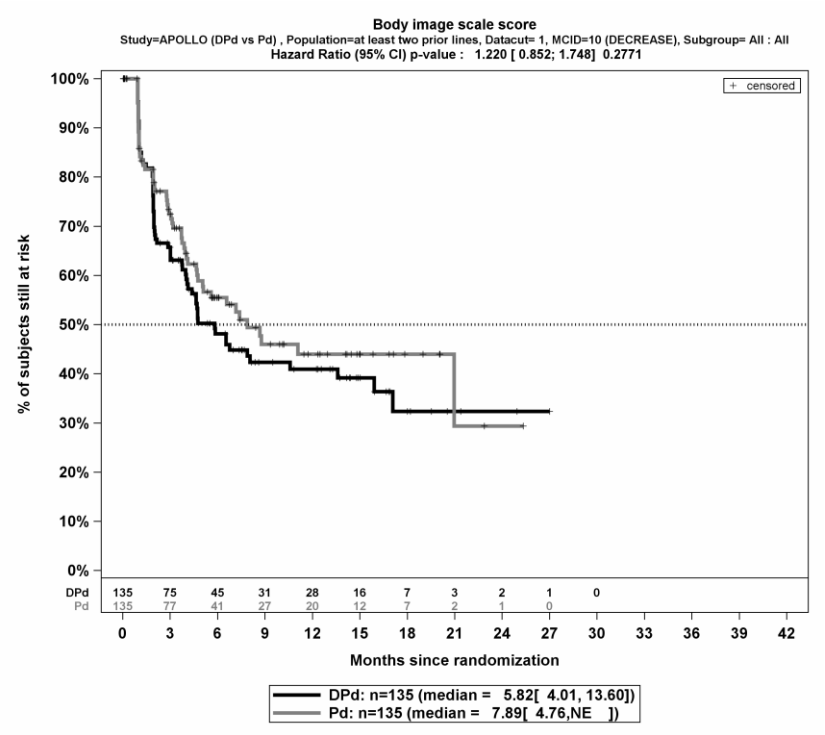


Körperliche Selbstwahrnehmung

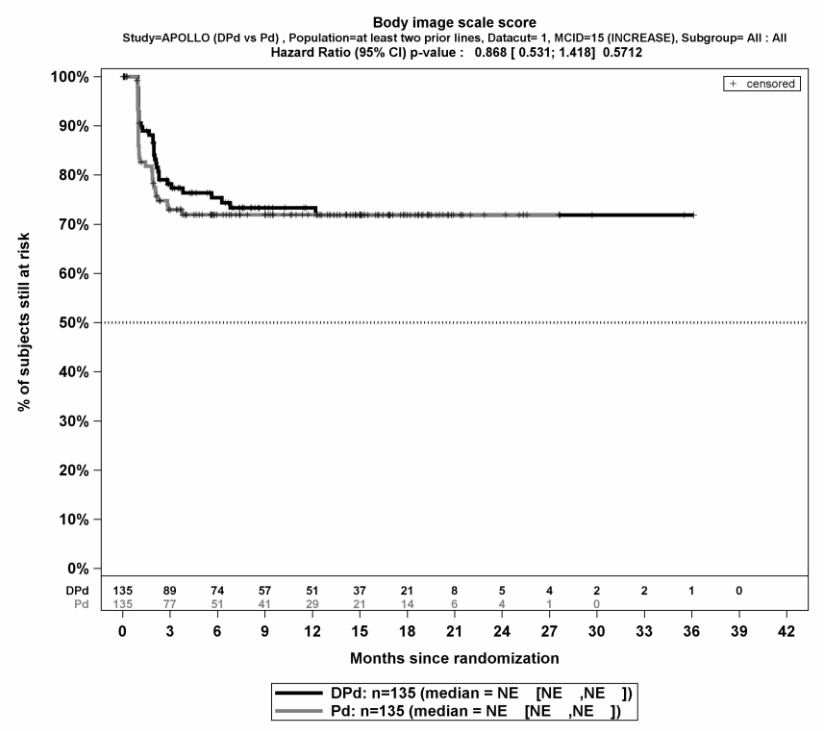
Verbesserung >= MCID 10 Punkte



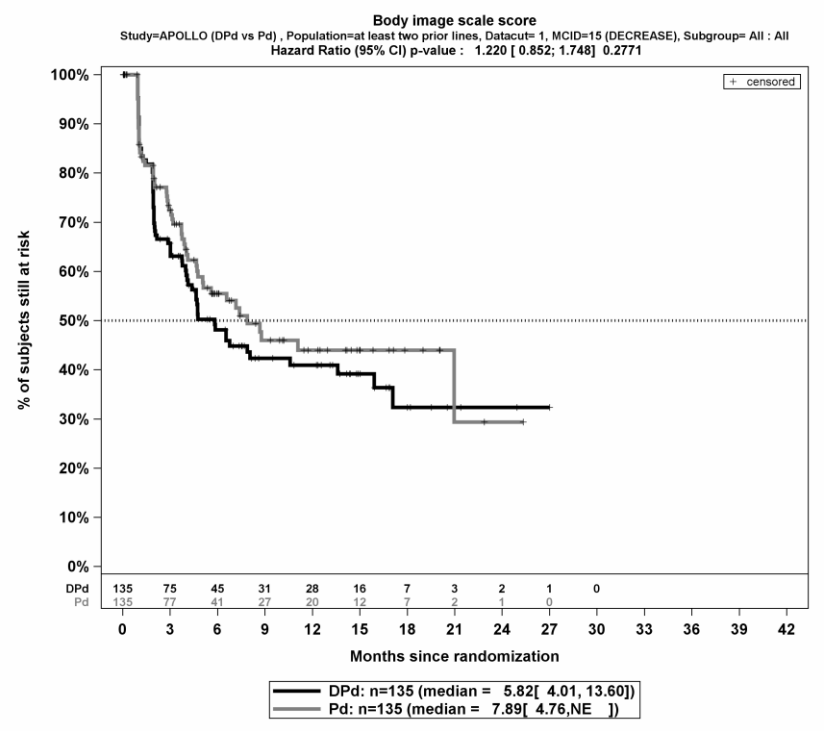
Verschlechterung >= MCID 10 Punkte



Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte



Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte



Anhang 4-H: Teilanwendungsgebiet B.2 – Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

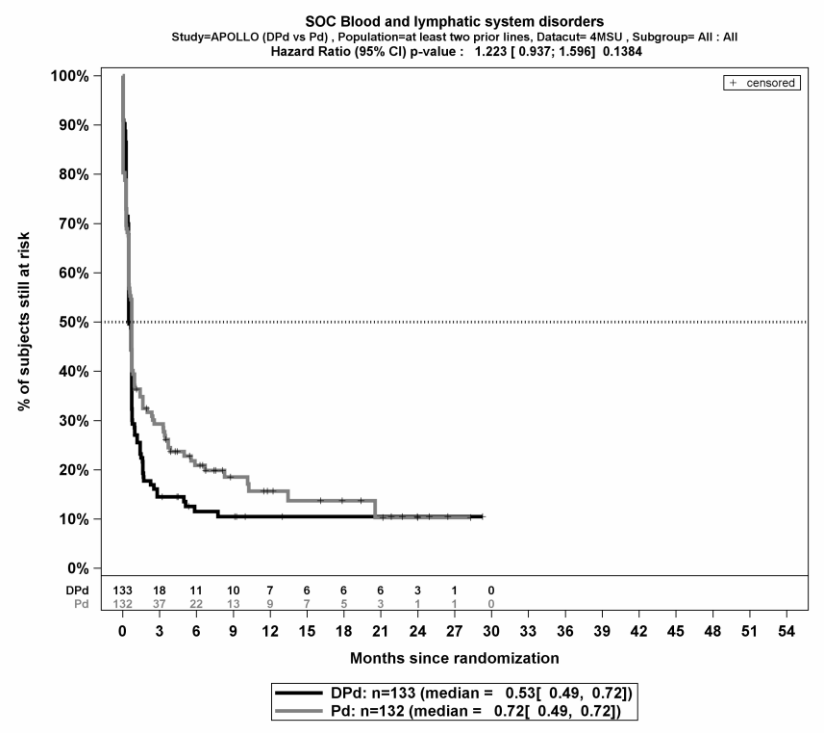
In diesem Anhang 4-H sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den SOC und PT mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert ≥0,05) für die Safety 3L+ Population der Studie APOLLO für den 2. Datenschnitt dargestellt.

Studie APOLLO, 2. Datenschnitt, Safety 3L+ Population

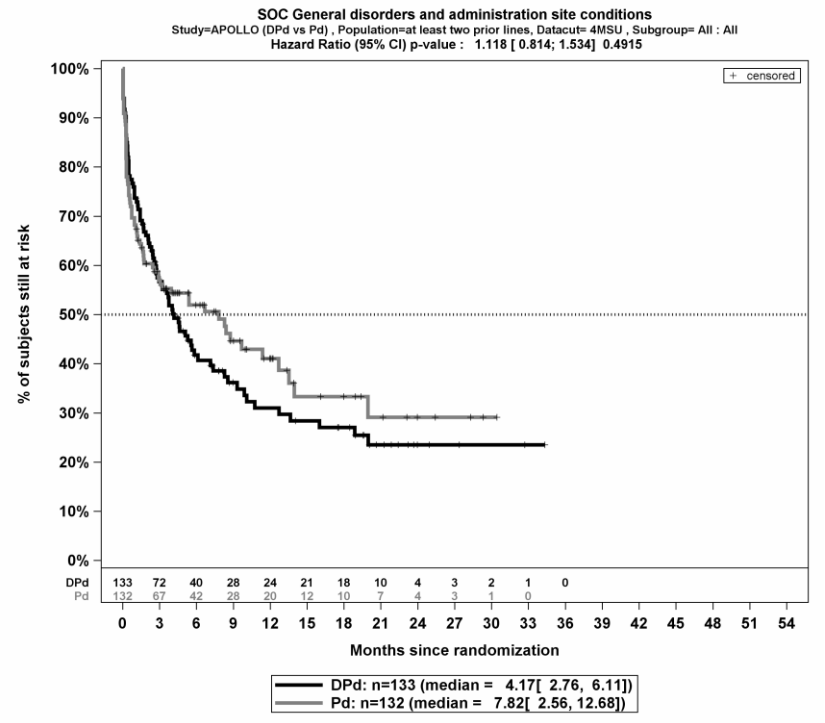
Systemorganklassen

Jegliche UE

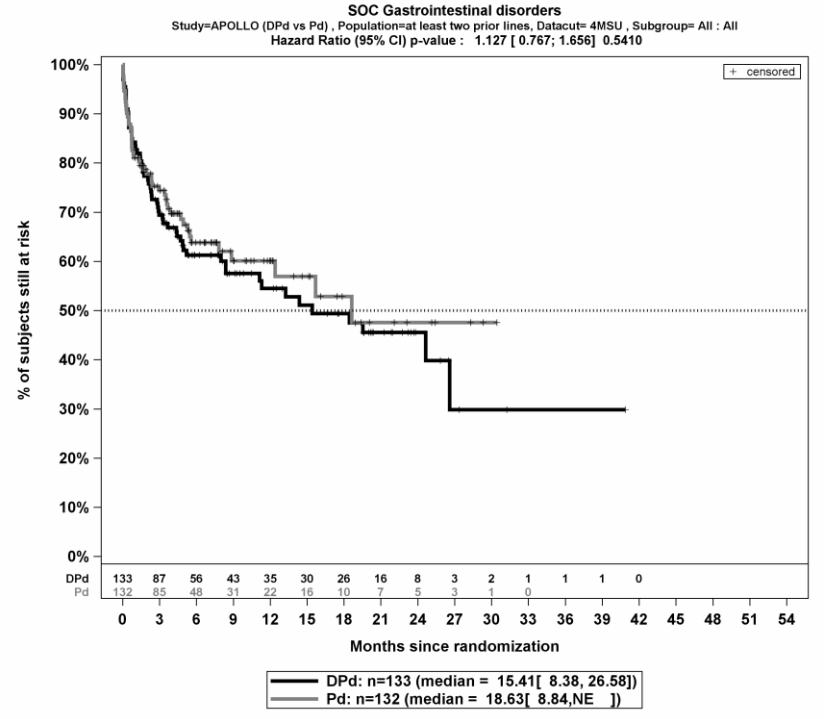
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)



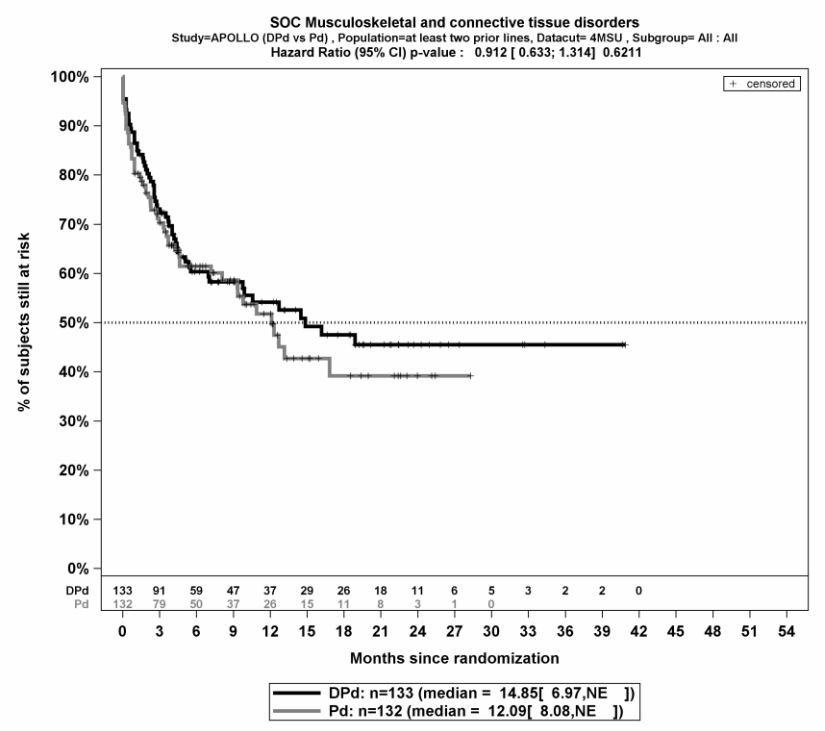
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)



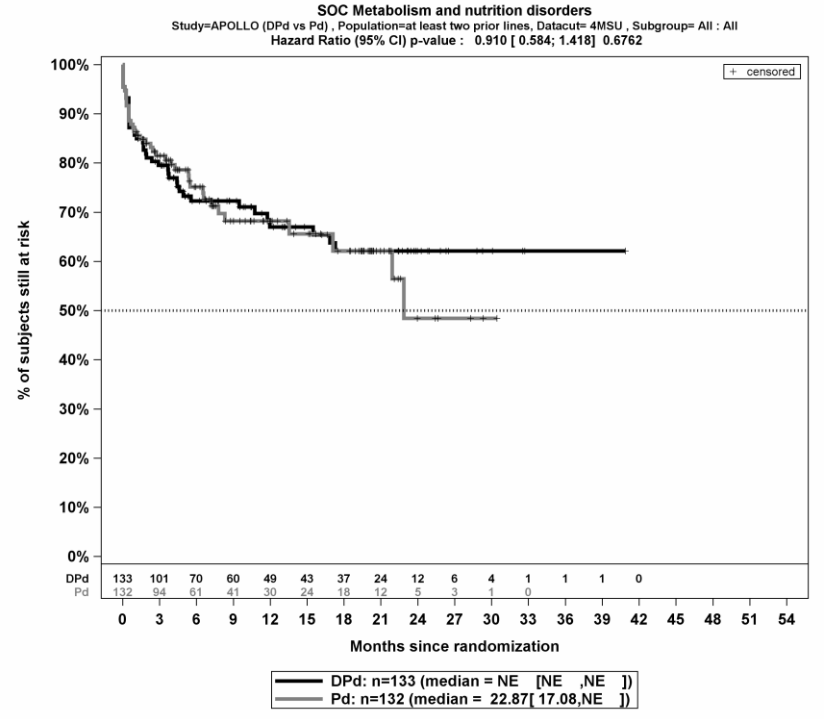
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)



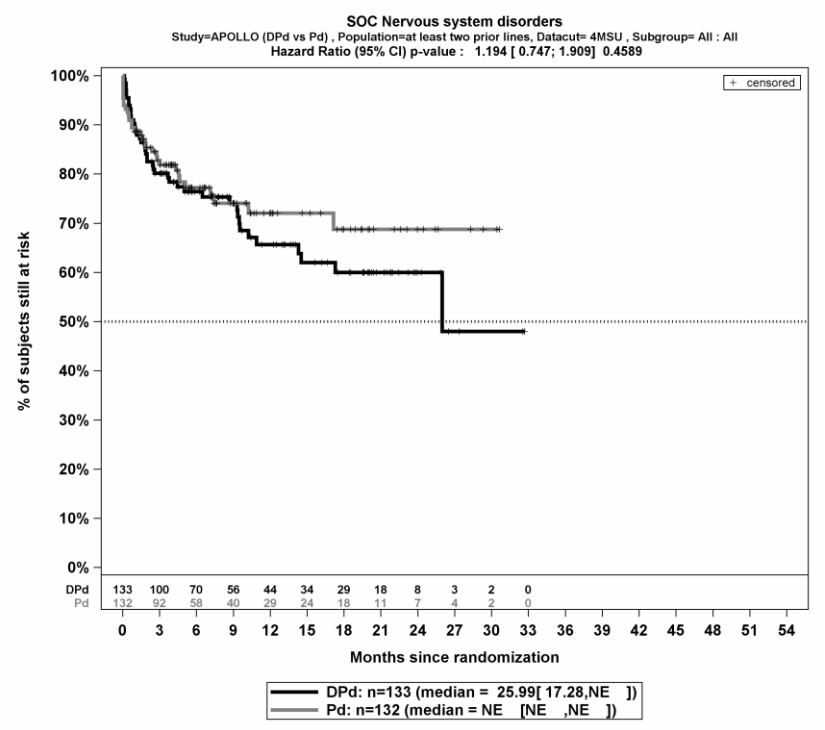
Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)



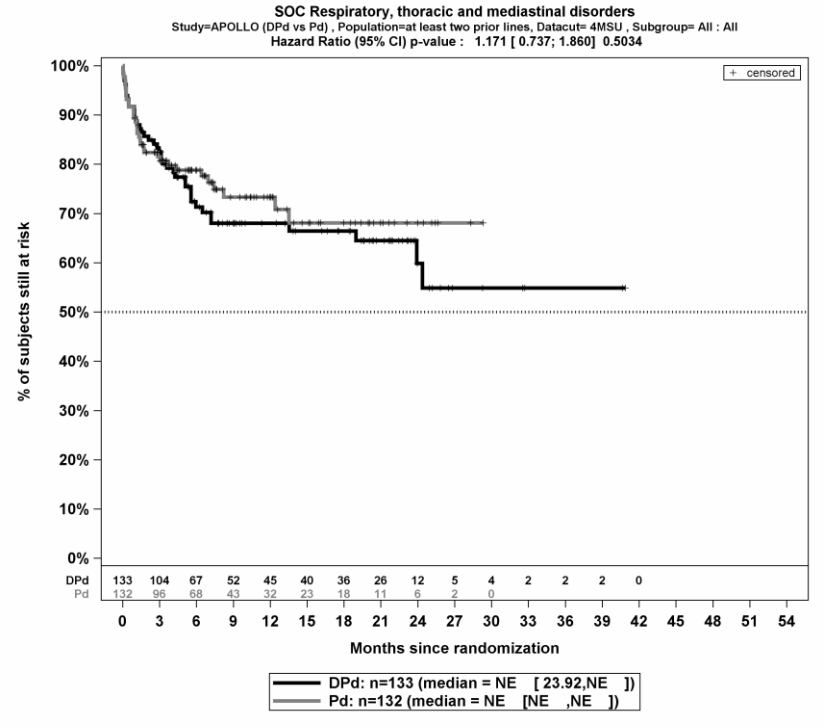
Stoffwechsel und Ernährungsstörung (SOC)



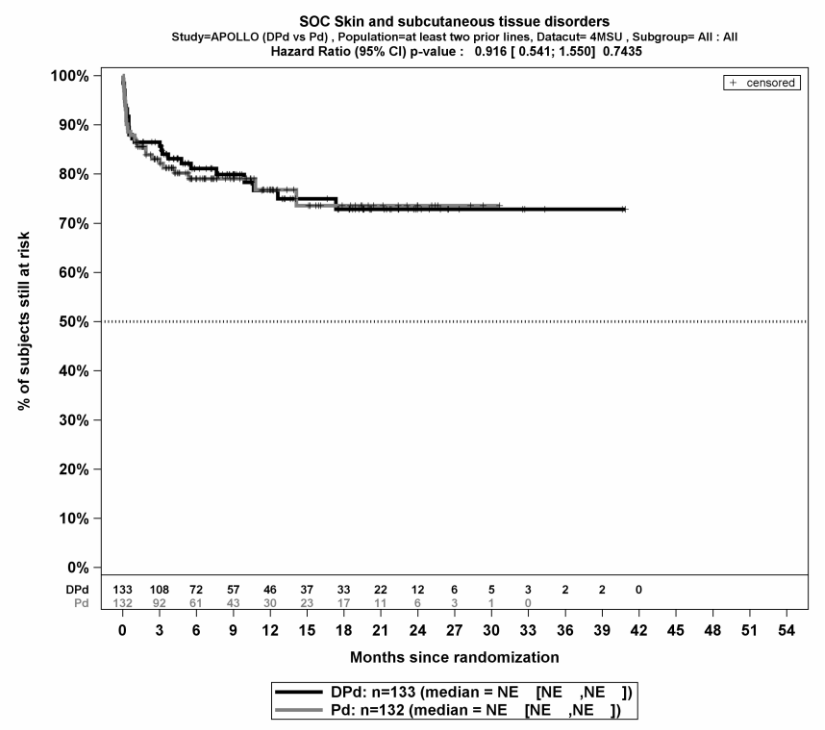
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)



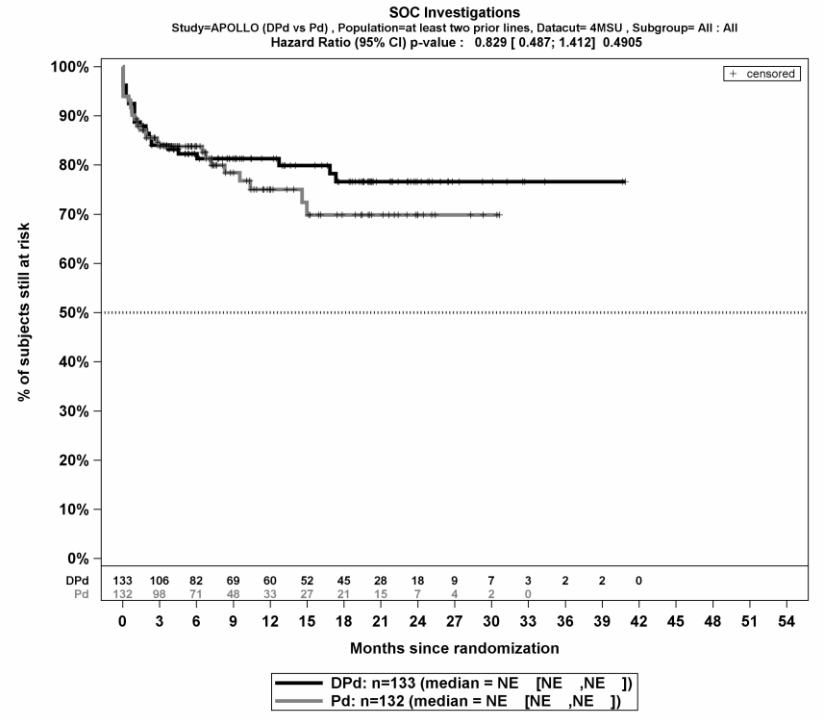
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)



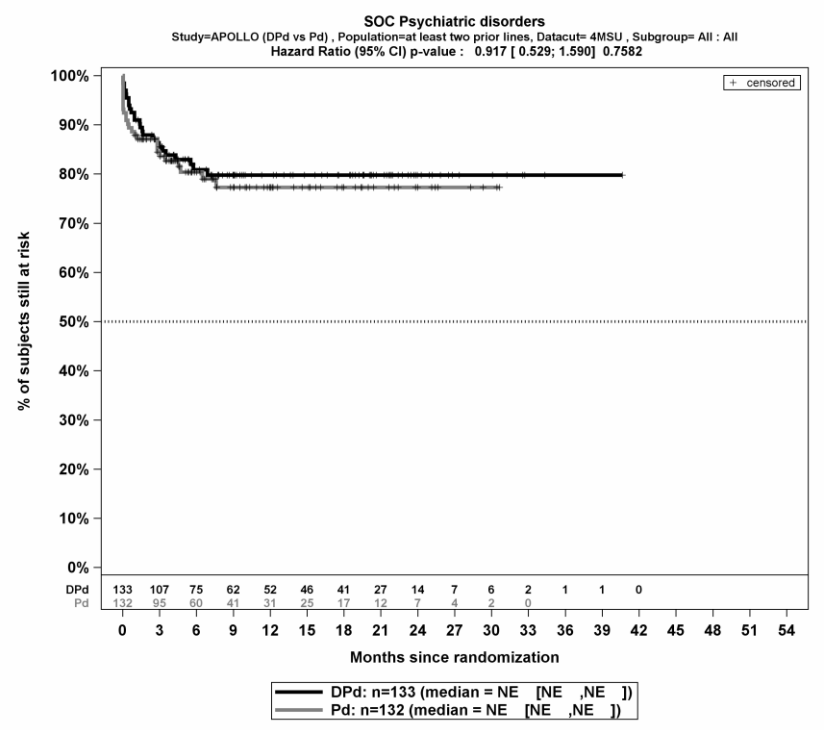
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)



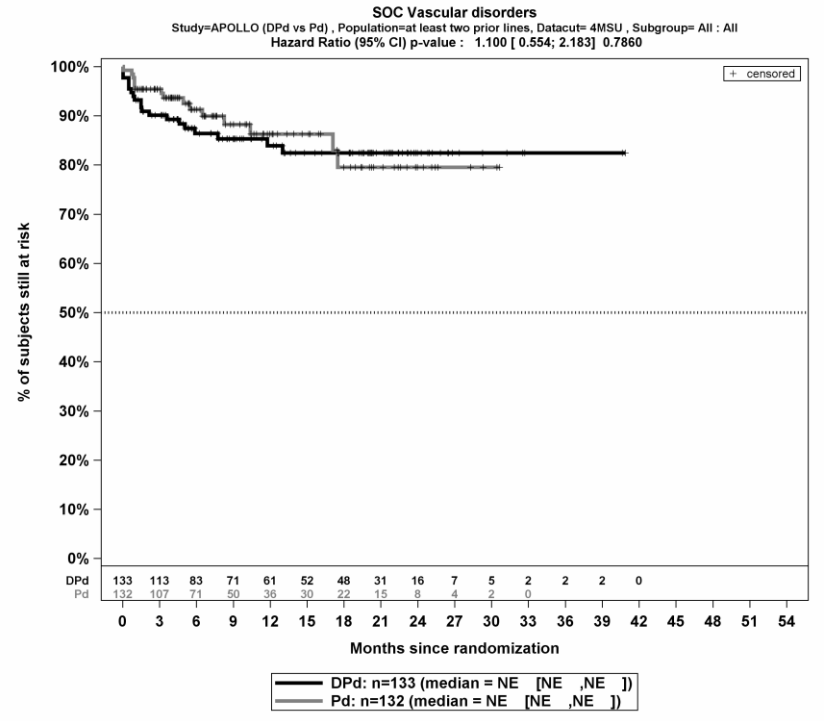
Untersuchungen (SOC)



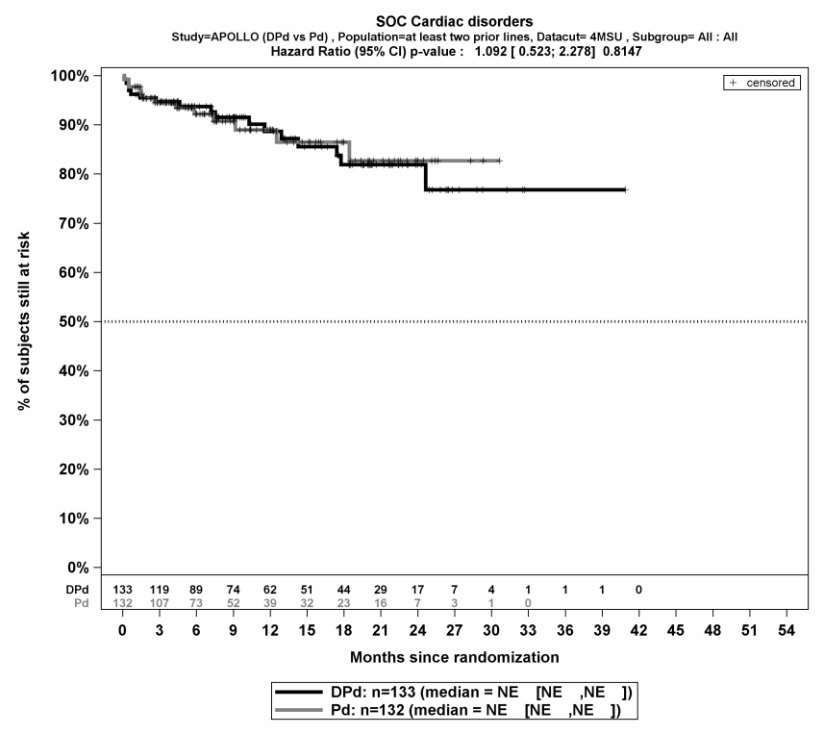
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)



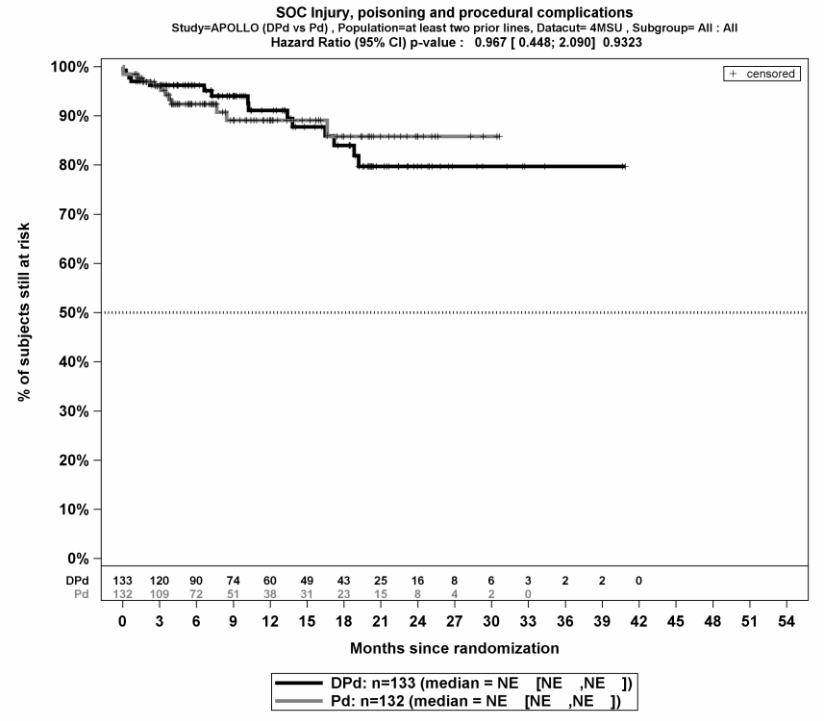
Gefäßerkrankungen (SOC)



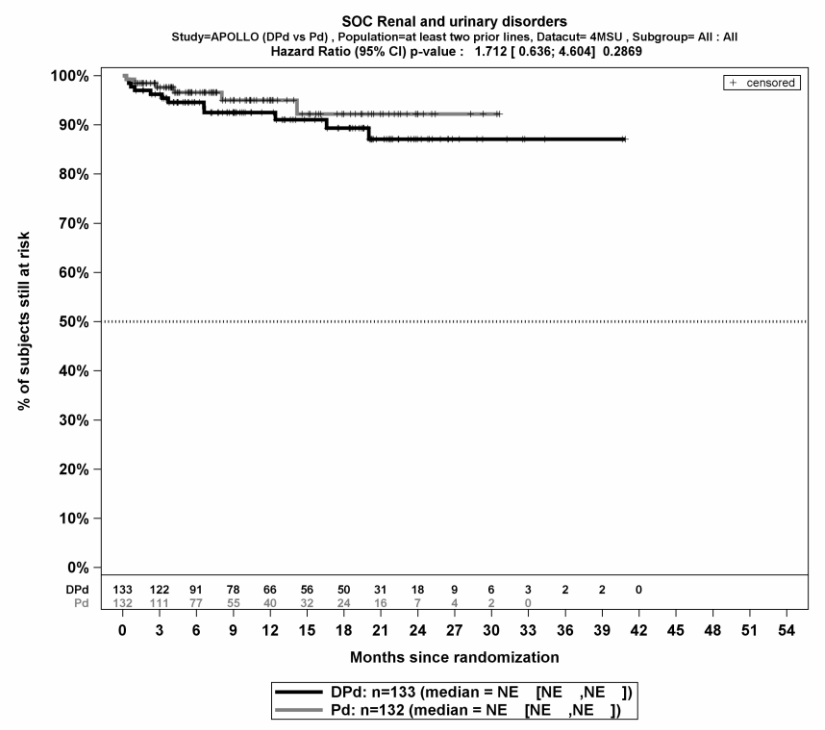
Herzerkrankungen (SOC)



Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

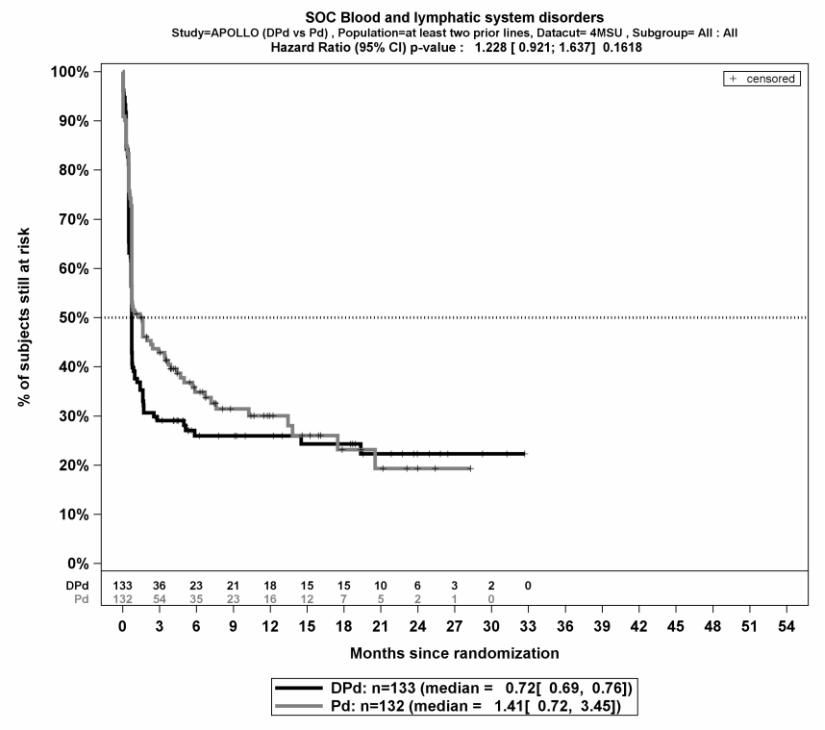


Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (SOC)

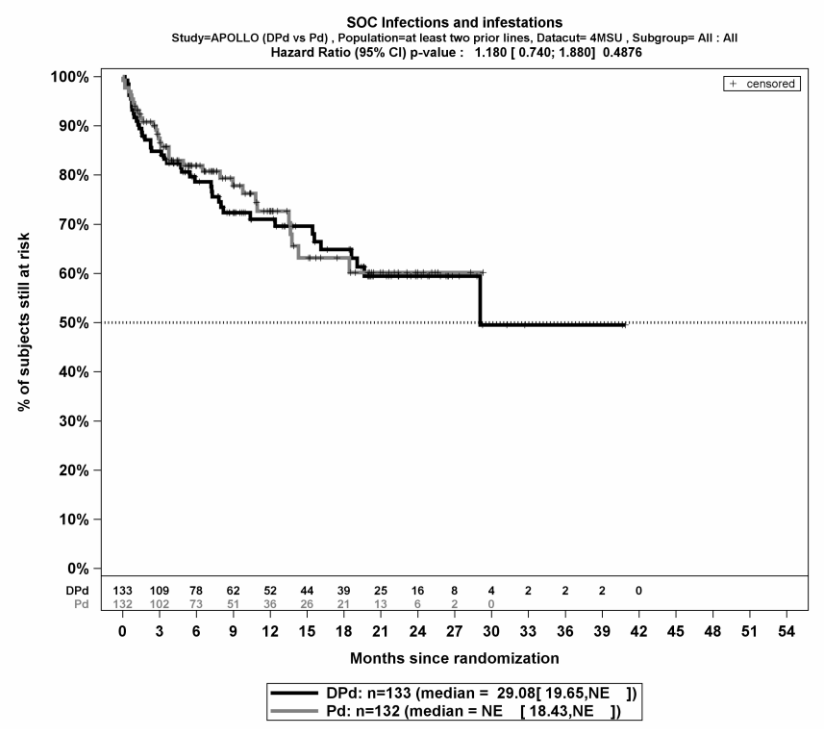


Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)

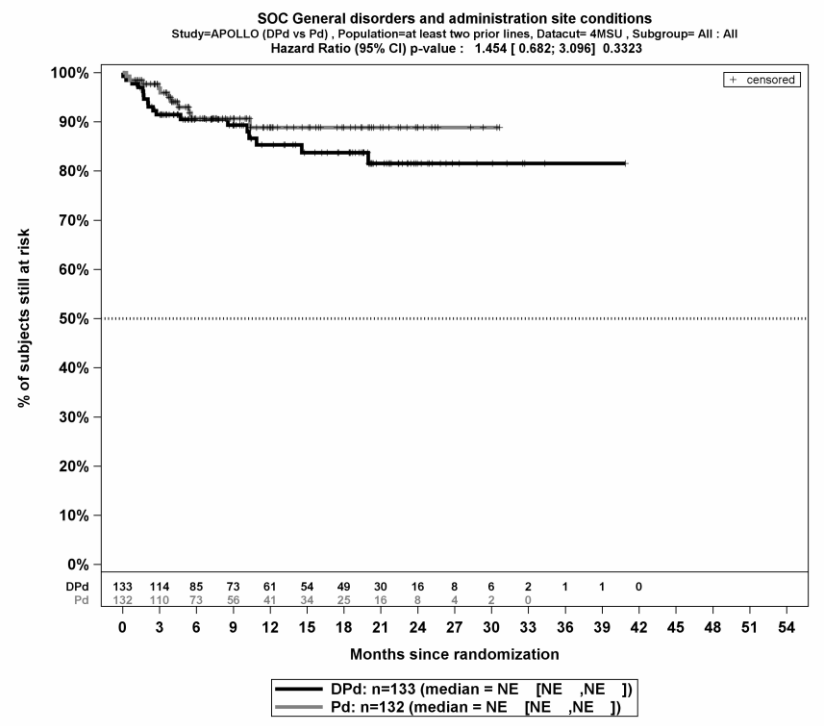
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)



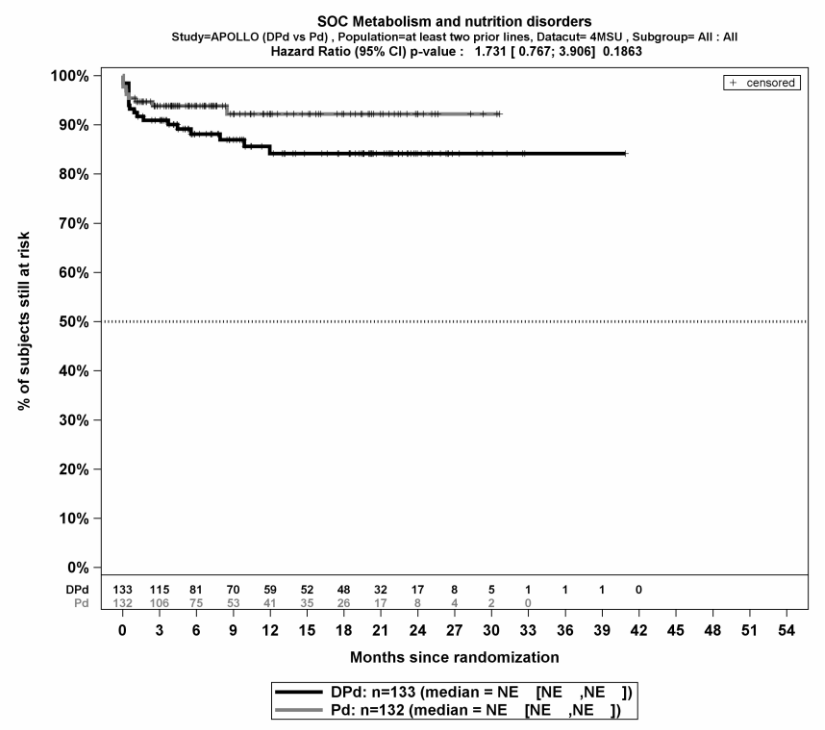
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)



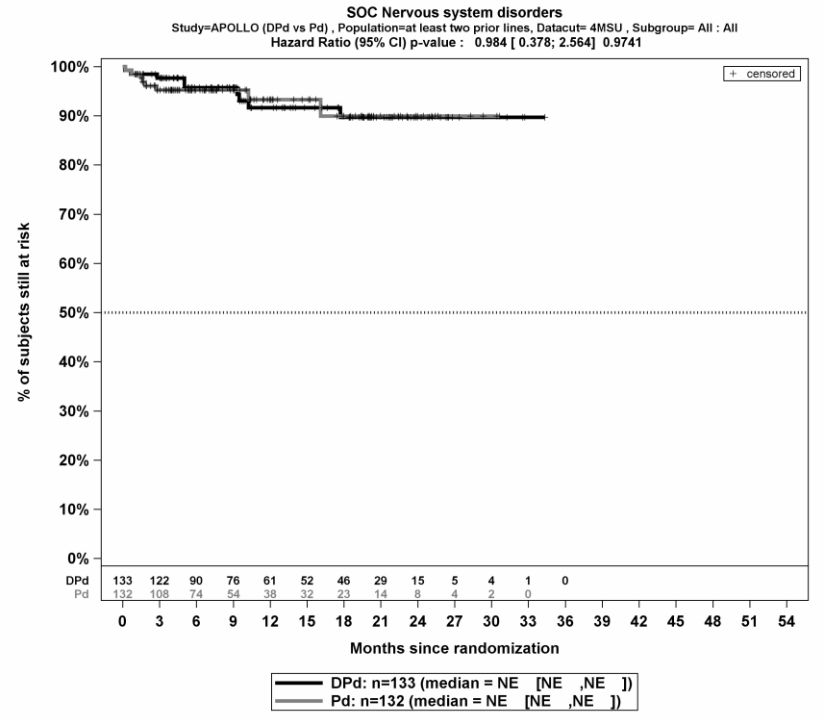
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)



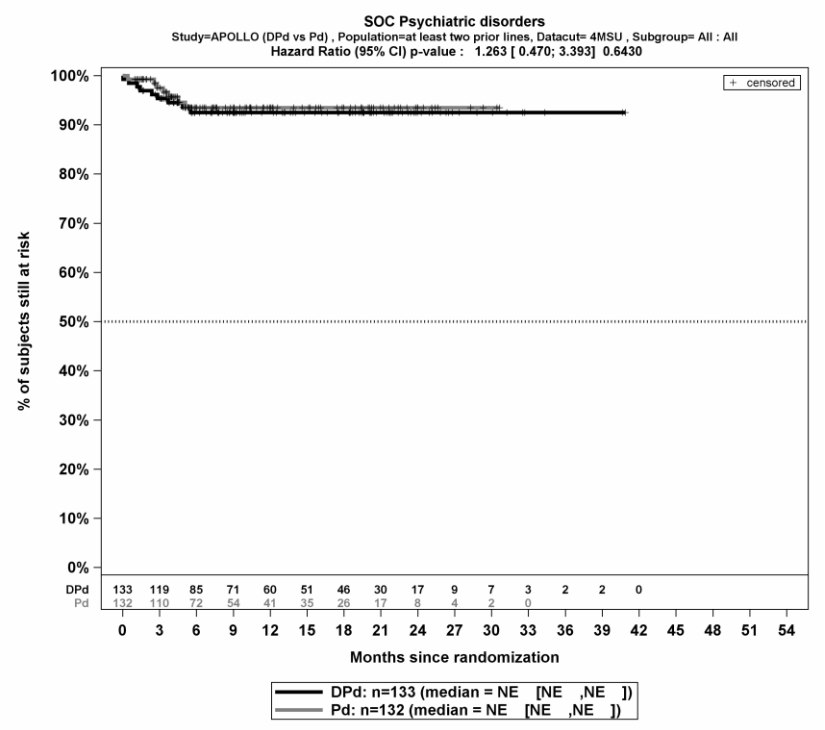
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)



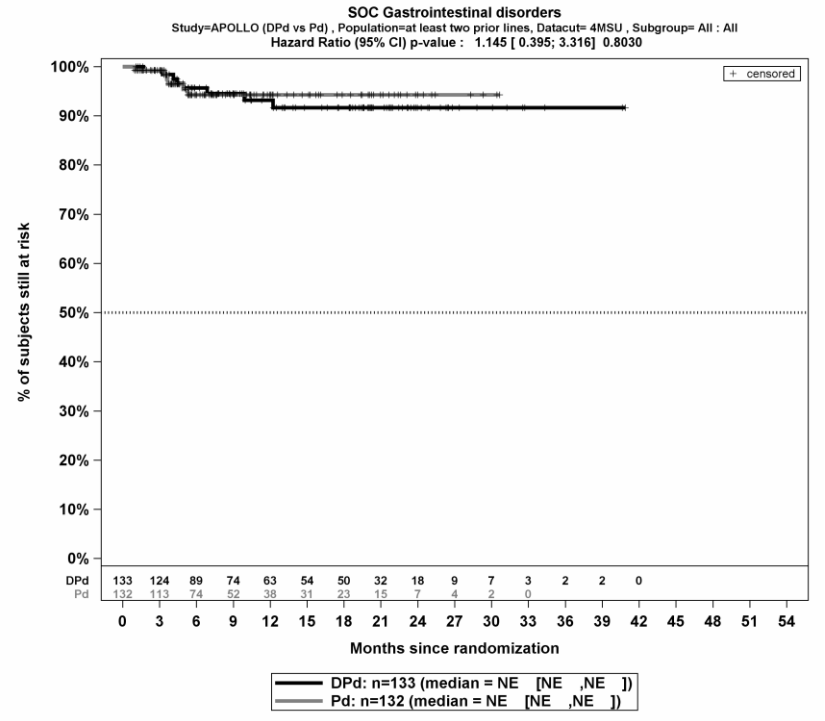
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)



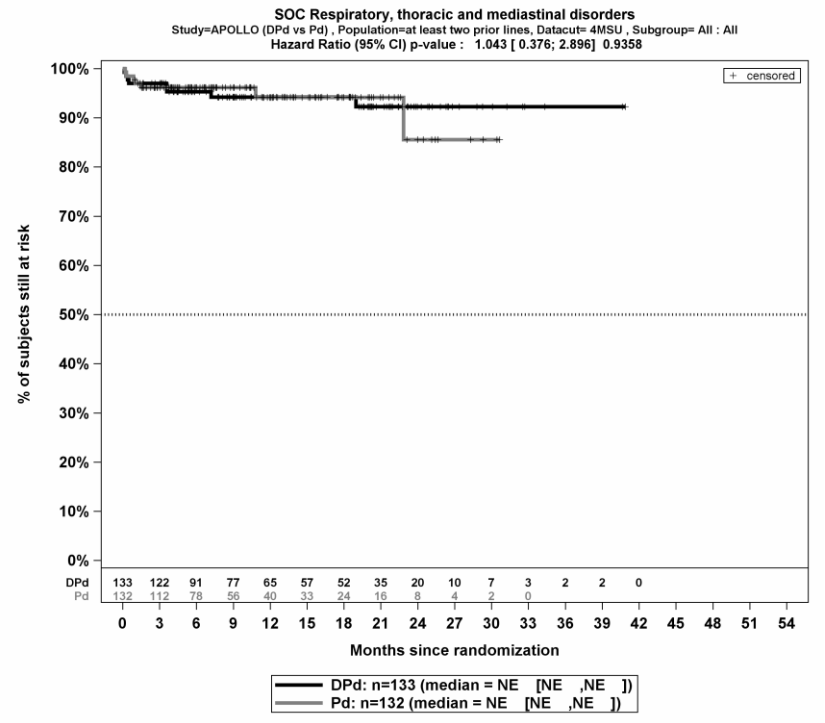
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)



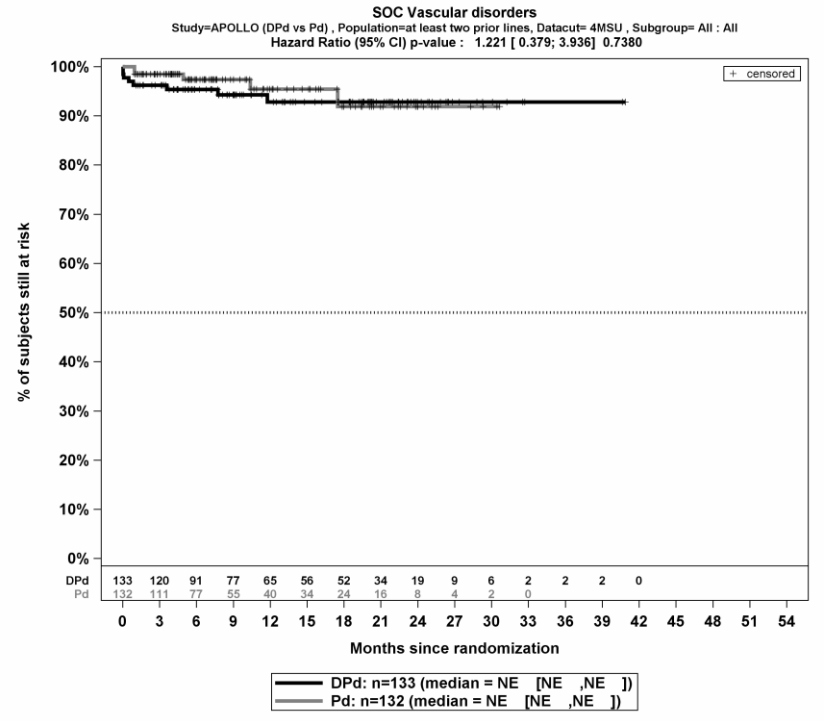
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)

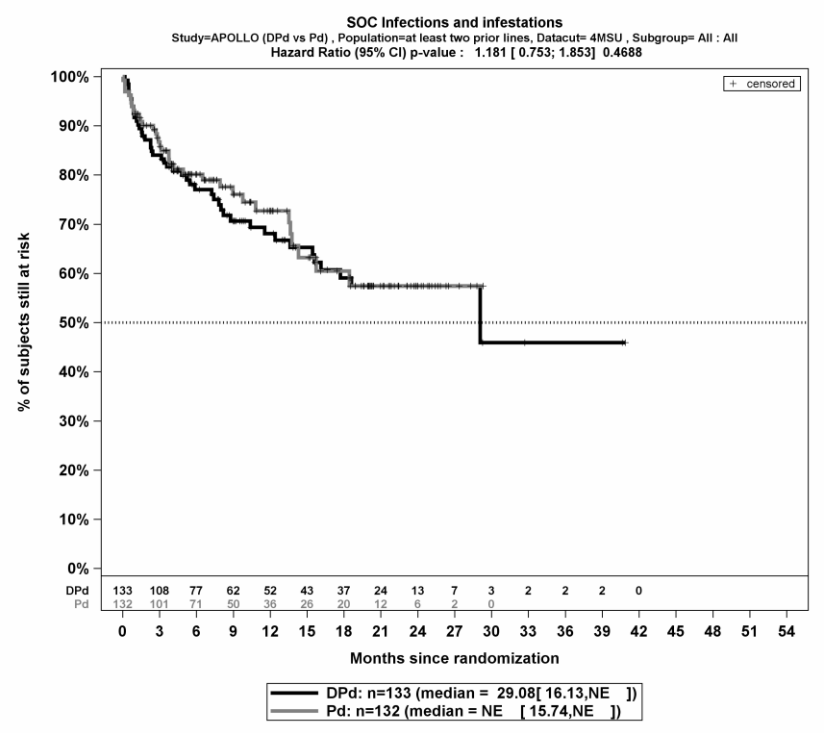


Gefäßerkrankungen (SOC)

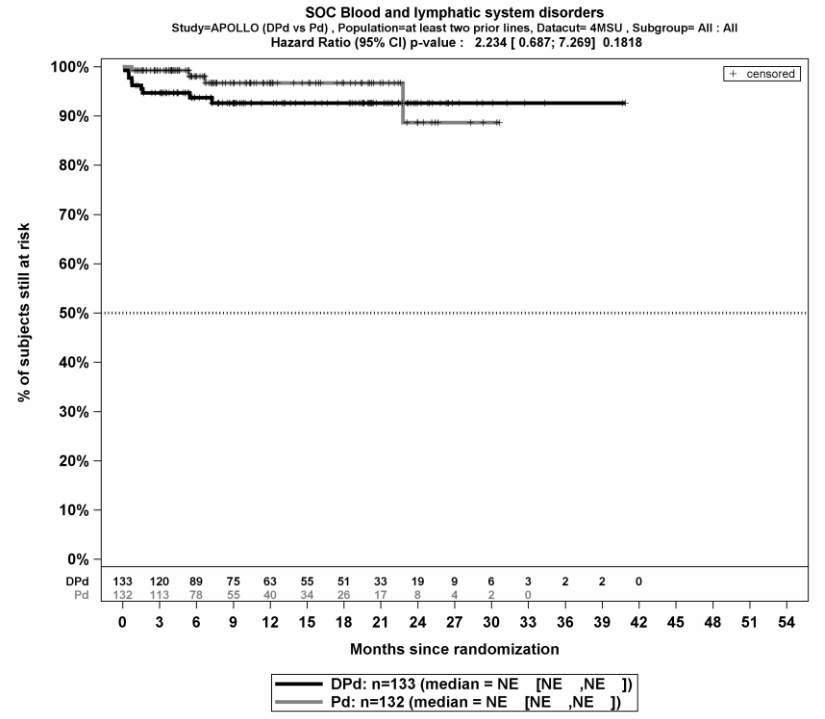


Schwerwiegende UE

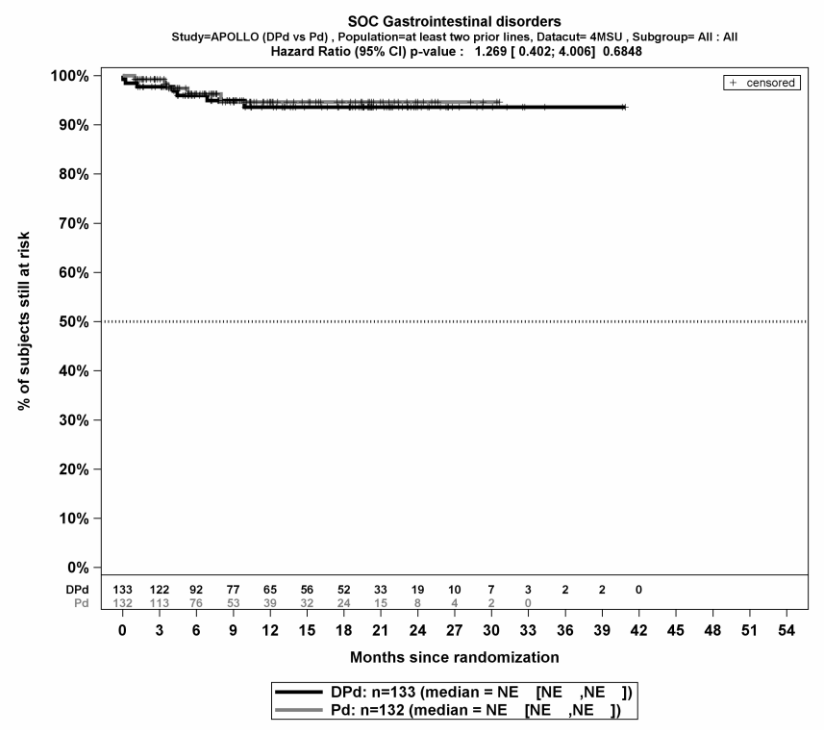
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)



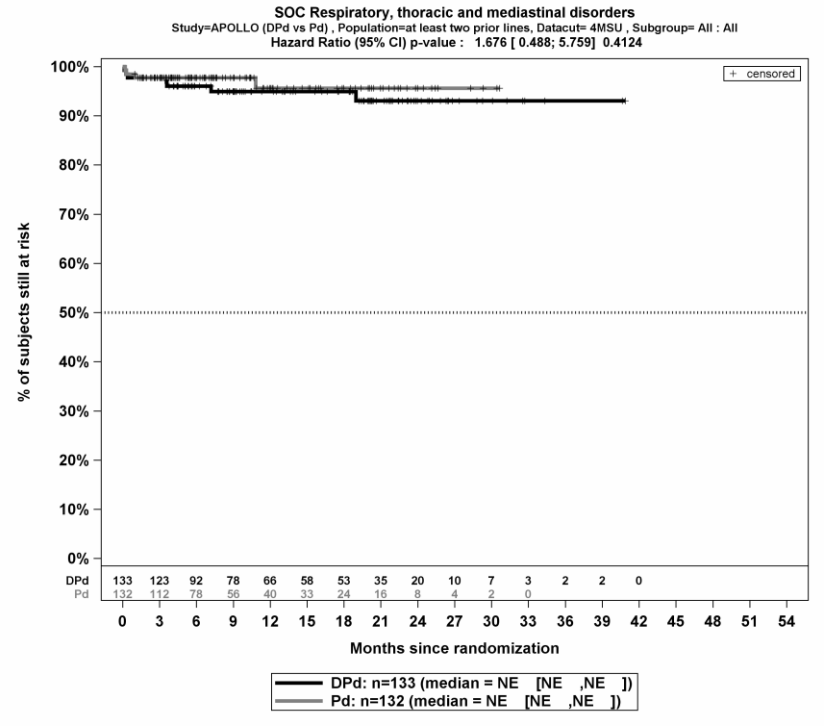
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)



Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

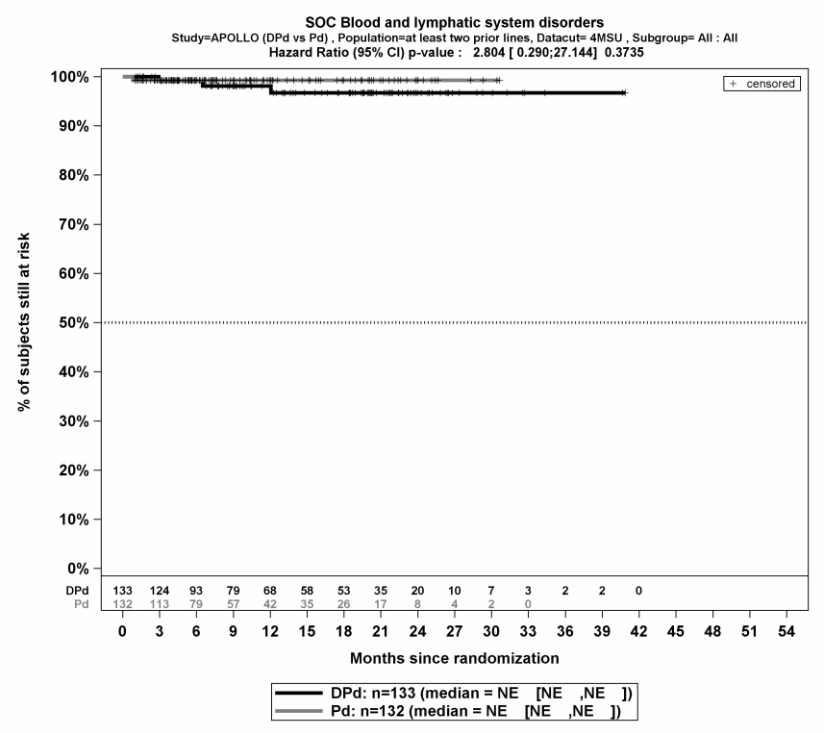


Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)

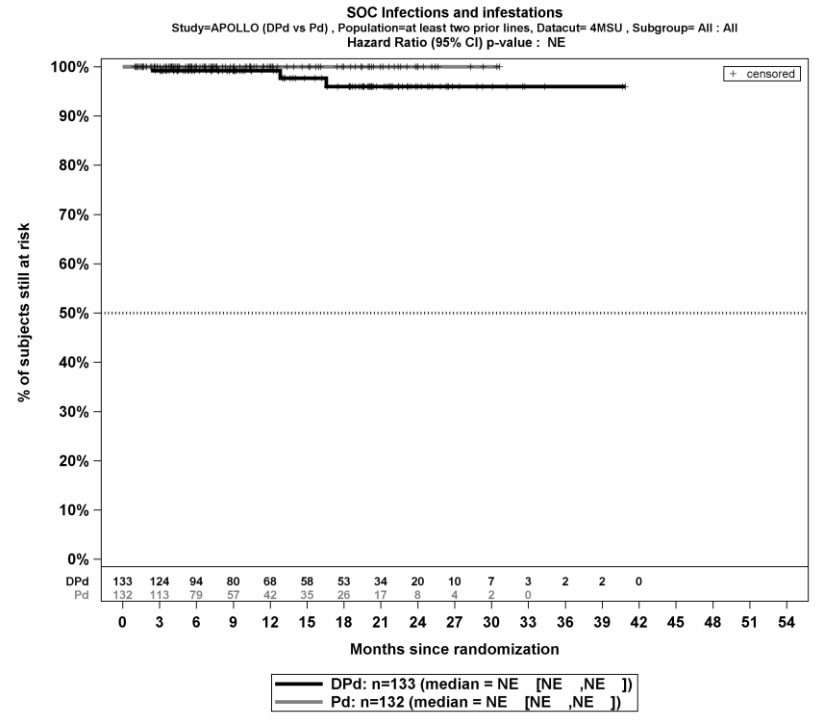


UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)

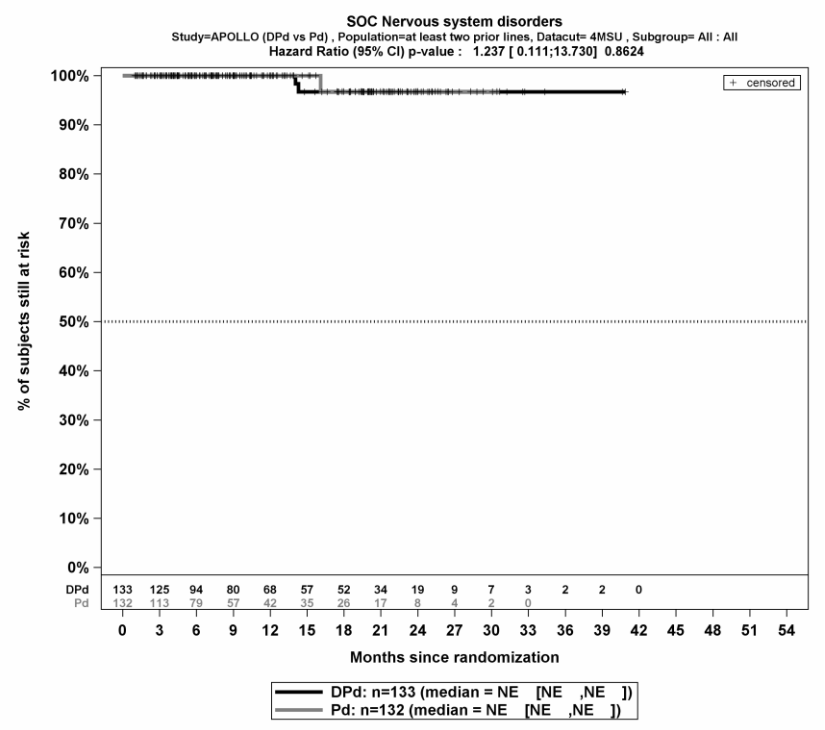
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)



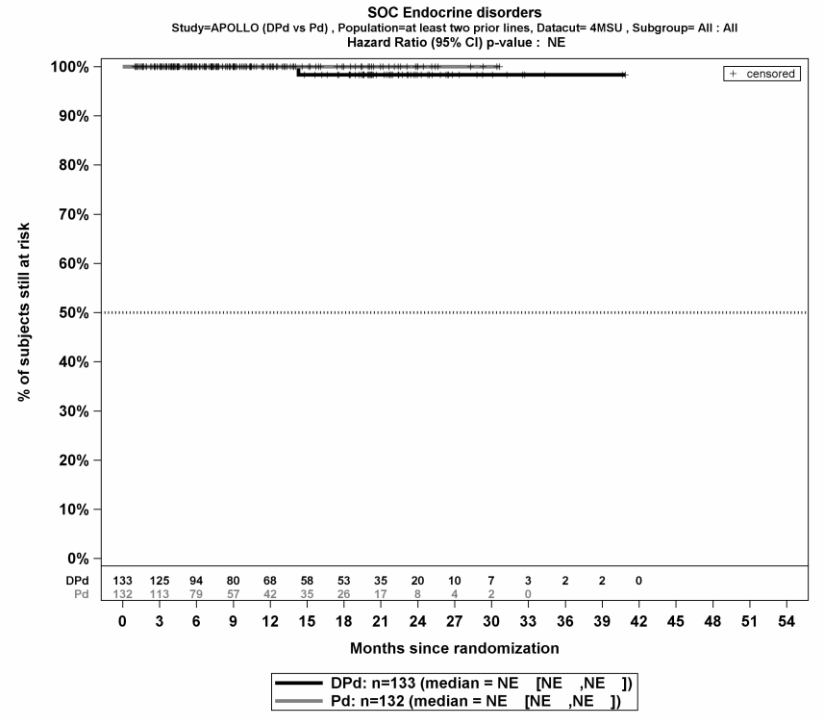
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)



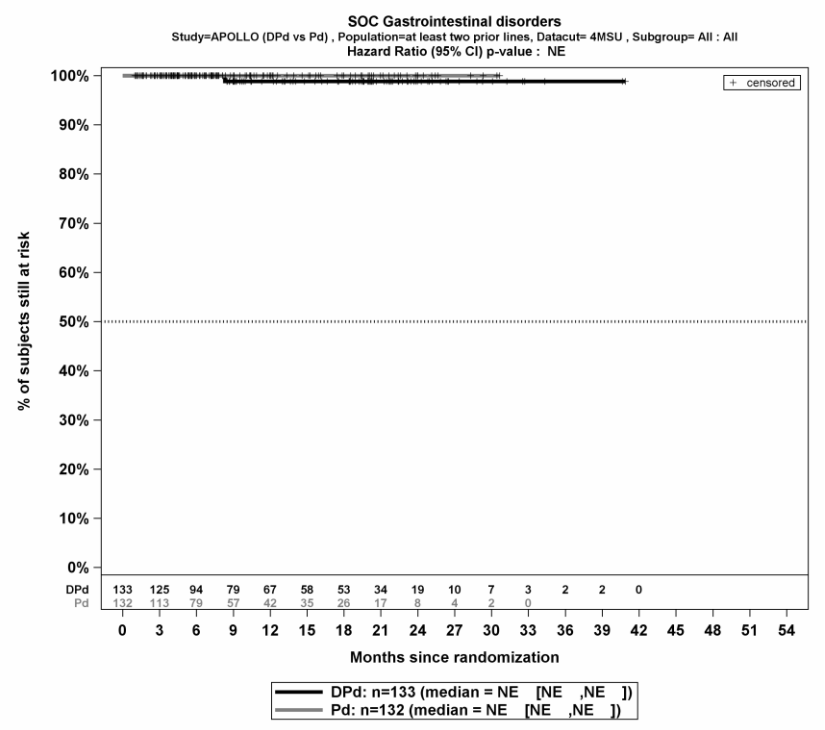
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)



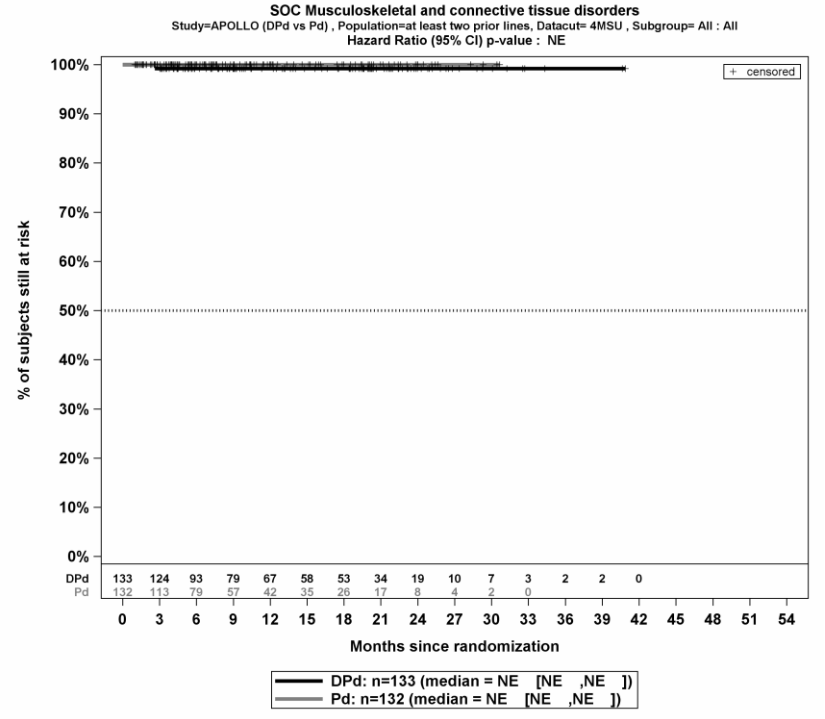
Endokrine Erkrankungen (SOC)



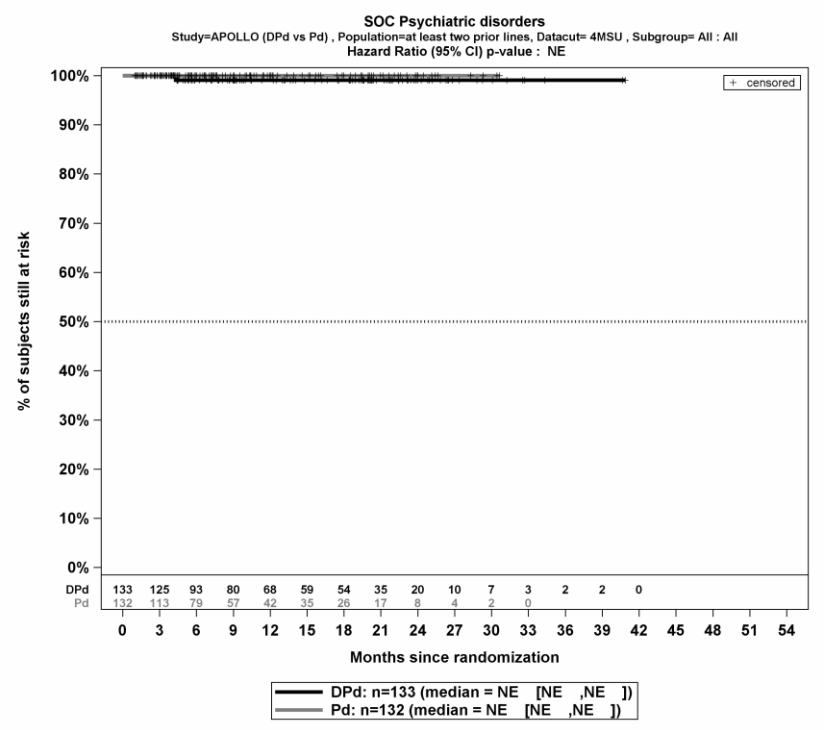
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)



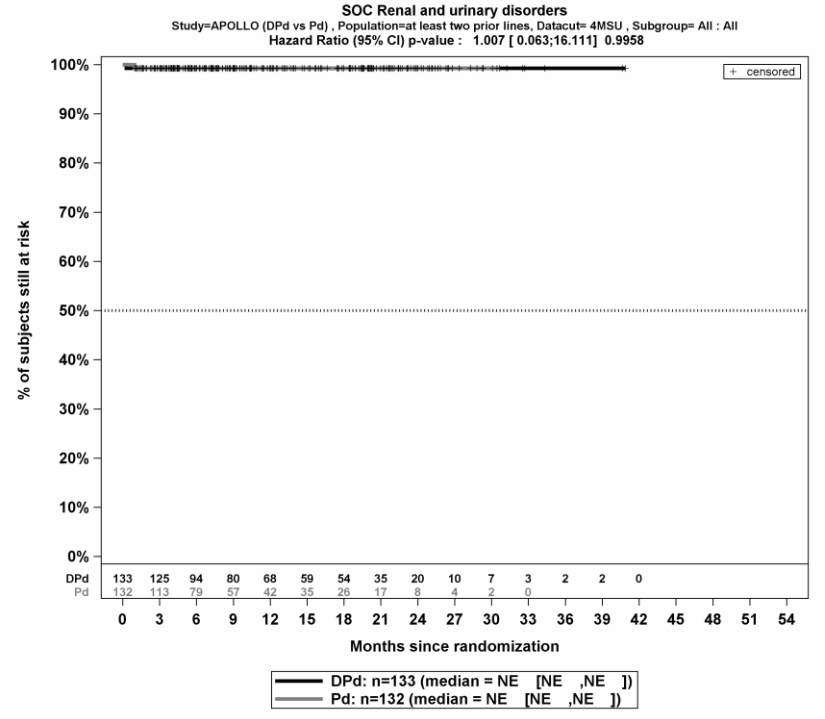
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)



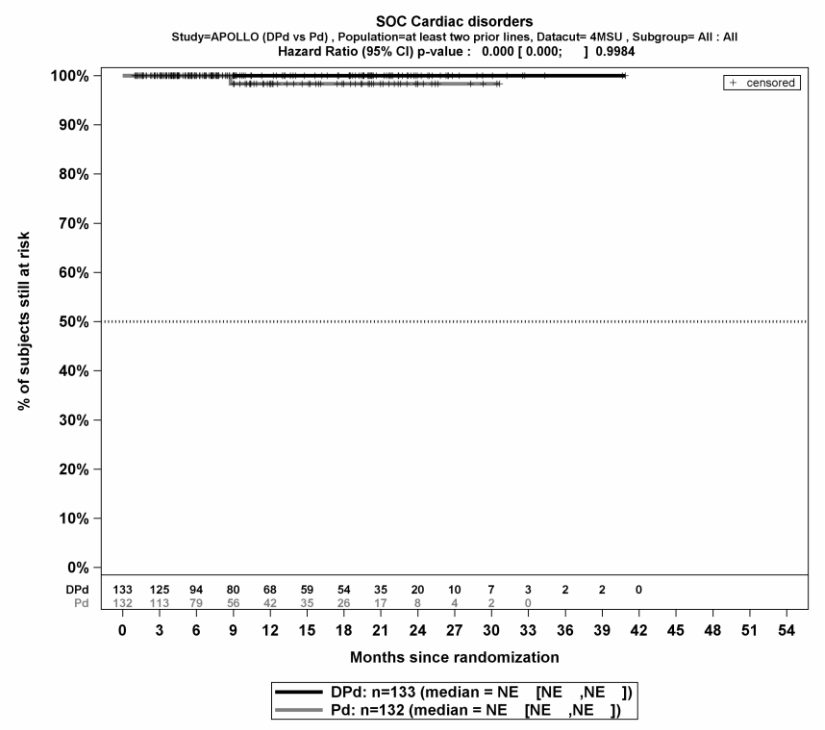
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)



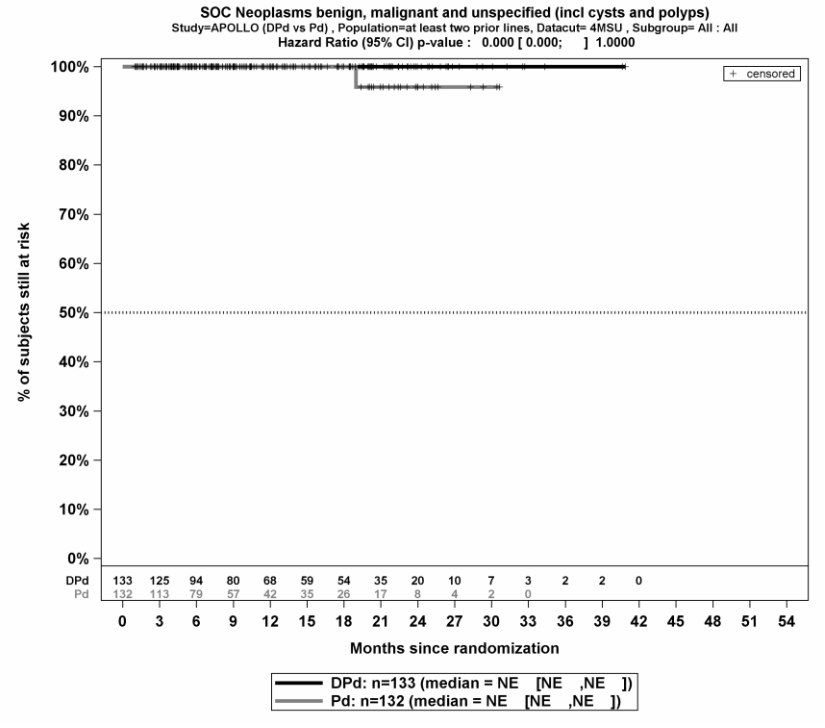
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)



Herzerkrankungen (SOC)

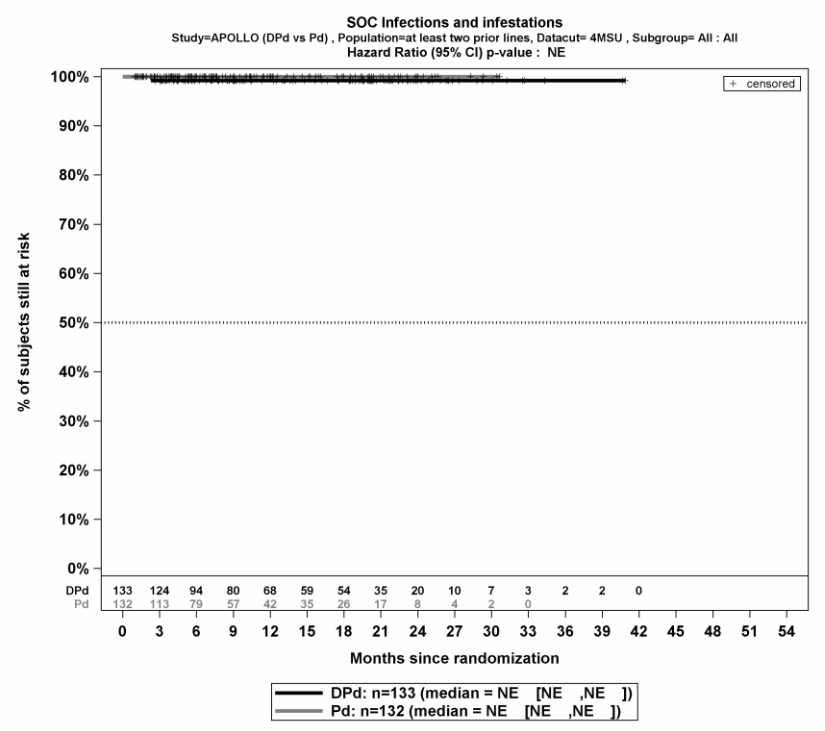


Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

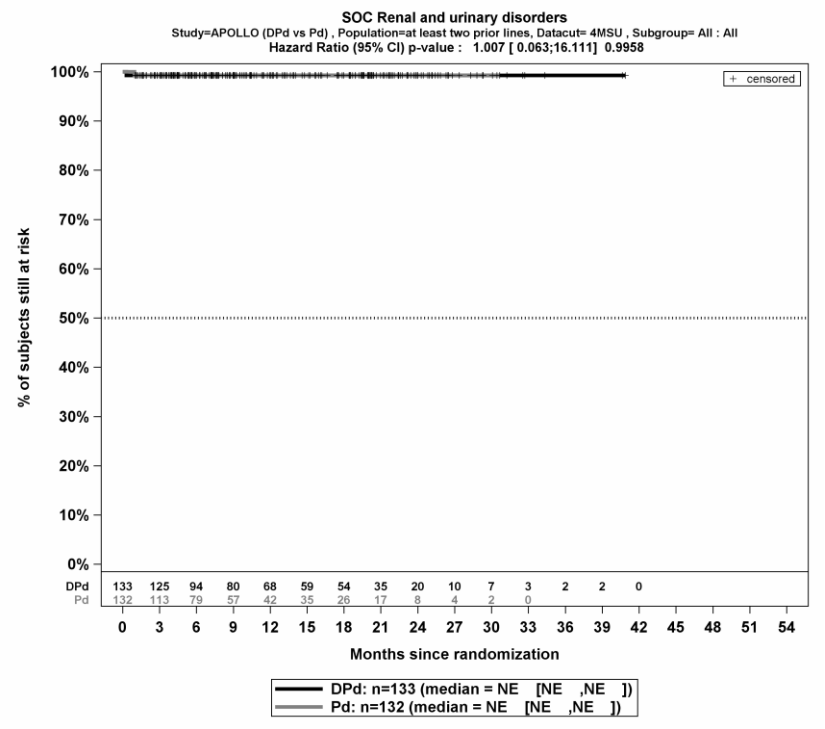


UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

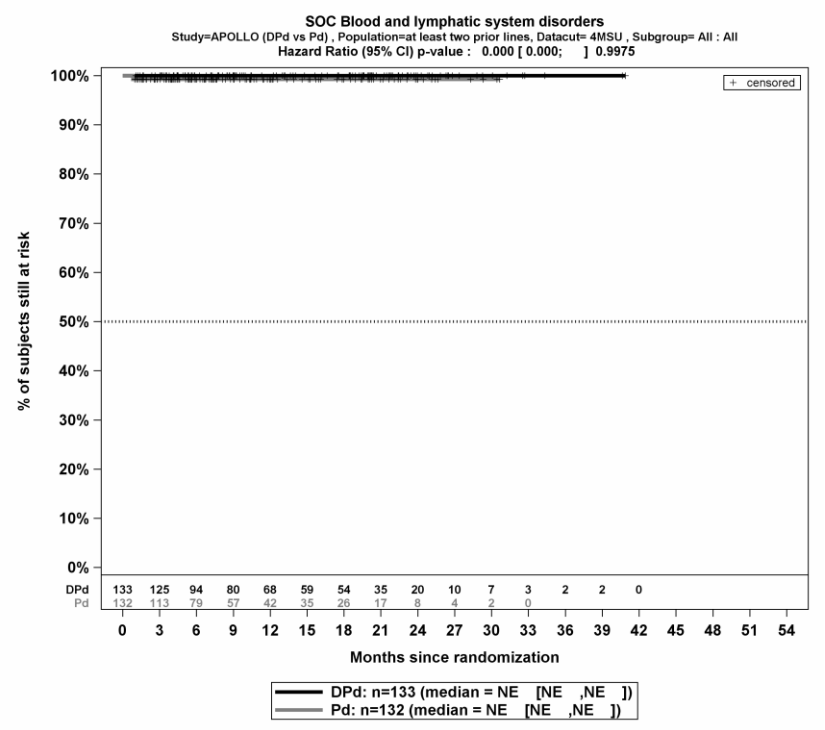
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)



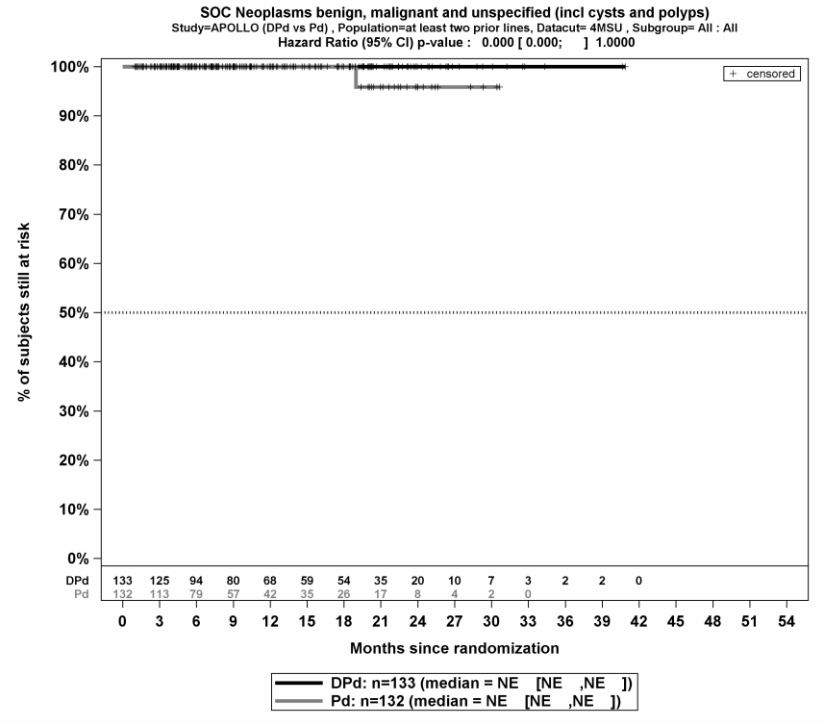
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)



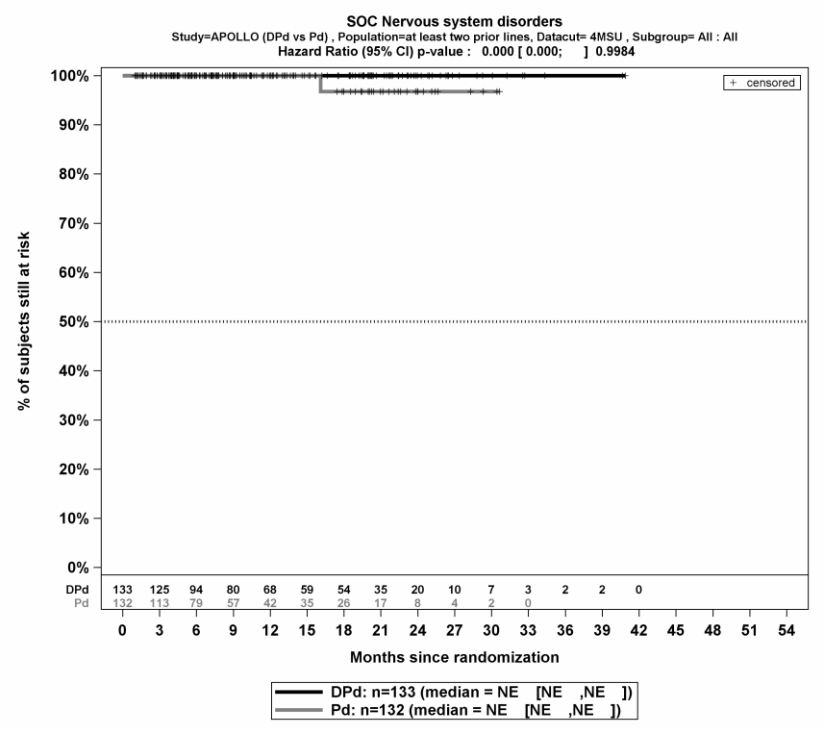
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)



Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)



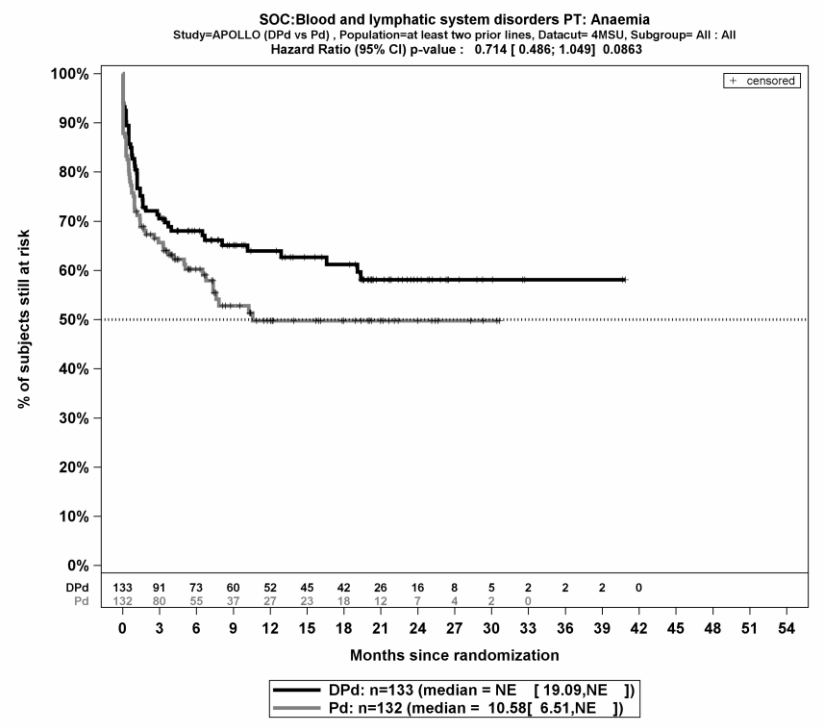
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)



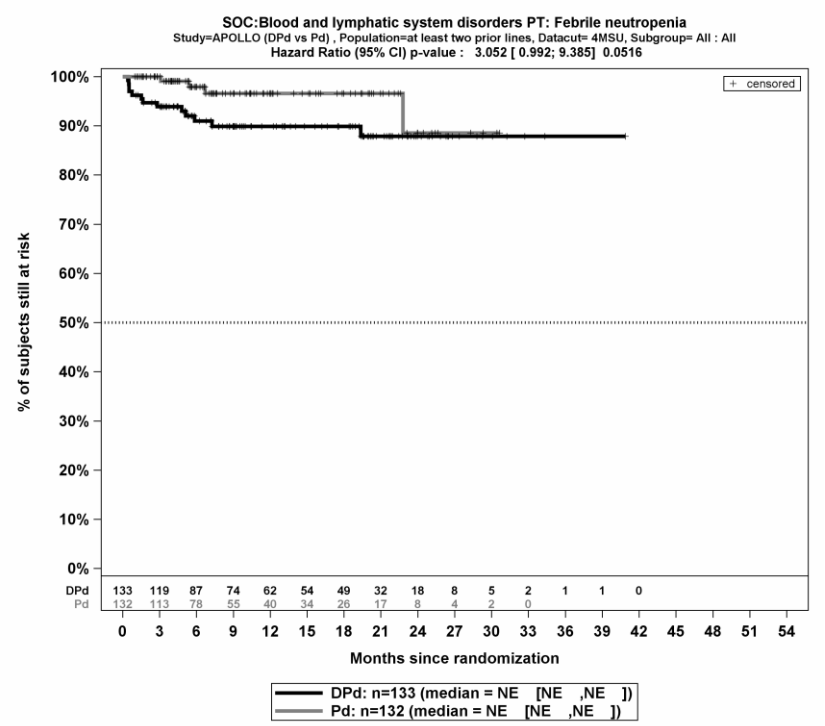
Bevorzugte Begriffe

Jegliche UE

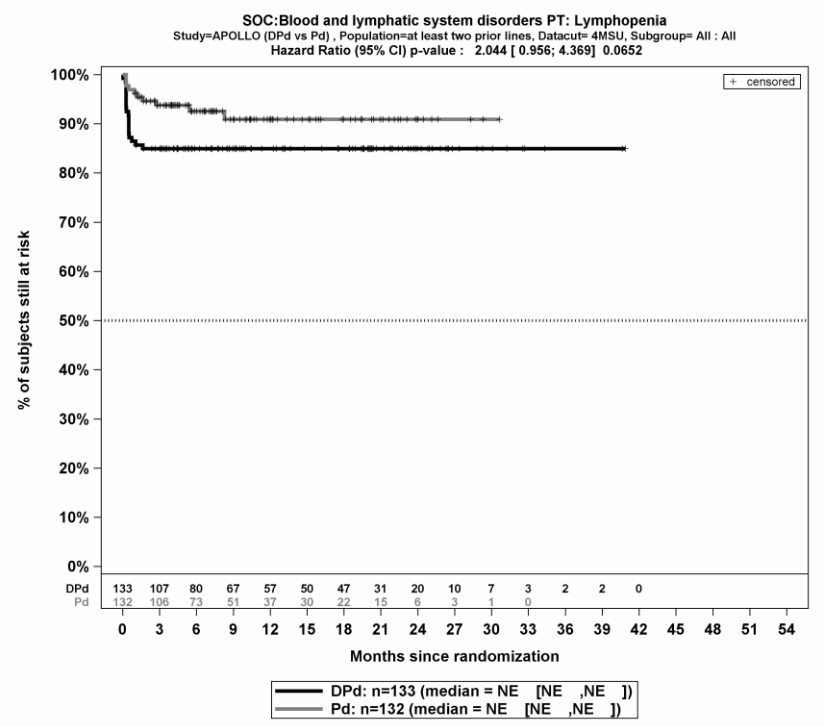
Anämie (PT)



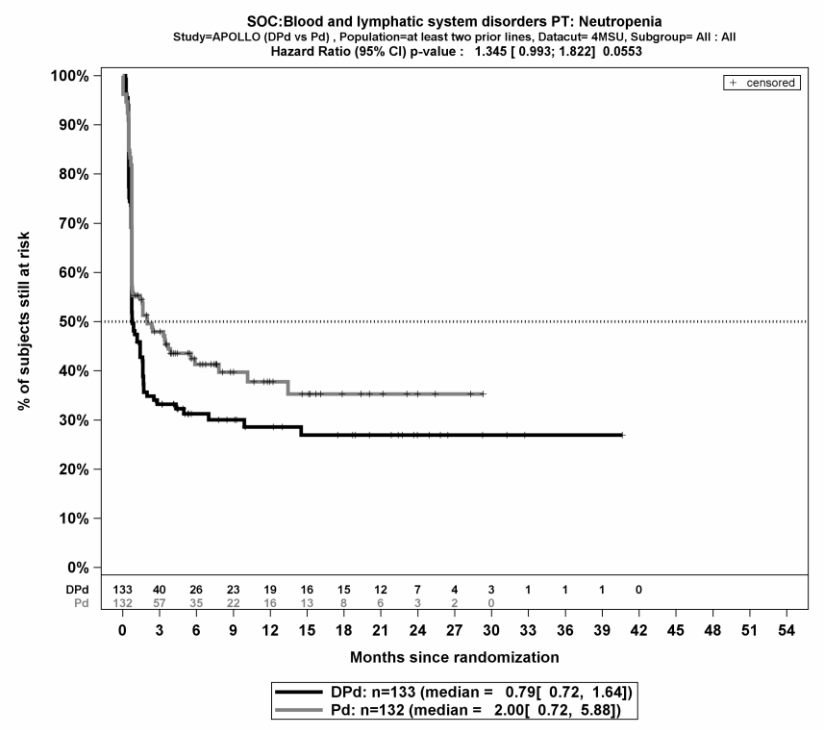
Febrile Neutropenie (PT)



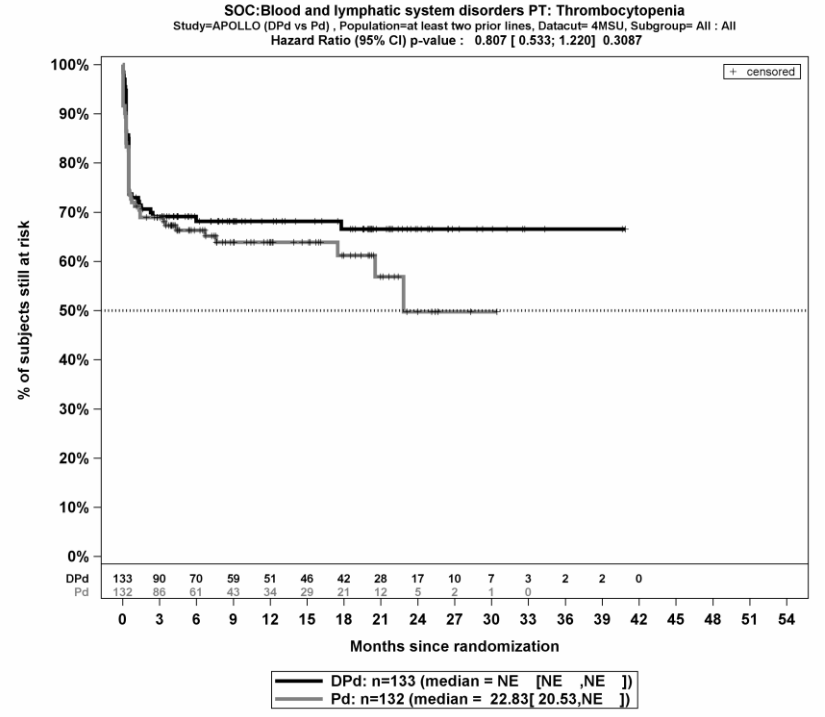
Lymphopenie (PT)



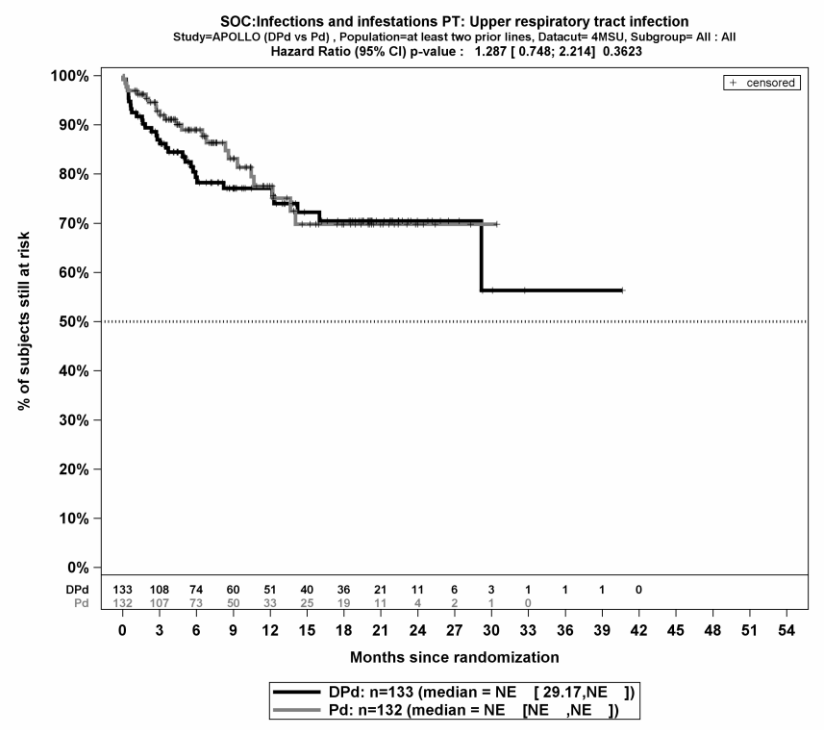
Neutropenie (PT)



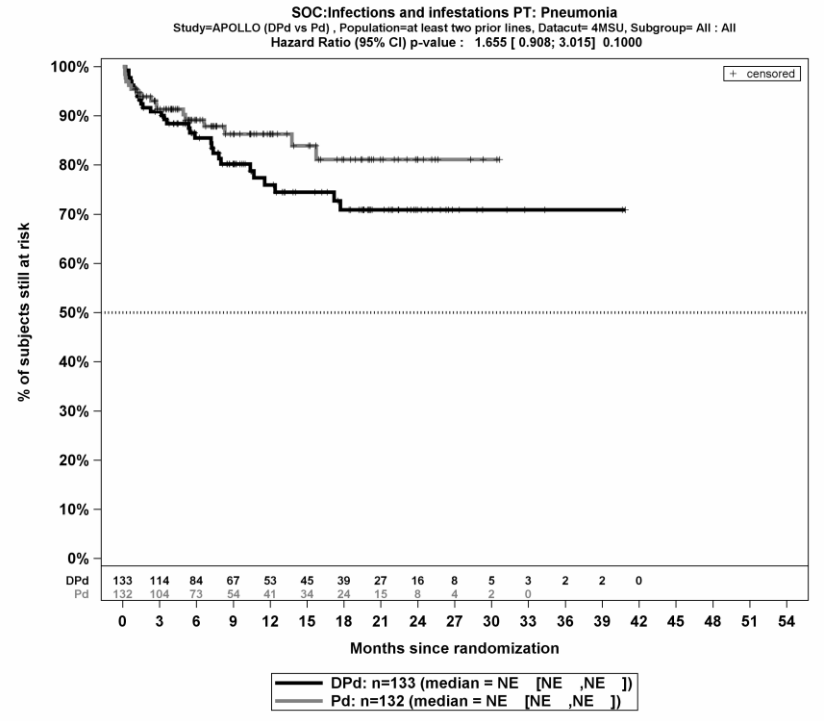
Thrombozytopenie (PT)



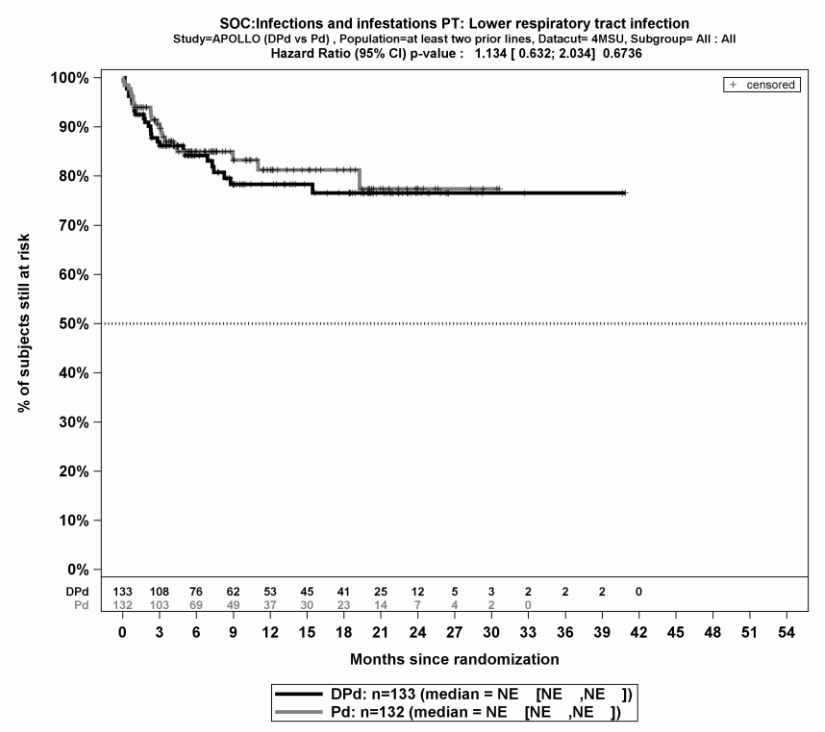
Infektionen der oberen Atemwege (PT)



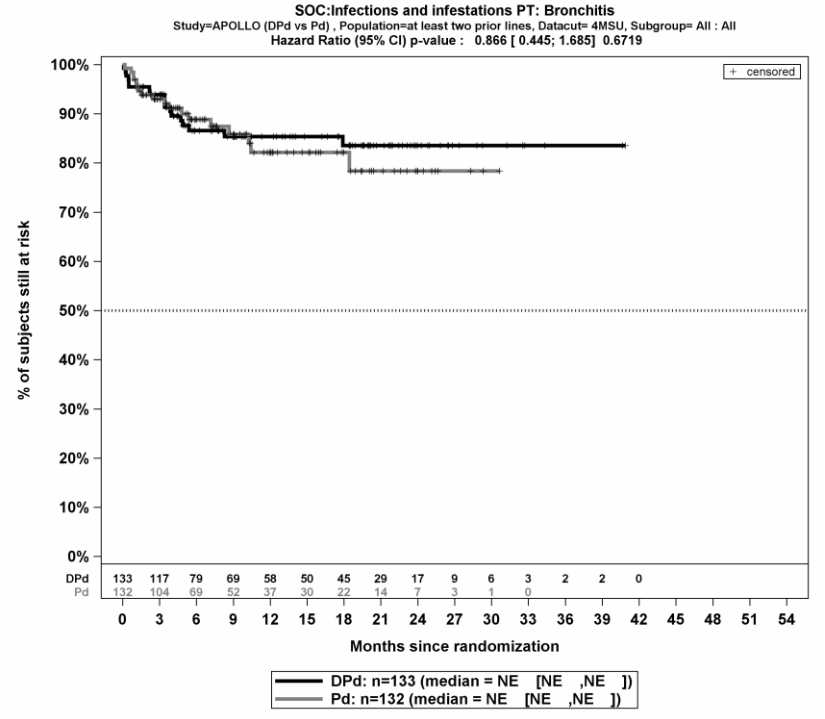
Pneumonie (PT)



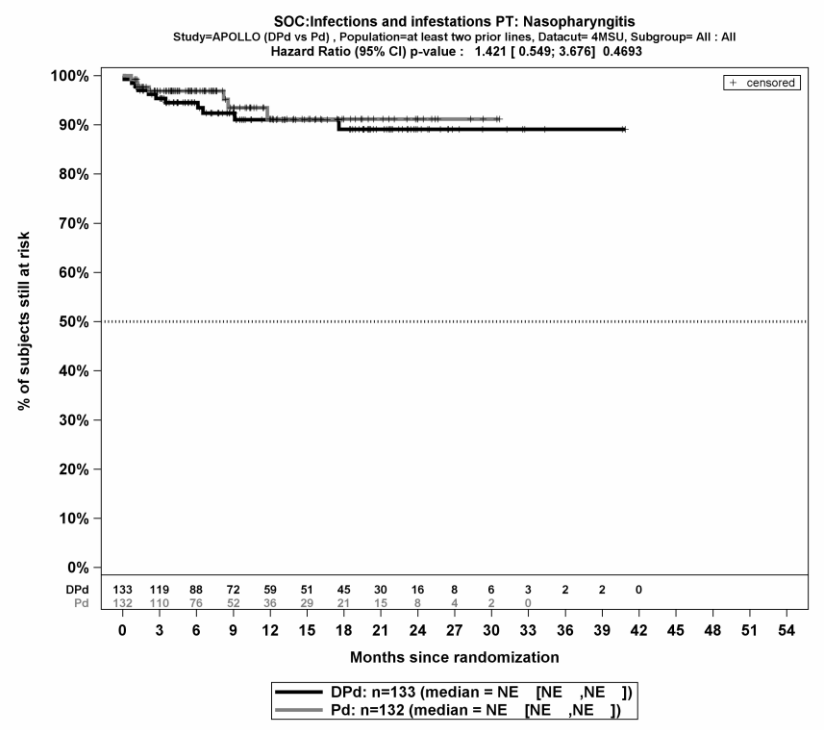
Infektionen der unteren Atemwege (PT)



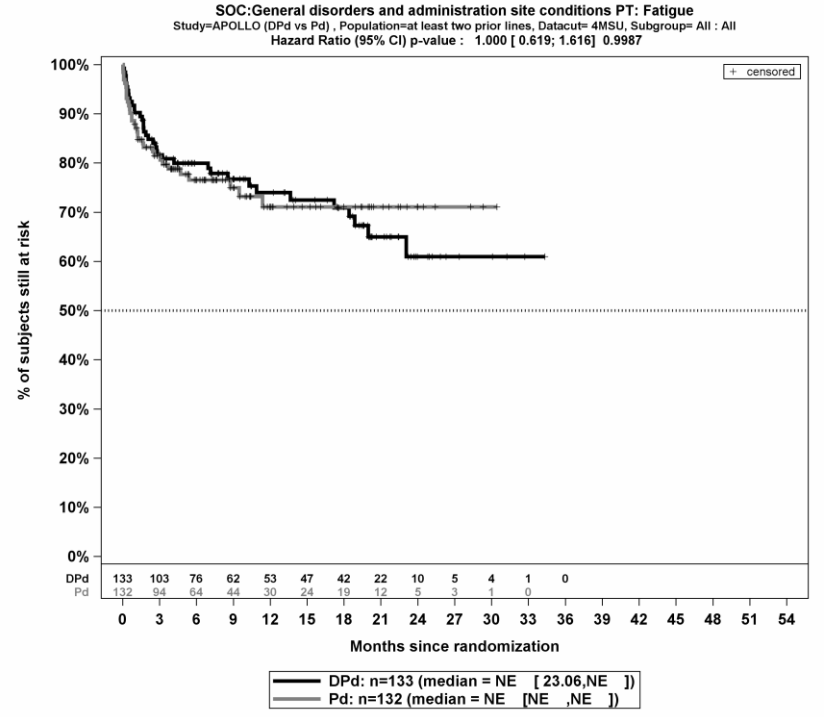
Bronchitis (PT)



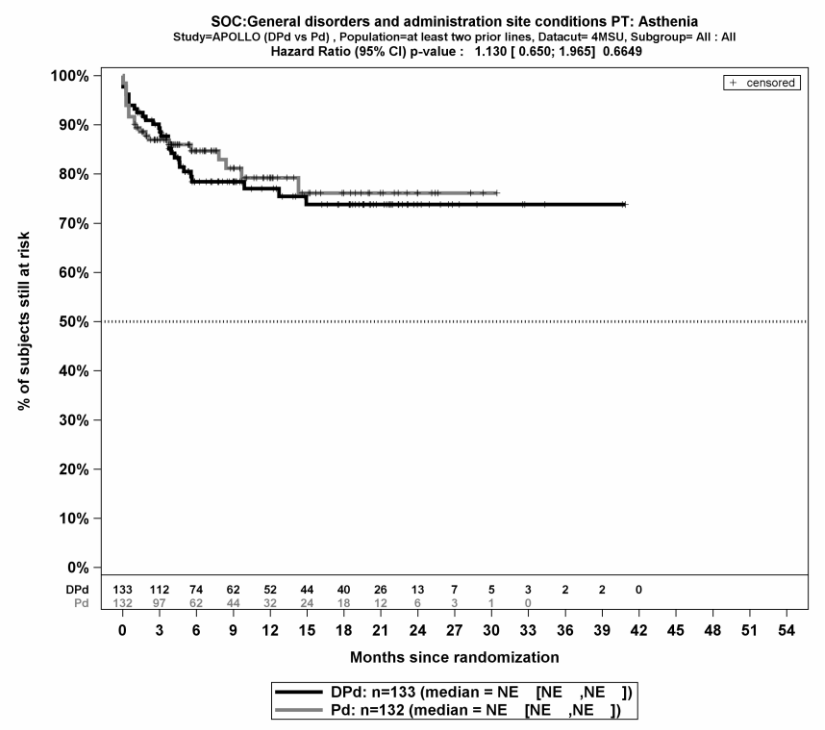
Nasopharyngitits (PT)



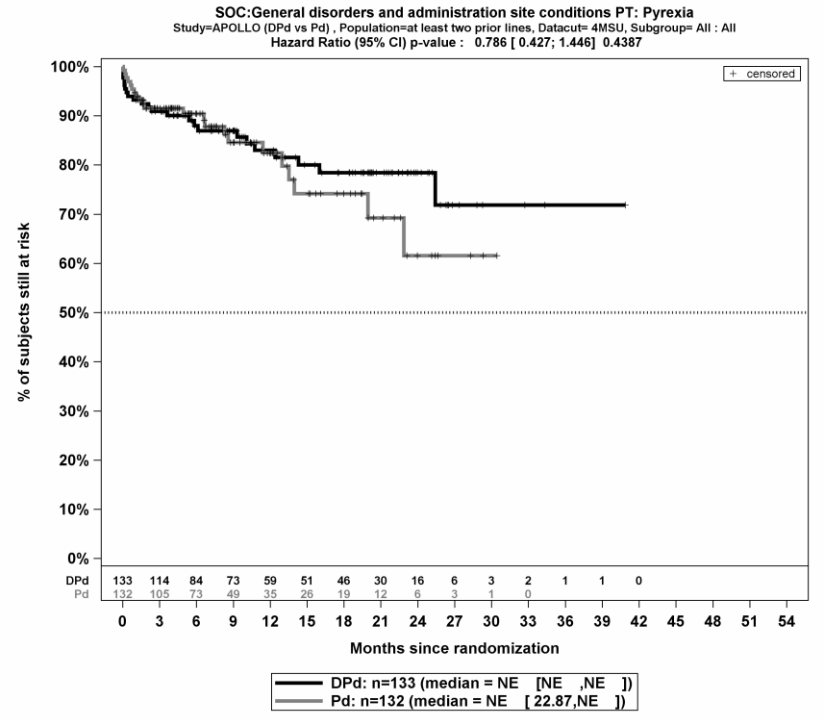
Ermüdung (PT)



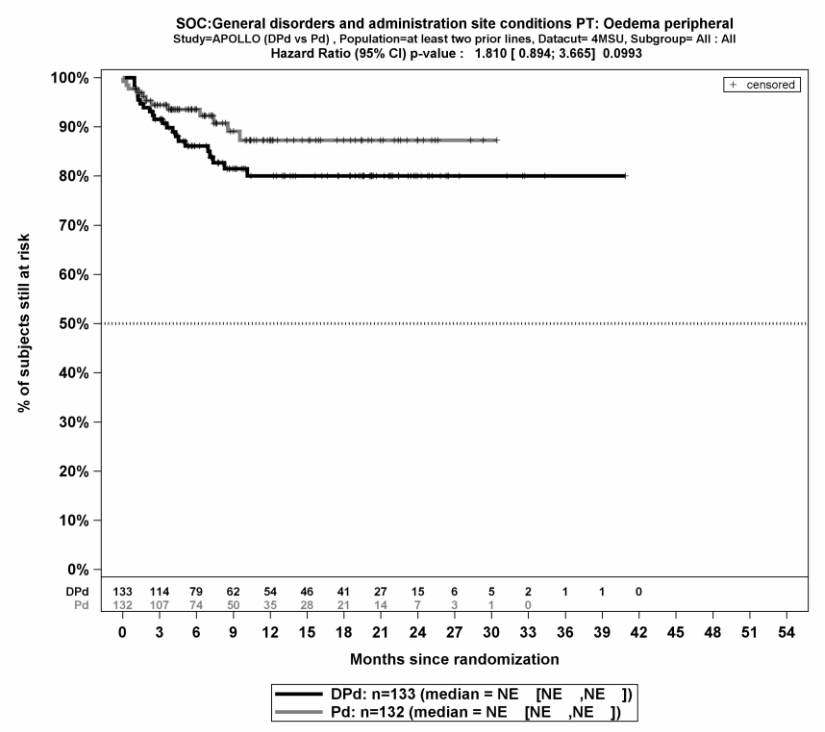
Asthenie (PT)



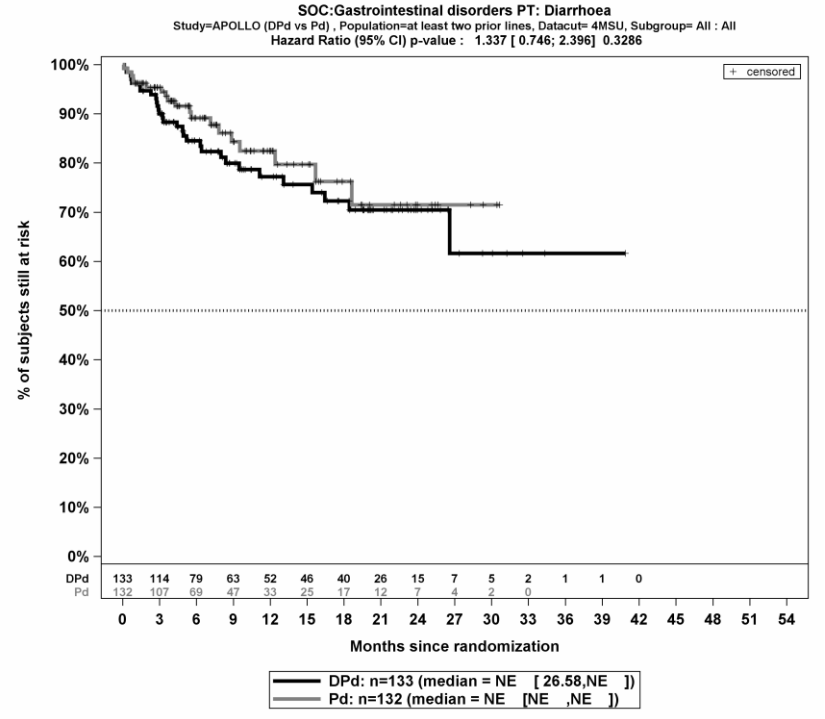
Fieber (PT)



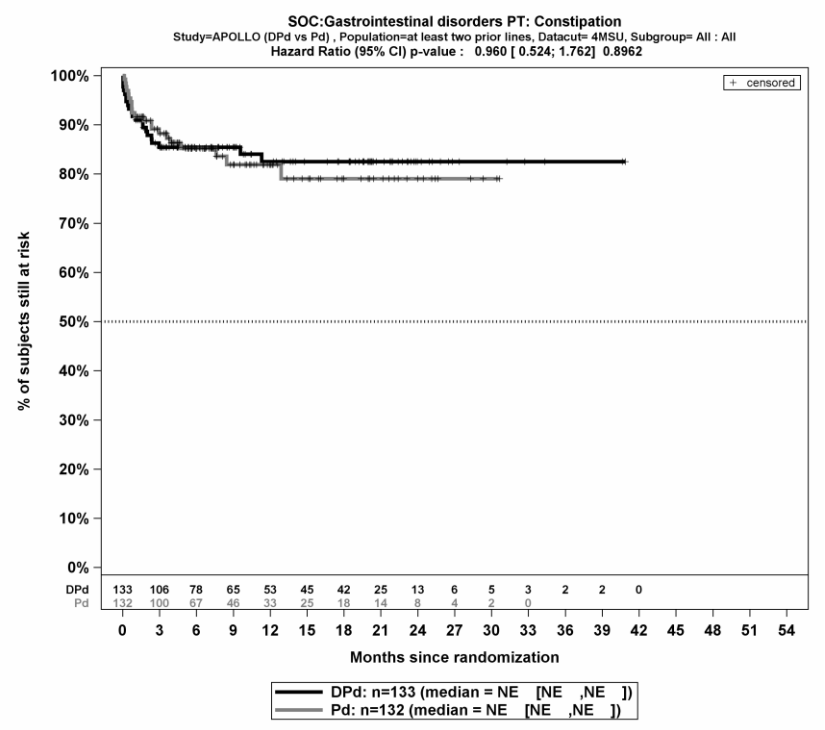
Ödem peripher (PT)



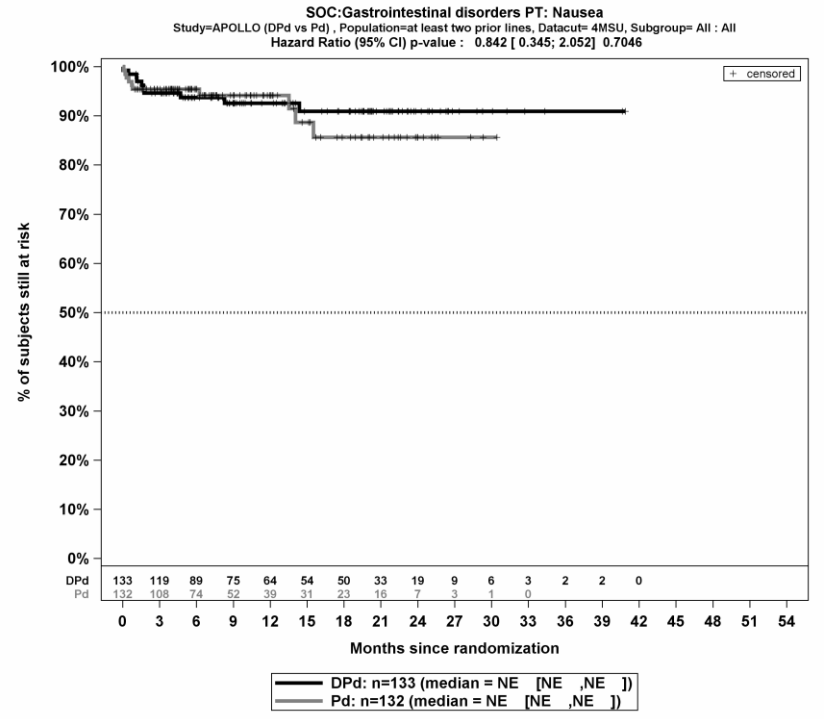
Diarrhoe (PT)



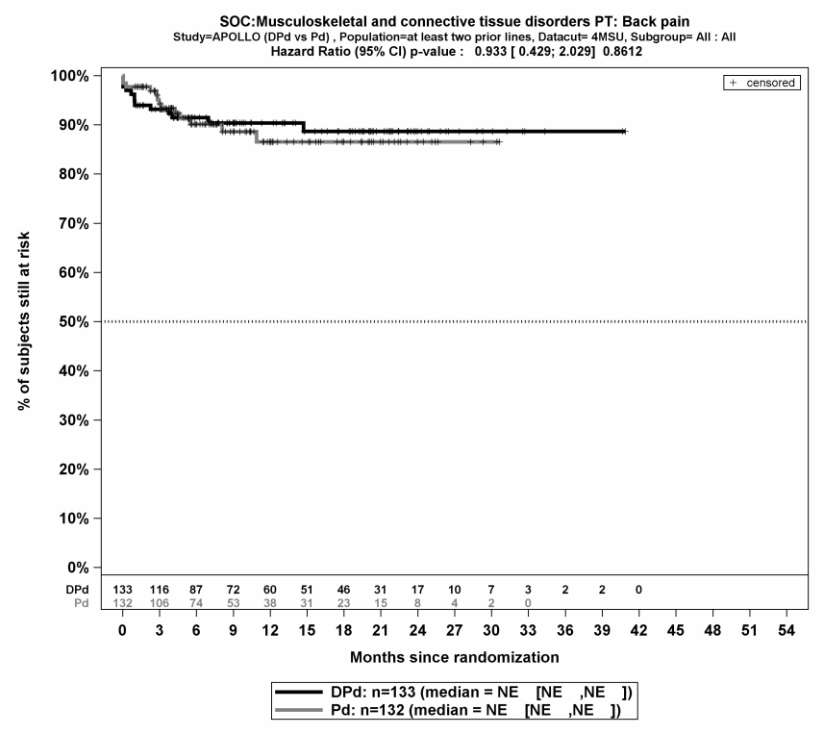
Obstipation (PT)



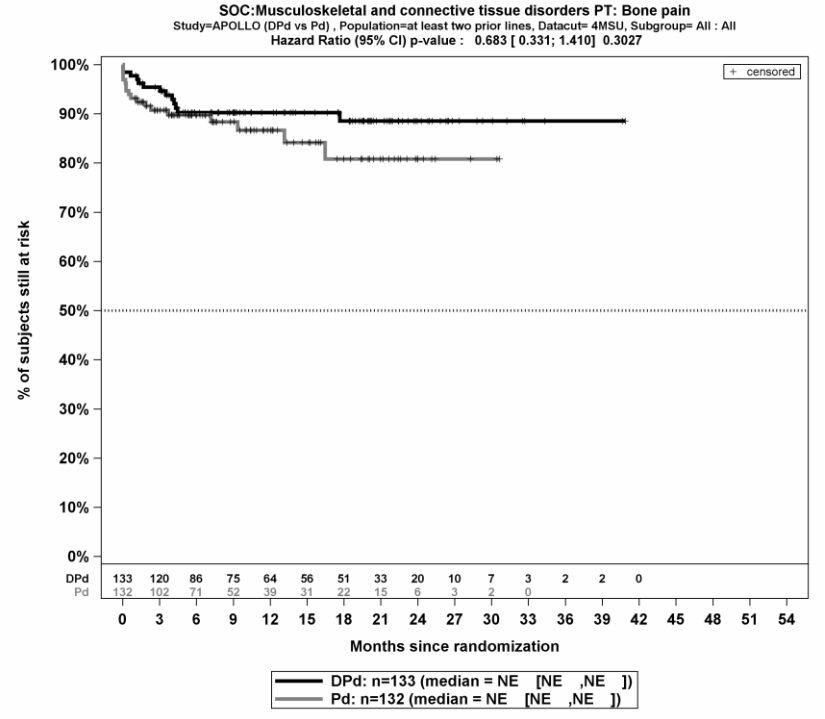
Übelkeit (PT)



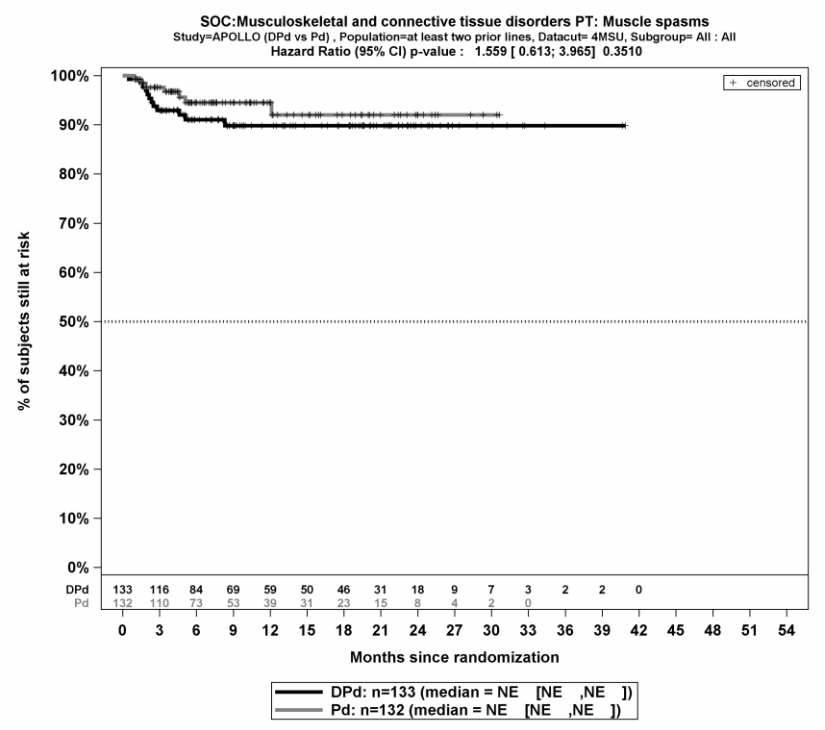
Rückenschmerzen (PT)



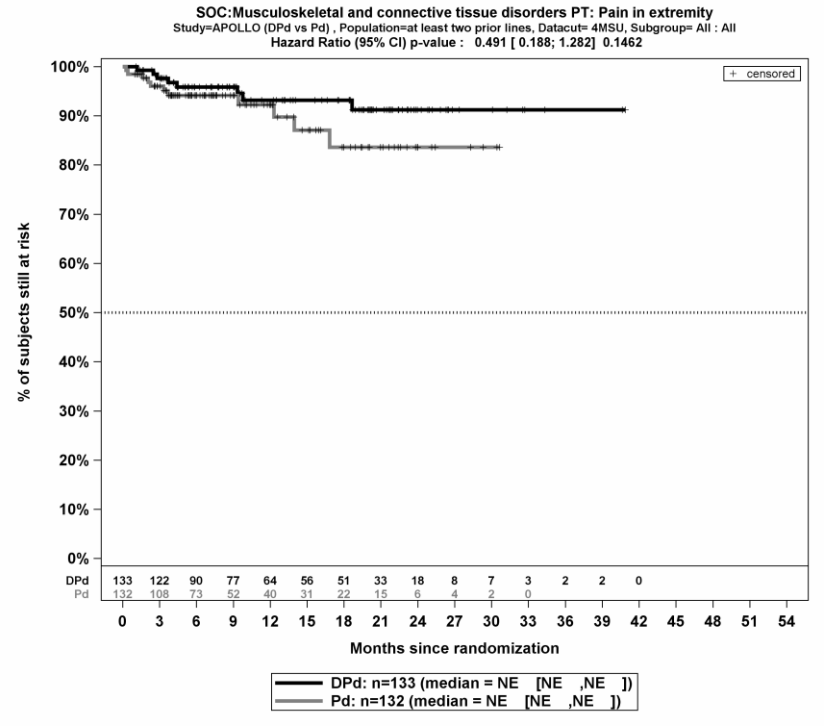
Knochenschmerzen (PT)



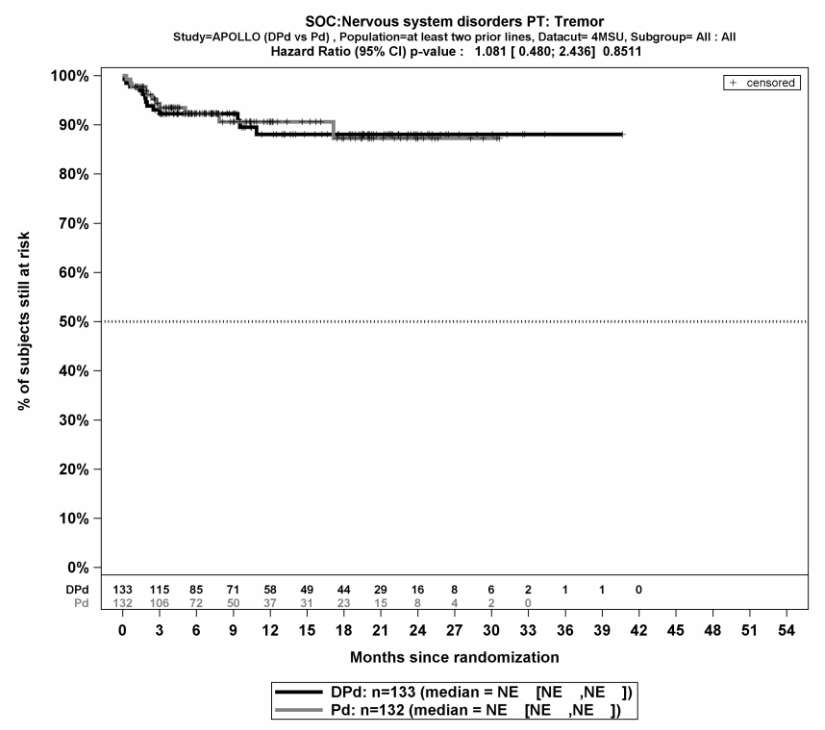
Muskelspasmen (PT)



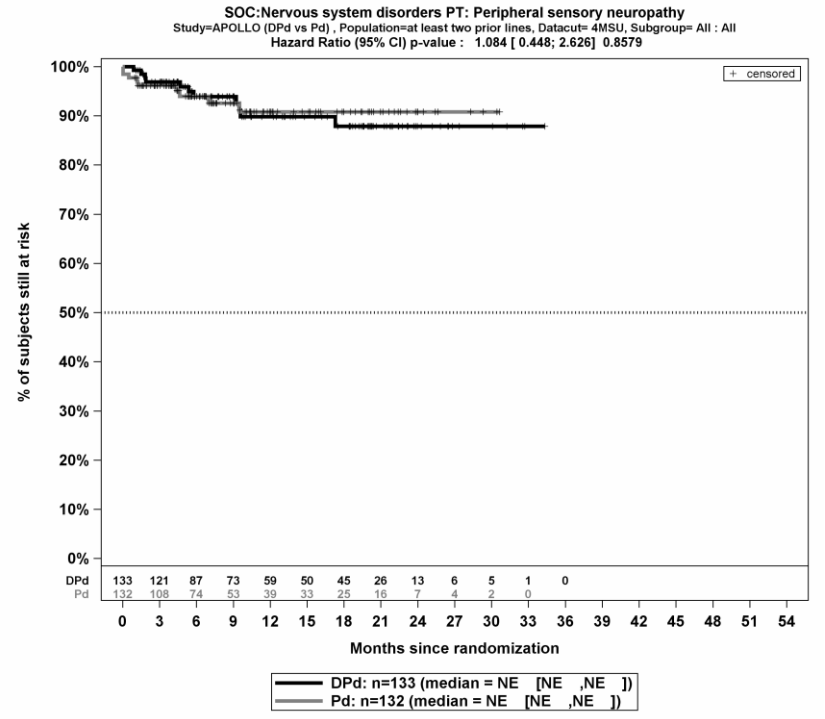
Schmerz in einer Extremität (PT)



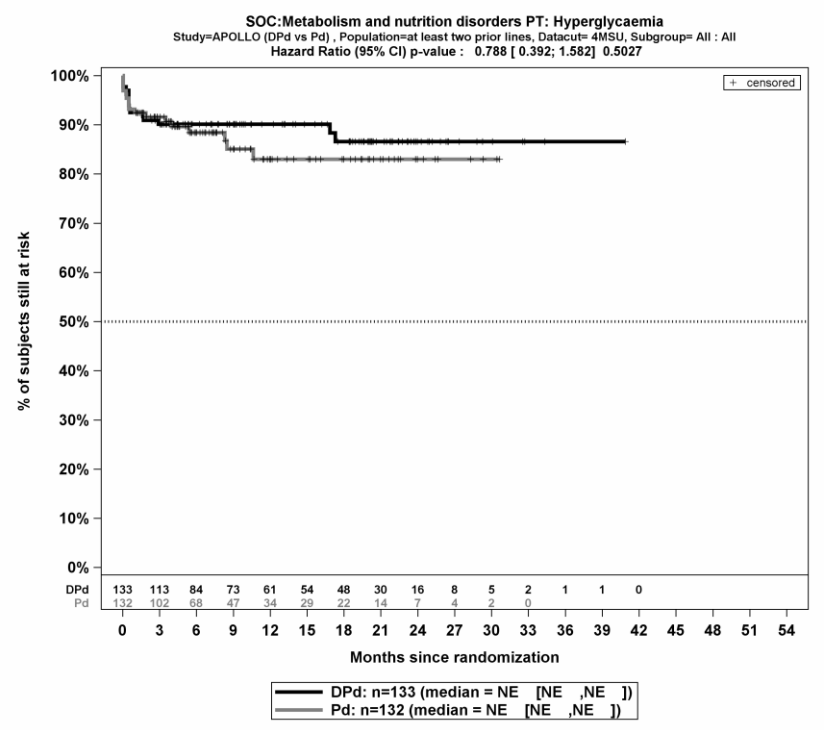
Tremor (PT)



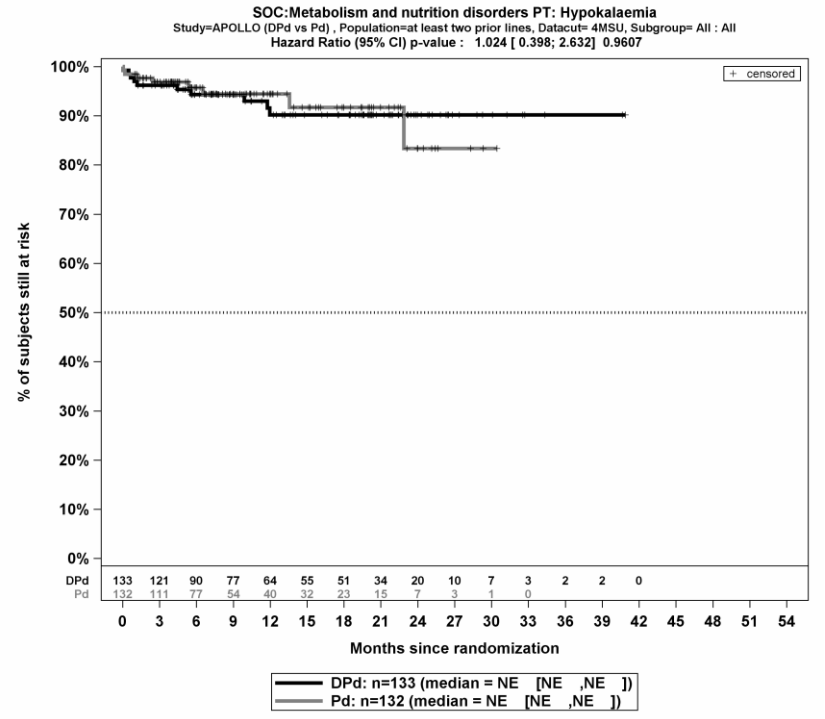
Periphere sensorische Neuropathie (PT)



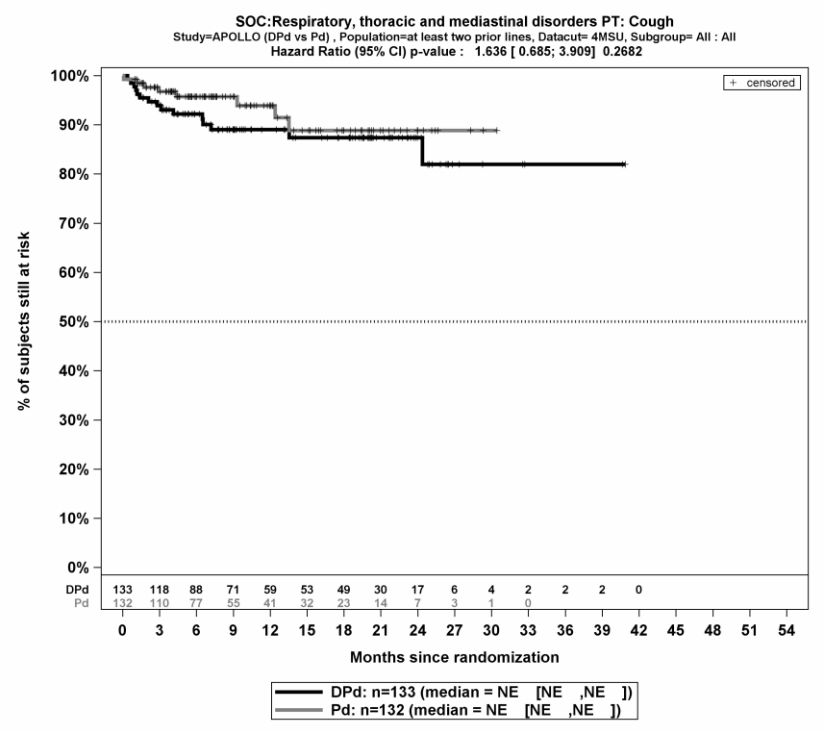
Hyperglykämie (PT)



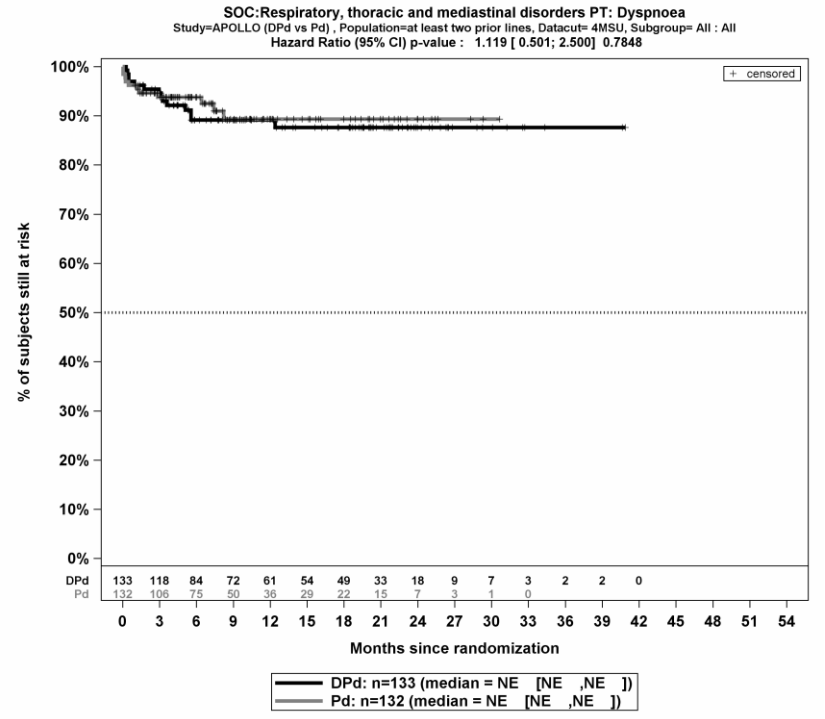
Hypokaliämie (PT)



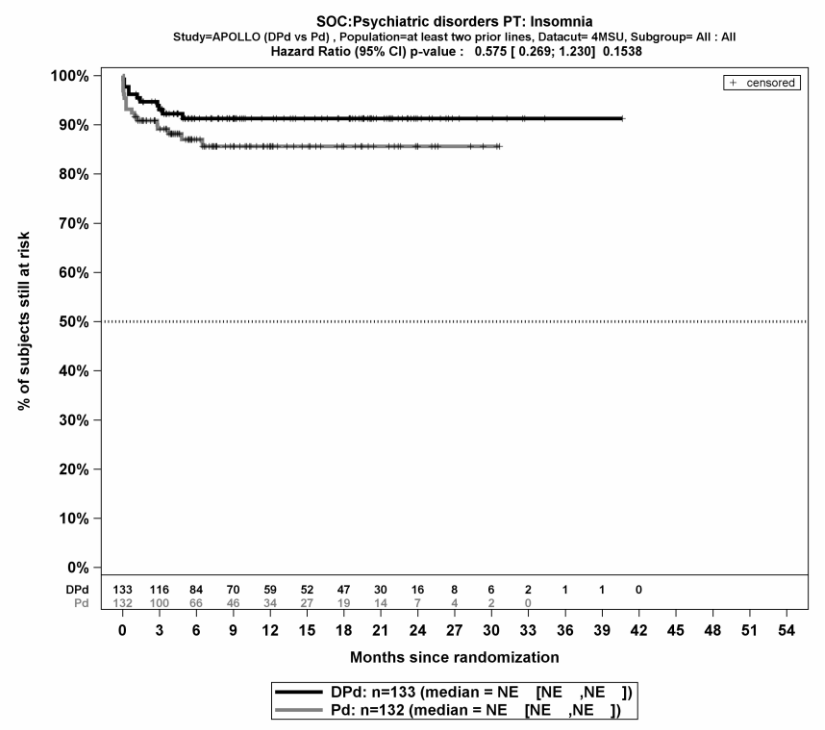
Husten (PT)



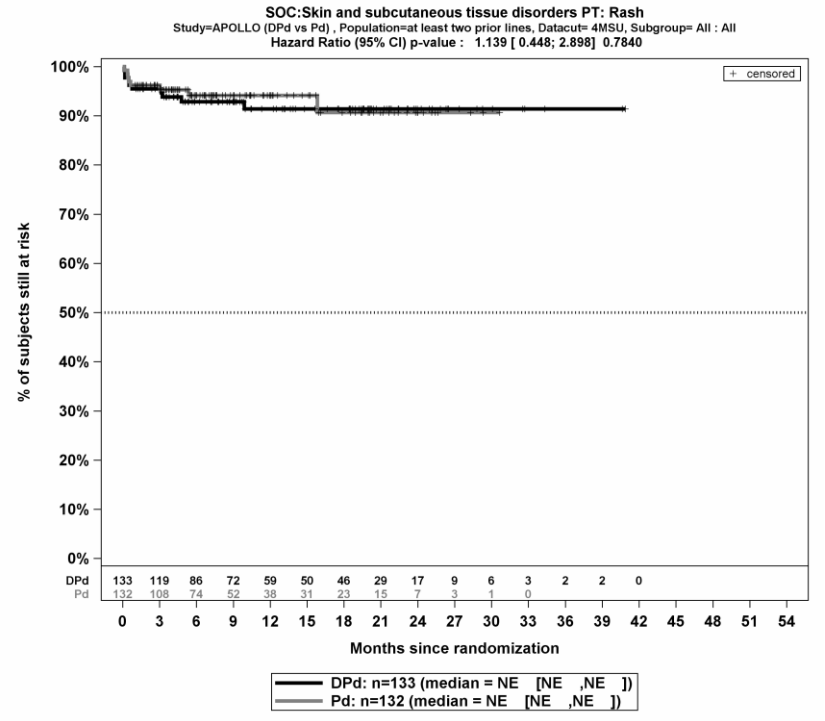
Dyspnoe (PT)



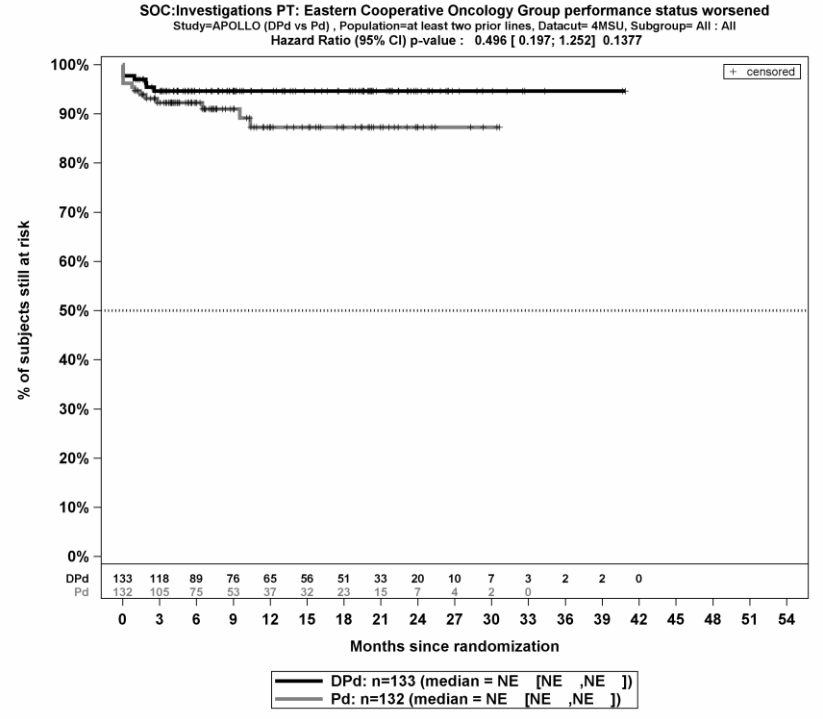
Schlaflosigkeit (PT)



Aussschlag (PT)

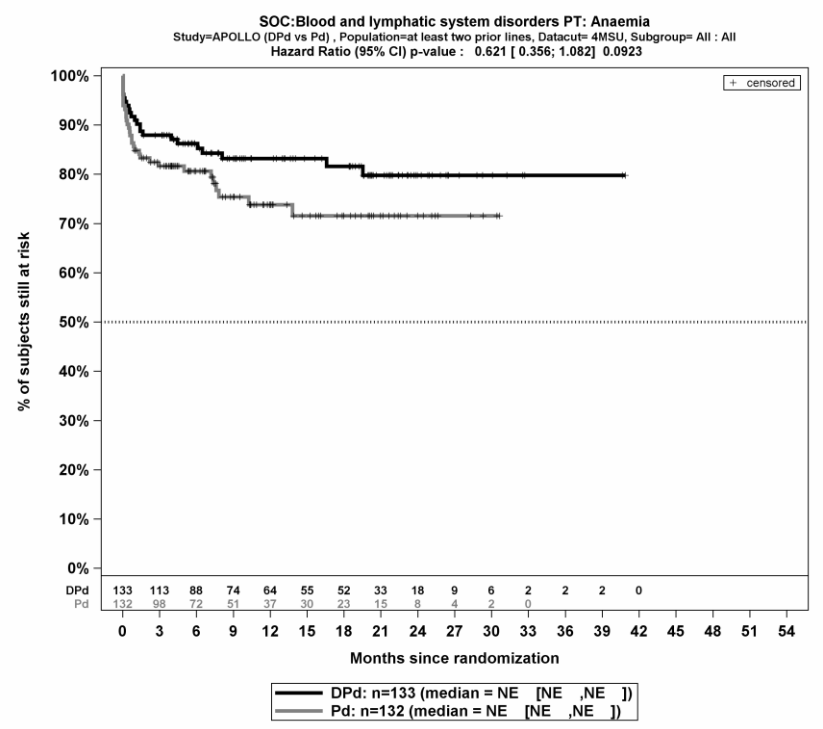


Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (PT)

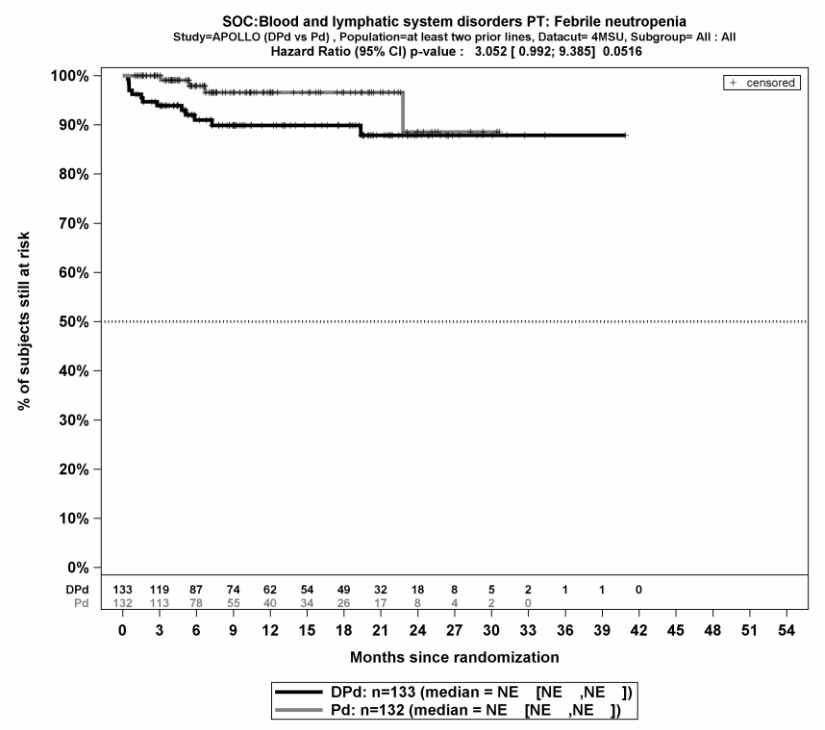


Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)

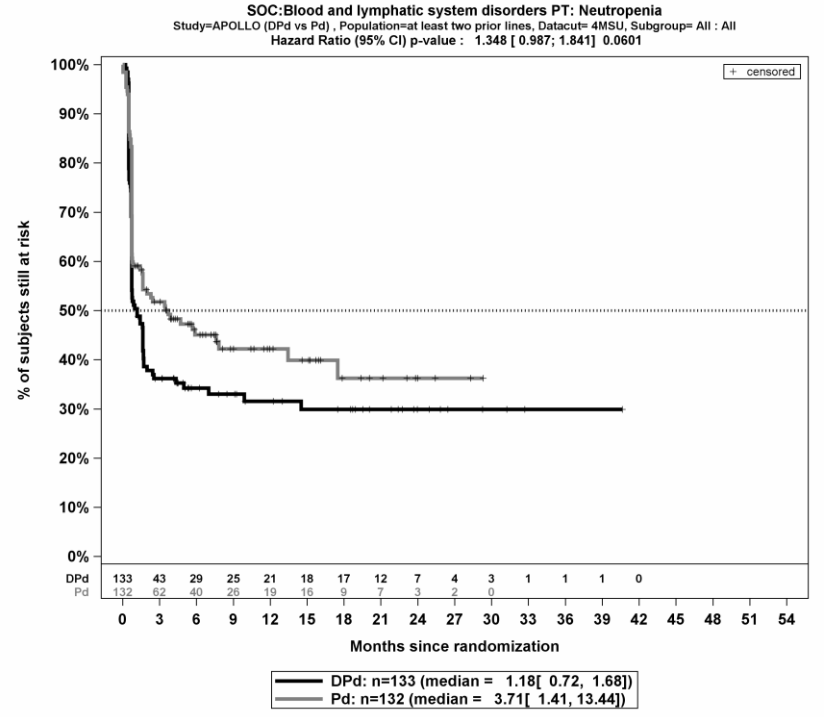
Anämie (PT)



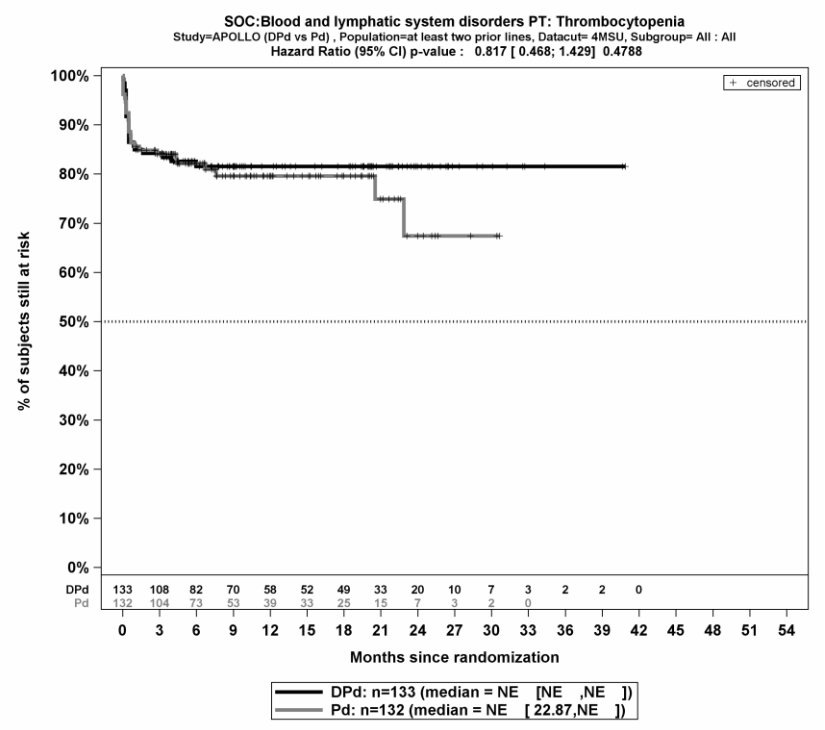
Febrile Neutropenie (PT)



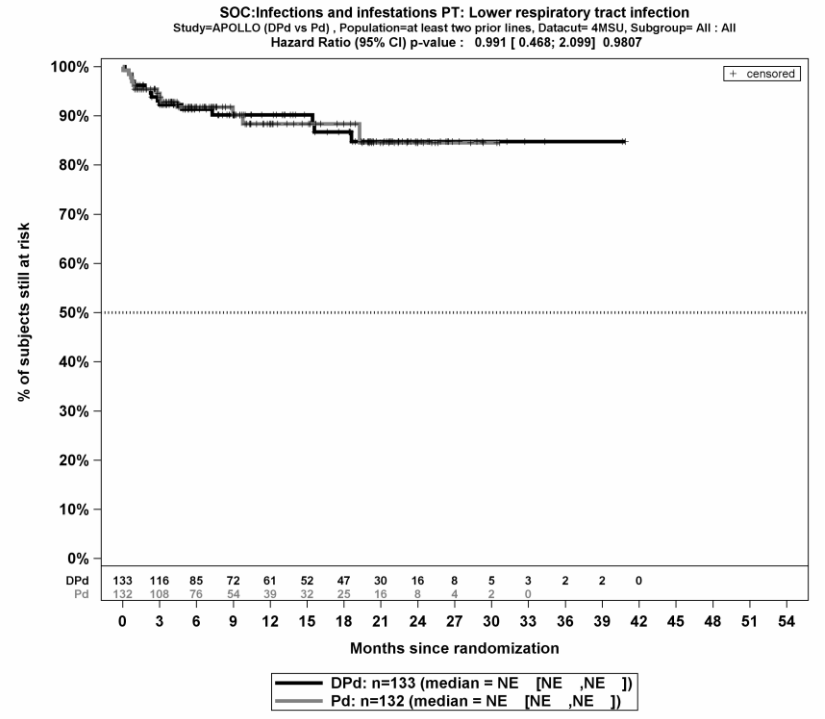
Neutropenie (PT)



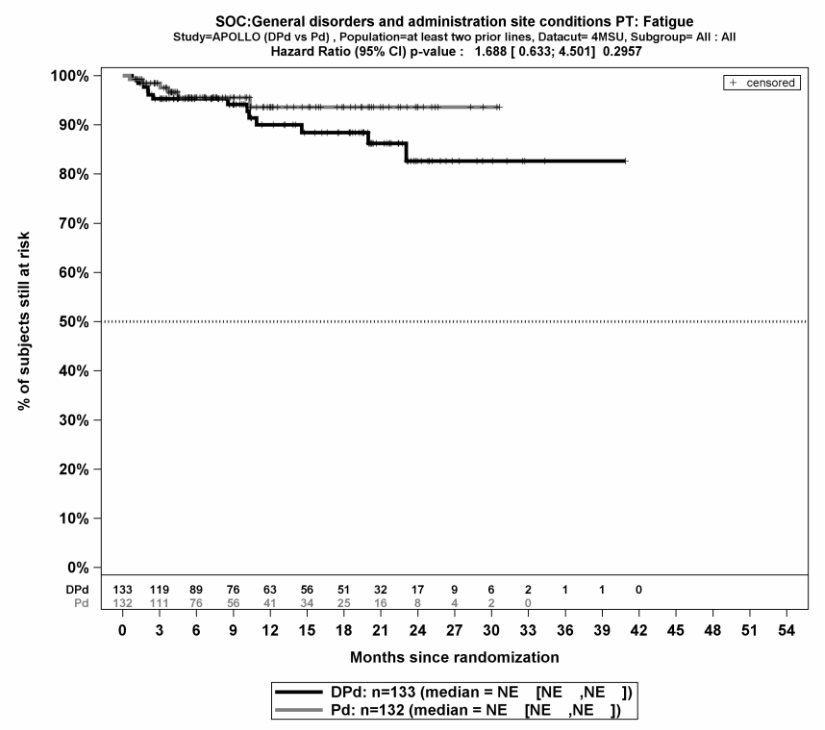
Thrombozytopenie (PT)



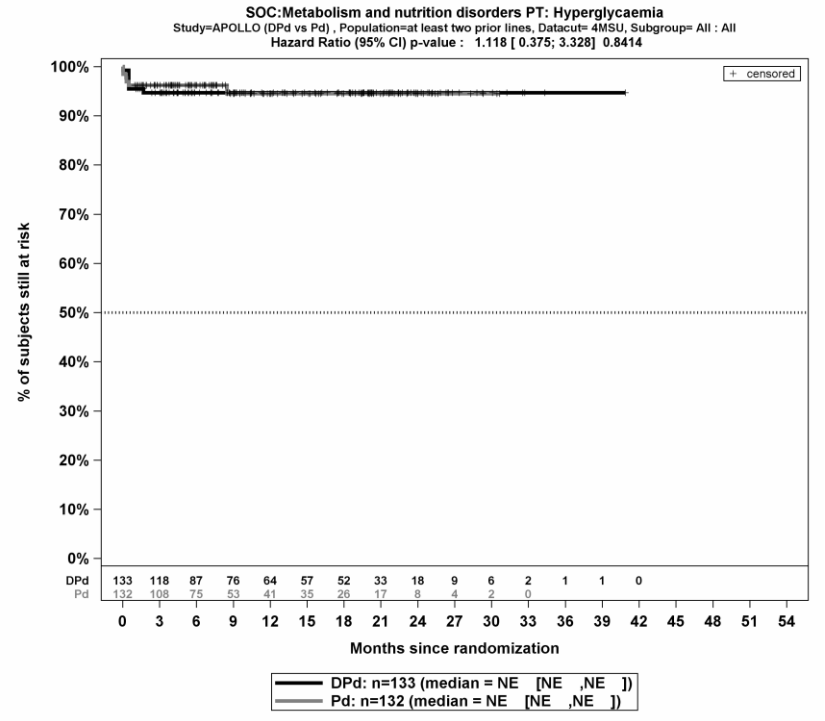
Infektion der unteren Atemwege (PT)



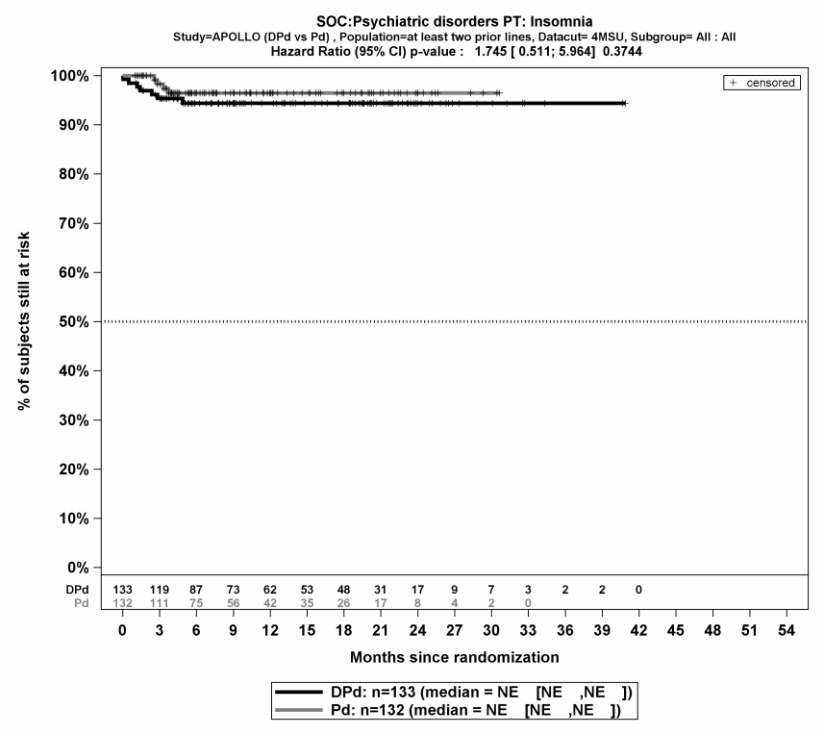
Ermüdung (PT)



Hyperglykämie (PT)

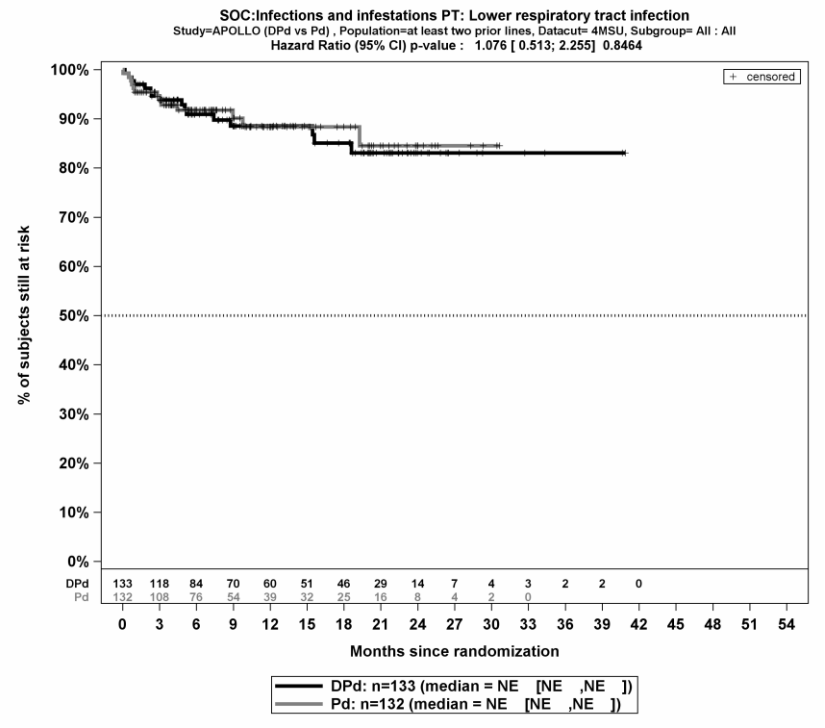


Schlaflosigkeit (PT)



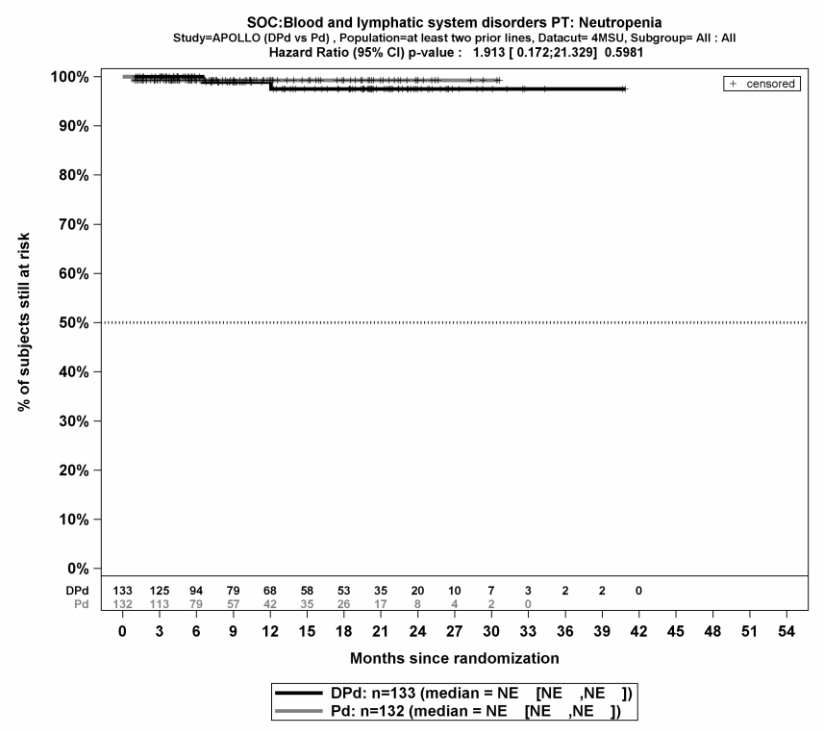
Schwerwiegende UE

Infektionen der unteren Atemwege (PT)

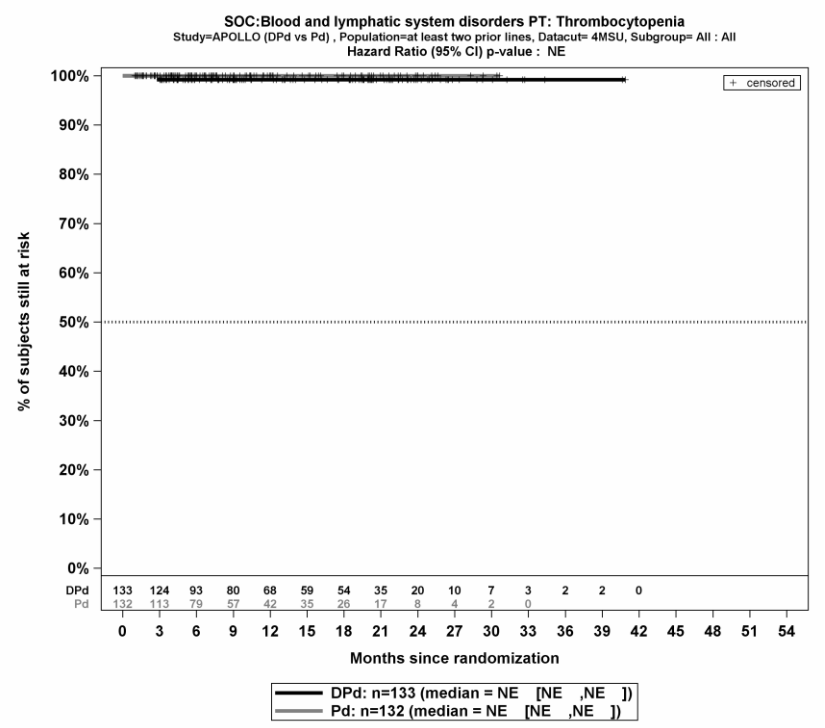


UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)

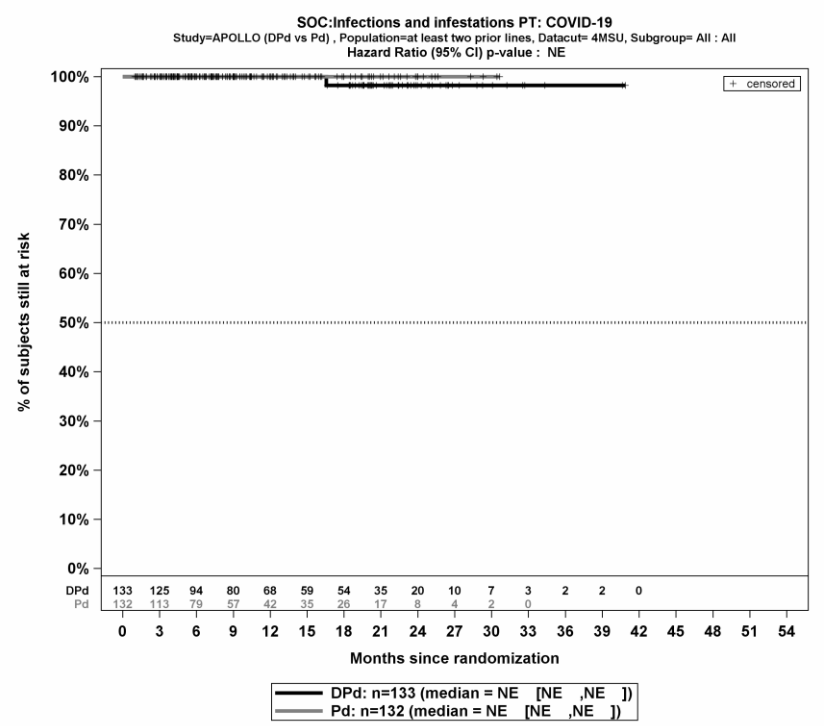
Neutropenie (PT)



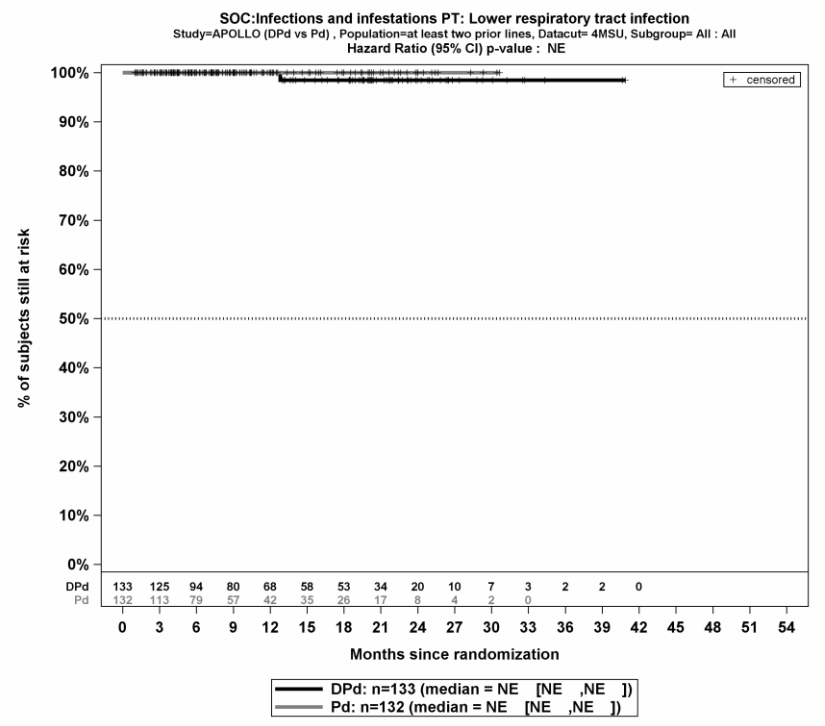
Thrombozytopenie (PT)



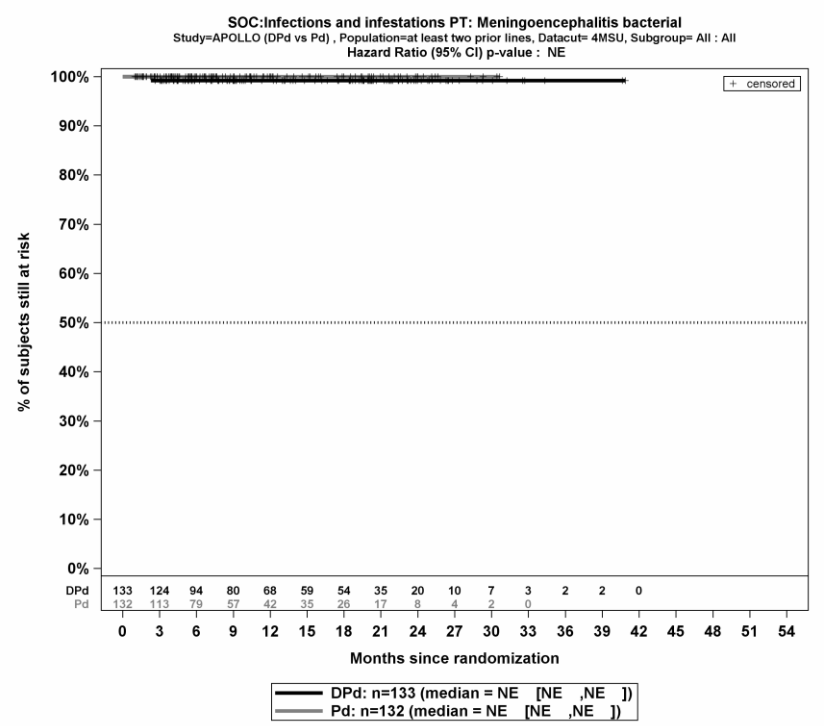
COVID-19 (PT)



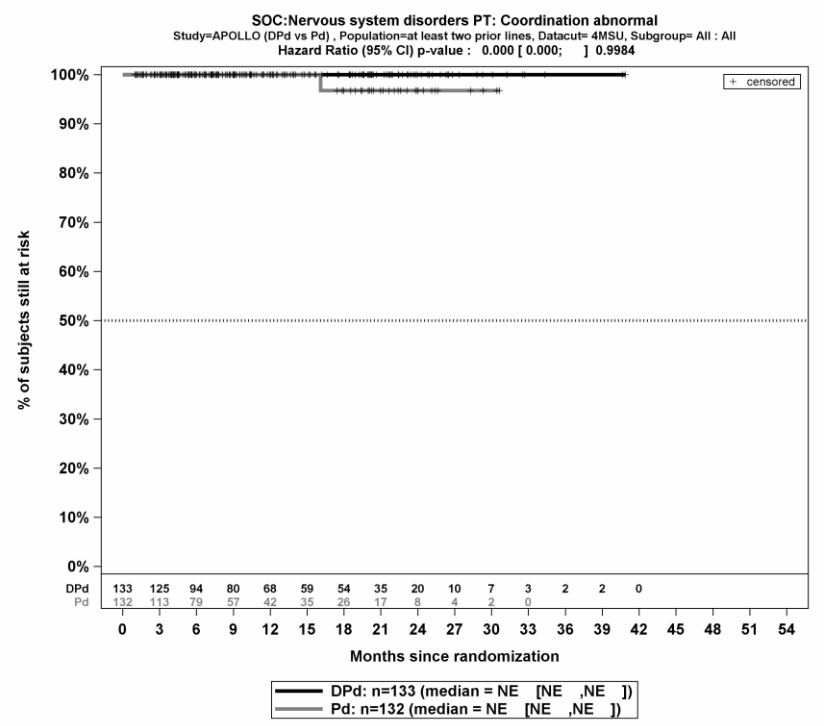
Infektion der unteren Atemwege (PT)



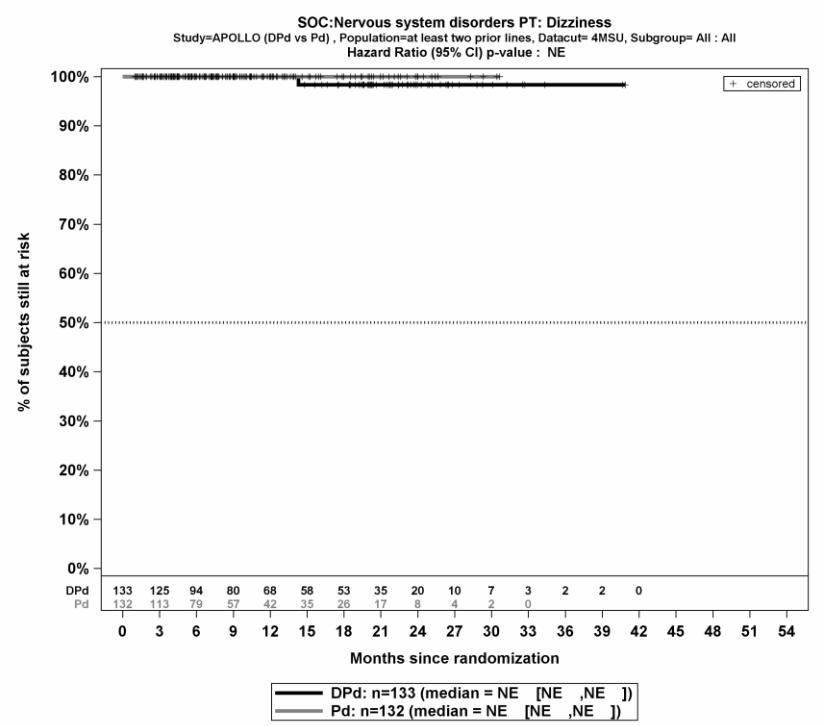
Meningoenzephalitis bakteriell (PT)



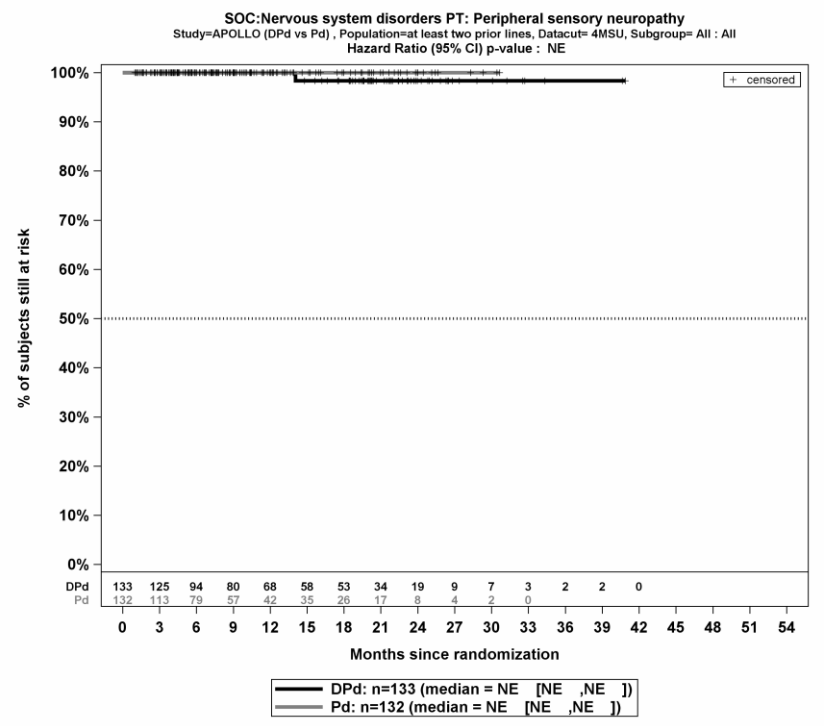
Koordination gestört (PT)



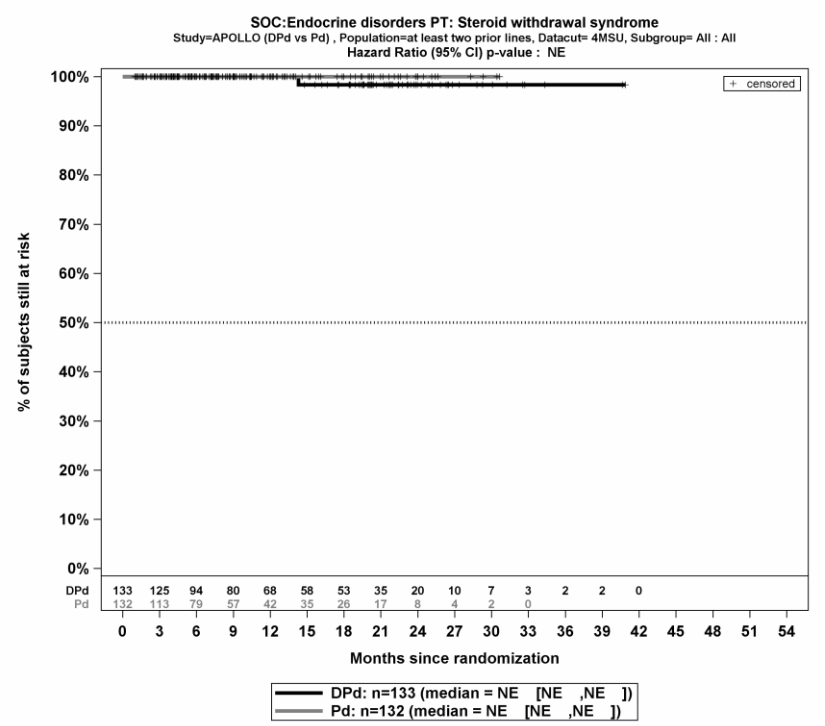
Schwindelgefühl (PT)



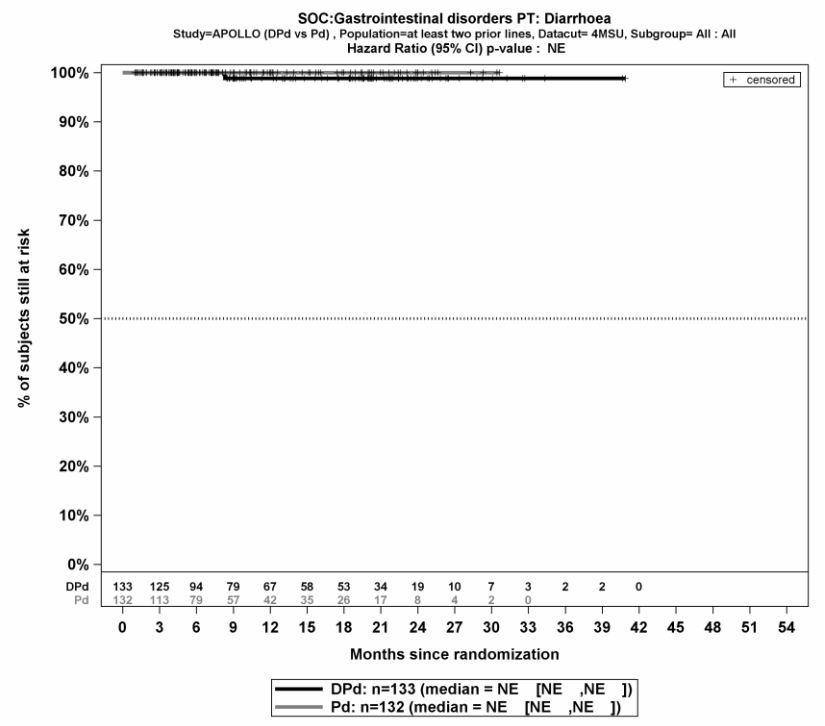
Periphere sensorische Neuropathie (PT)



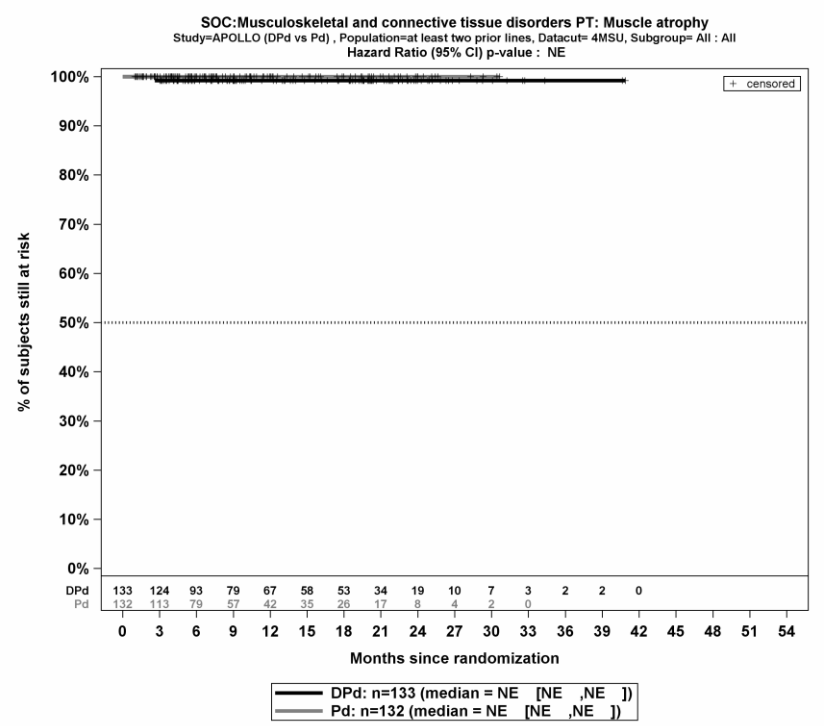
Steroidentzugsymptom (PT)



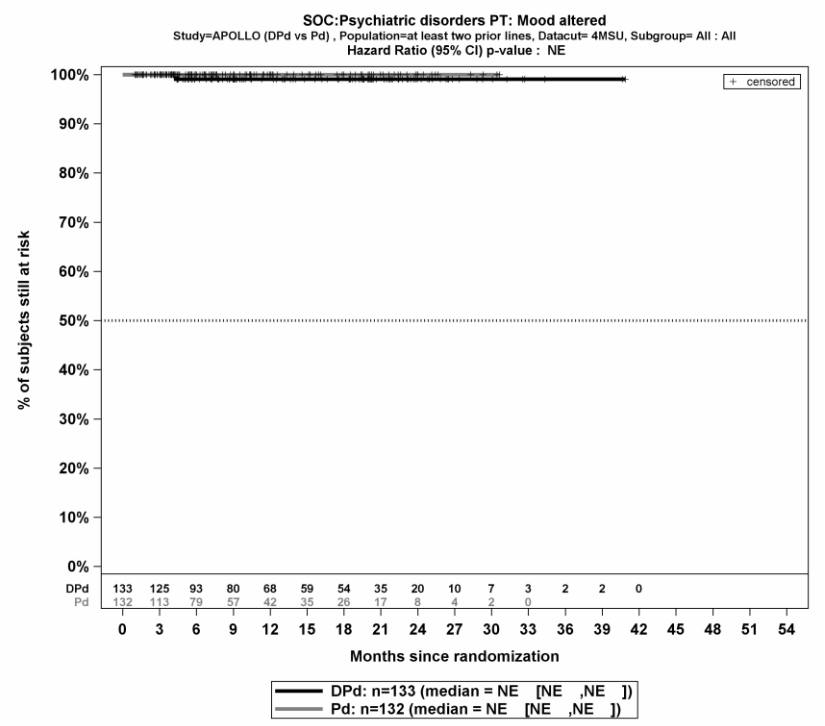
Diarrhoe (PT)



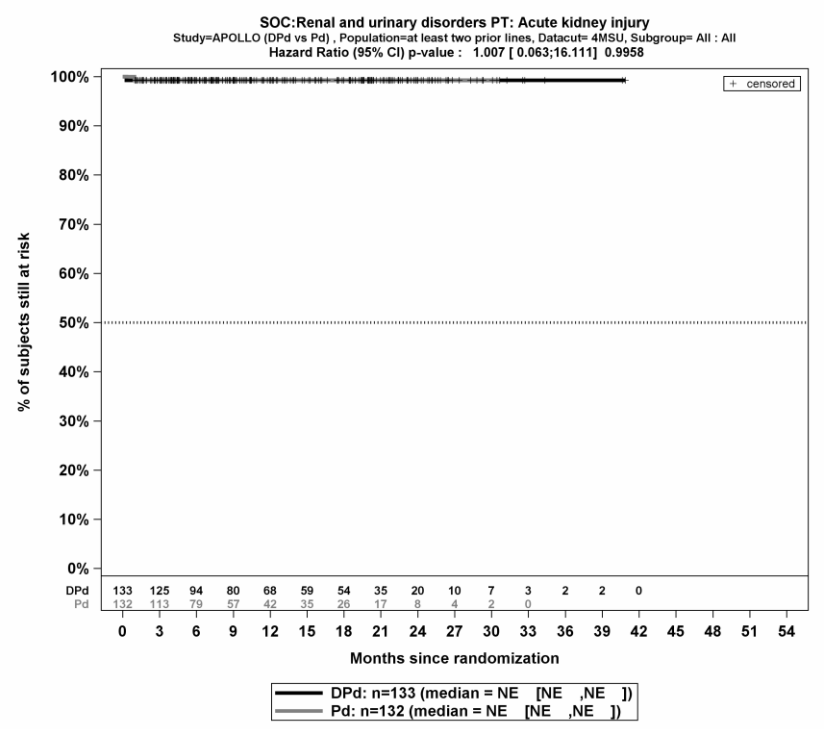
Muskelatrophie (PT)



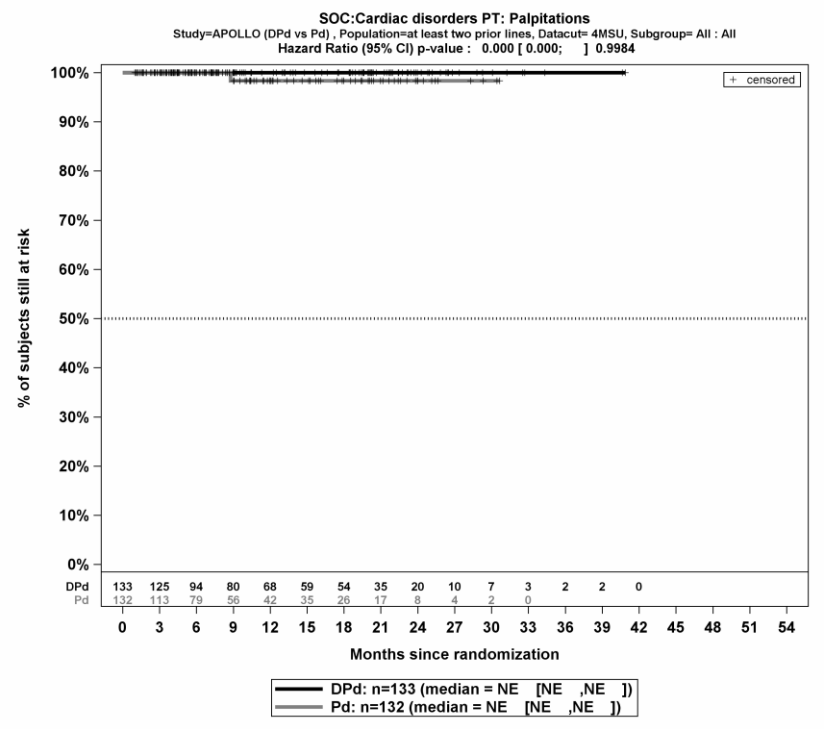
Stimmungsänderungen (PT)



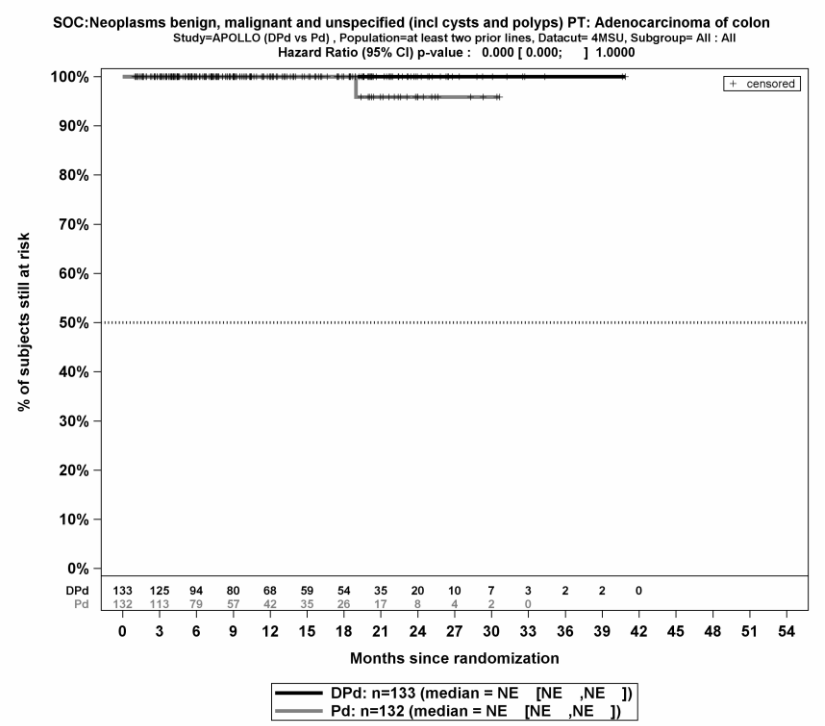
Akute Nierenschädigung (PT)



Palpitationen (PT)

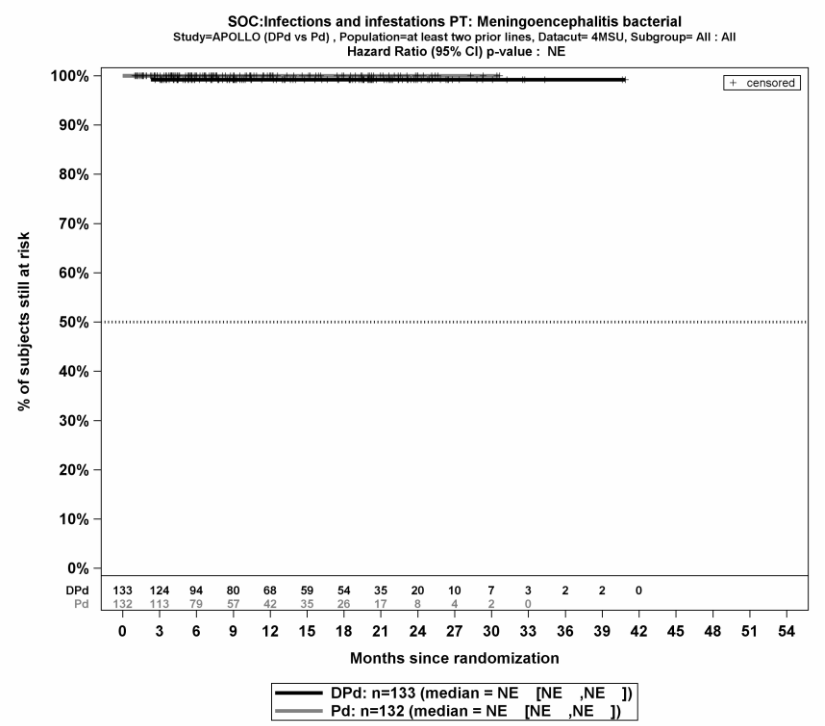


Adenokarzinom des Kolons (PT)

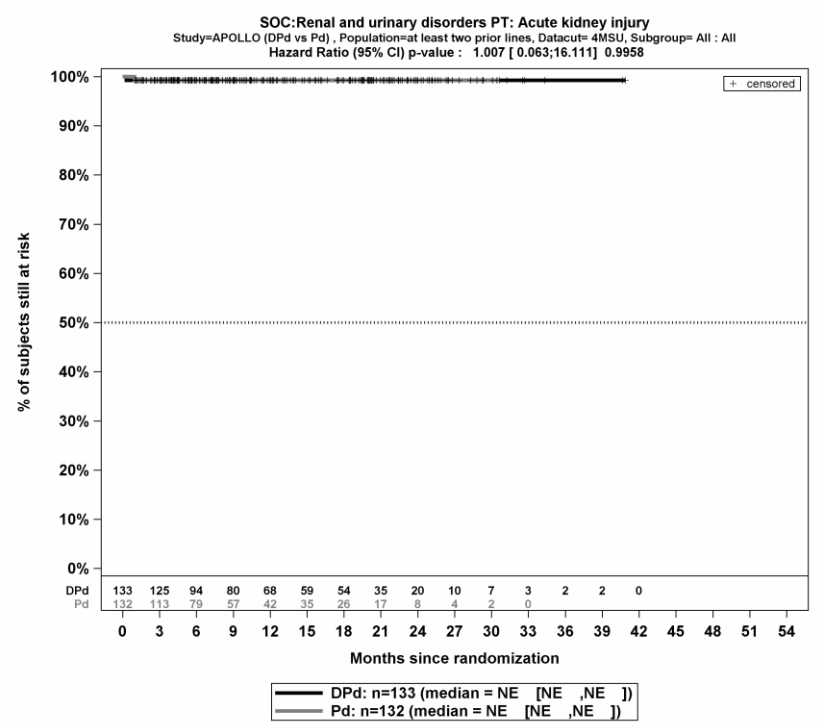


UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

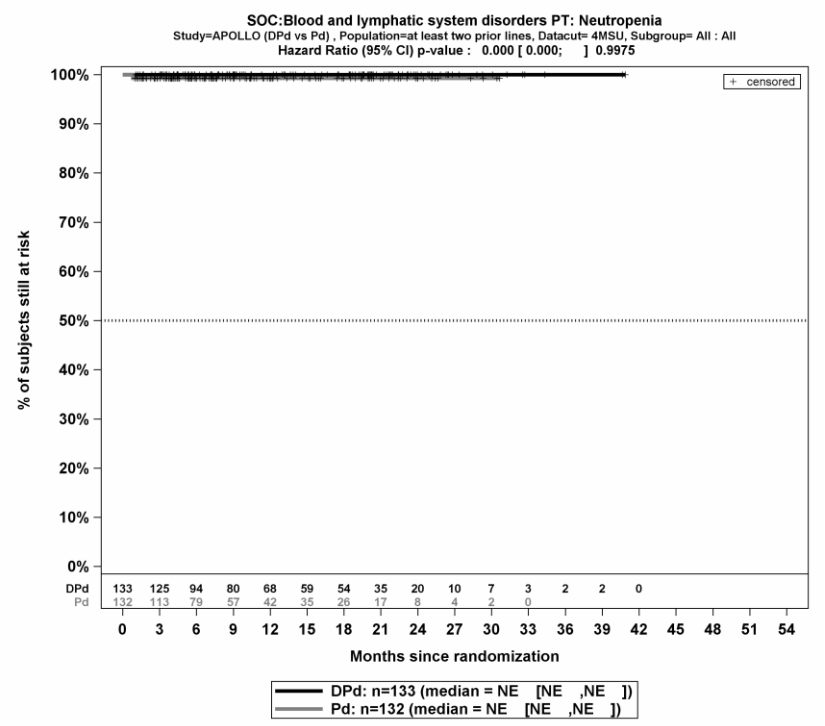
Meningoenzephalitis bakteriell (PT)



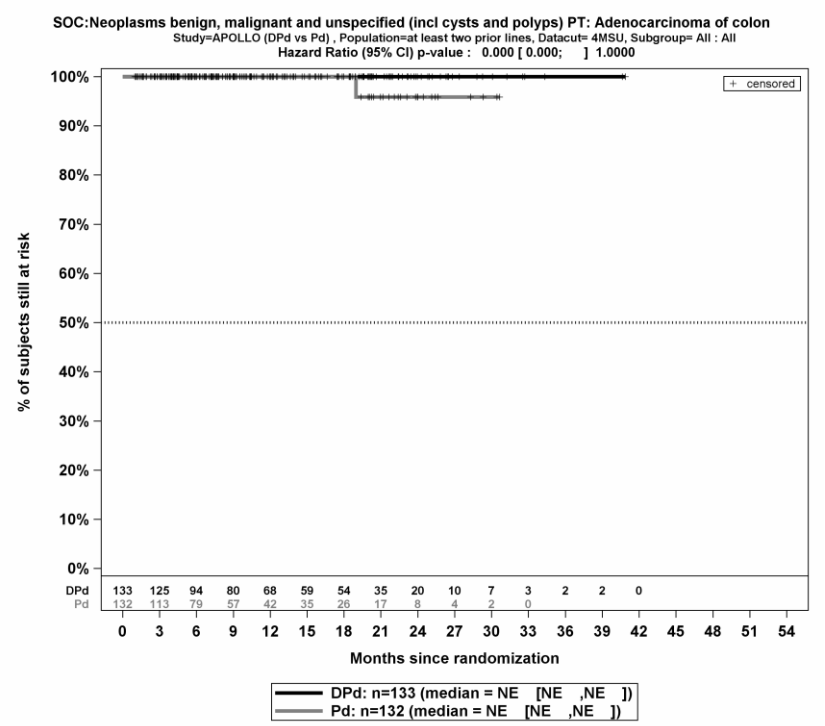
Akute Nierenschädigung (PT)



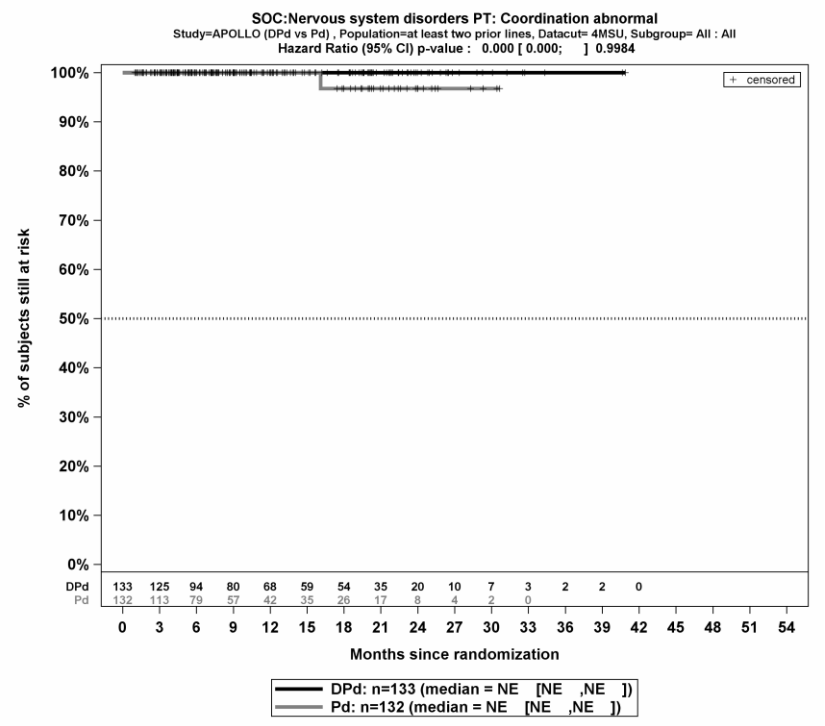
Neutropenie (PT)



Adenokarzinom des Kolons (PT)



Koordination gestört (PT)



Anhang 4-I: Teilanwendungsgebiet B.2 – Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ, HLT oder PT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Studie APOLLO sind gemäß Statistischem Analyseplan insgesamt vier *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* zur statischen Analyse präspezifiziert (66). Diese *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* umfassen:

- Infusionsreaktionen (UE die im CRF als mit Daratumumab assoziierte Infusionsreaktionen gekennzeichnet wurden)
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (UE die im CRF als mit Daratumumab s.c. assoziierte Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Sekundärmalignome (UE die im CRF als Sekundärmalignome berichtet wurden).

Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen zu den *Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* werden für das gegenständliche Nutzenbewertungsdossier ergänzend die Analysen zu den nicht präspezifizierten *Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* dargestellt, die als PT-Aggregation oder SMQ definiert sind und dem „Programming Specification“-Dokument zu entnehmen sind (64). Diese umfassen:

- Zytopenie (PT-Aggregation)
- Pneumonie (PT-Aggregation)
- Blutungen (SMQ)
- Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)
- Virale Infektionen (PT-Aggregation).

Für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* bei denen eine PT-Aggregation vorliegt soll diese im Folgenden spezifiziert werden:

Zytopenie

Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Zytopenie sind folgende PT aggregiert (MedDRA Version 22.1):

Aggregierte PT: Zytopenie
agranulocytosis
anaemia
anaemia macrocytic
autoimmune neutropenia
benign ethnic neutropenia
chronic neutropenia
cyclic neutropenia
febrile bone marrow aplasia
febrile neutropenia
granulocyte count decreased
granulocytopenia
idiopathic neutropenia
iron deficiency anaemia
lymphopenia
microcytic anaemia
neutropenia
neutropenia neonatal
neutropenic colitis
neutropenic enterocolitis
neutropenic infection
neutropenic sepsis
neutrophil count abnormal
neutrophil count decreased
thrombocytopenia
transfusion-related alloimmune neutropenia

Pneumonie

Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Pneumonie sind folgende PT aggregiert:

Aggregierte PT: Pneumonie
atypical pneumonia
bronchopneumonia
bronchopulmonary aspergillosis
idiopathic interstitial pneumonia
lobar pneumonia
lung infection
pneumocystis jirovecii infection
pneumocystis jirovecii pneumonia
pneumonia
pneumonia aspiration
pneumonia bacterial
pneumonia cytomegaloviral
pneumonia haemophilus
pneumonia influenzal
pneumonia klebsiella
pneumonia legionella
pneumonia parainfluenzae viral
pneumonia pneumococcal
pneumonia pseudomonal
pneumonia respiratory syncytial viral
pneumonia staphylococcal
pneumonia streptococcal
pneumonia viral
pulmonary mycosis
pulmonary sepsis

Infektionen durch opportunistische Erreger

Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Infektionen durch opportunistische Erreger sind folgende PT aggregiert:

Aggregierte PT: Infektionen durch opportunistische Erreger
abscess fungal
acanthamoeba infection
acid fast bacilli infection
acinetobacter bacteraemia
acinetobacter infection
acute pulmonary histoplasmosis
alcaligenes infection
allescheriosis
alternaria infection
american trypanosomiasis
anal candidiasis
anal fungal infection
arthritis fungal
arthritis salmonella
aspergilloma
aspergillosis oral
aspergillus infection
atypical mycobacterial infection
atypical mycobacterial lymphadenitis
atypical mycobacterial pneumonia
atypical mycobacterium pericarditis
bacillary angiomatosis
balamuthia infection
bk virus infection
bladder candidiasis
blastomycosis
borderline leprosy
botryomycosis
bronchitis fungal
bronchopulmonary aspergillosis
bronchopulmonary aspergillosis allergic
burkholderia cepacia complex infection
candida endophthalmitis

candida infection
candida osteomyelitis
candida pneumonia
candida retinitis
cerebral aspergillosis
cerebral fungal infection
cerebral toxoplasmosis
chronic pulmonary histoplasmosis
coccidioides encephalitis
coccidioidomycosis
colitis herpes
cronobacter bacteraemia
cronobacter infection
cronobacter necrotising enterocolitis
cryptococcal cutaneous infection
cryptococcal fungaemia
cryptococcosis
cryptosporidiosis infection
cutaneous coccidioidomycosis
cutaneous sporotrichosis
cytomegalovirus chorioretinitis
cytomegalovirus colitis
cytomegalovirus duodenitis
cytomegalovirus enteritis
cytomegalovirus enterocolitis
cytomegalovirus gastritis
cytomegalovirus gastroenteritis
cytomegalovirus gastrointestinal infection
cytomegalovirus hepatitis
cytomegalovirus infection
cytomegalovirus mucocutaneous ulcer
cytomegalovirus myelomeningoradiculitis
cytomegalovirus myocarditis
cytomegalovirus oesophagitis
cytomegalovirus pancreatitis
cytomegalovirus pericarditis
cytomegalovirus syndrome
cytomegalovirus urinary tract infection

cytomegalovirus viraemia
candida sepsis
disseminated cryptococcosis
disseminated cytomegaloviral infection
eczema herpeticum
encephalitis cytomegalovirus
encephalitis fungal
endocarditis histoplasma
enterocolitis fungal
epididymitis blastomyces
eye infection toxoplasmal

Virale Infektionen

Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Virale Infektionen (PT-Aggregation) sind folgende PT aggregiert:

Aggregierte PT: Virale Infektionen
adenovirus infection
covid-19
conjunctivitis viral
encephalitis viral
gastroenteritis norovirus
gastroenteritis viral
hepatitis b reactivation
hepatitis e
herpes simplex
herpes virus infection
herpes zoster
influenza
influenza a virus test positive
lower respiratory tract infection viral
metapneumovirus infection
oral herpes
parainfluenzae virus infection
pneumonia respiratory syncytial viral
respiratory syncytial virus infection
respiratory tract infection viral
varicella zoster virus infection
viral infection
viral pharyngitis
viral rhinitis
viral upper respiratory tract infection
adenovirus infection
covid-19
conjunctivitis viral
encephalitis viral
gastroenteritis norovirus
gastroenteritis viral
hepatitis b reactivation
hepatitis e

herpes simplex
herpes virus infection
herpes zoster
influenza
influenza a virus test positive
lower respiratory tract infection viral

Anhang 4-J: Teilanwendungsgebiet B.2 – Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionsterm)

In diesem Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Angaben zu der Analyse-Population, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Hauptanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben.

Die Subgruppenanalysen werden für die ITT 3L+ Population der Studie APOLLO für die Mortalität, Morbidität und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität für den 1. Datenschnitt (21.07.2020) und für die Verträglichkeit für die Safety 3L+ Population des 2. Datenschnittes (15.11.2020) präsentiert.

Mortalität – Gesamtüberleben

Anhang 4-J Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)						
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	41/135 (30,4%)	NA [22,54; NA]	46/135 (34,1%)	NA [18,04; NA]	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4328	0,4319
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3741						
<65 Jahre	19/56 (33,9%)	22,54 [22,54; NA]	16/47 (34,0%)	NA [14,29; NA]	1,03 [0,53; 2,00] p=0,9364	0,9364
>=65 Jahre	22/79 (27,8%)	NA [18,79; NA]	30/88 (34,1%)	NA [18,04; NA]	0,68 [0,39; 1,18] p=0,1728	0,1702
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4767						
männlich	25/70 (35,7%)	NA [18,33; NA]	26/72 (36,1%)	NA [18,04; NA]	0,93 [0,54; 1,61] p=0,7899	0,7898
weiblich	16/65 (24,6%)	NA [NA; NA]	20/63 (31,7%)	NA [15,47; NA]	0,67 [0,35; 1,29] p=0,2331	0,2299

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1066						
weiß	40/119 (33,6%)	NA [18,79; NA]	41/120 (34,2%)	NA [18,04; NA]	0,90 [0,58; 1,39] p=0,6400	0,6402
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/15 (33,3%)	NA [6,96; NA]	0,17 [0,02; 1,49] p=0,1108	0,0712
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3712						
I	11/59 (18,6%)	NA [22,54; NA]	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,27; 1,31] p=0,1975	0,1928
II	15/45 (33,3%)	NA [16,39; NA]	16/47 (34,0%)	NA [13,67; NA]	0,75 [0,37; 1,52] p=0,4271	0,4256
III	15/31 (48,4%)	12,09 [4,67; NA]	15/30 (50,0%)	15,47 [7,92; NA]	1,29 [0,63; 2,66] p=0,4835	0,4821
Gesamtüberleben, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1328						
I	3/24 (12,5%)	NA [18,79; NA]	3/20 (15,0%)	NA [16,30; NA]	0,67 [0,14; 3,35] p=0,6276	0,6254
II	20/65 (30,8%)	NA [18,33; NA]	31/80 (38,8%)	NA [14,06; NA]	0,65 [0,37; 1,14] p=0,1347	0,1317

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
III	10/18 (55,6%)	4,67 [2,17; NA]	7/12 (58,3%)	15,47 [2,92; 20,27]	2,20 [0,72; 6,66] p=0,1639	0,1530
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0561						
2-3	37/114 (32,5%)	NA [18,79; NA]	35/113 (31,0%)	NA [20,27; NA]	0,98 [0,61; 1,55] p=0,9201	0,9201
>=4	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	11/22 (50,0%)	16,30 [9,49; NA]	0,30 [0,10; 0,95] p=0,0411	0,0305
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0199						
IgG	22/69 (31,9%)	NA [18,79; NA]	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,59; 2,06] p=0,7487	0,7477
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [17,05; NA]	18/27 (66,7%)	12,55 [9,92; 15,47]	0,29 [0,13; 0,69] p=0,0047	0,0027
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,8638						
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	18,33 [11,07; NA]	14/30 (46,7%)	15,47 [9,33; NA]	0,77 [0,36; 1,61] p=0,4812	0,4795
Standardrisiko	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,33; 1,45] p=0,3331	0,3303

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4104						
normal	37/121 (30,6%)	NA [22,54; NA]	34/112 (30,4%)	NA [19,61; NA]	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6996	0,7004
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	18,33 [9,92; NA]	12/23 (52,2%)	15,44 [8,41; NA]	0,59 [0,19; 1,86] p=0,3696	0,3639
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4810						
ECOG-PS 0	22/80 (27,5%)	NA [22,54; NA]	16/66 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,53; 1,94] p=0,9641	0,9641
ECOG-PS >=1	19/55 (34,5%)	NA [16,00; NA]	30/69 (43,5%)	19,61 [13,67; NA]	0,75 [0,42; 1,34] p=0,3342	0,3324
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8517						
=<60 ml/min	11/38 (28,9%)	NA [17,05; NA]	14/44 (31,8%)	NA [14,49; NA]	0,88 [0,40; 1,94] p=0,7490	0,7487
>60 ml/min	30/97 (30,9%)	NA [22,54; NA]	32/91 (35,2%)	NA [18,04; NA]	0,79 [0,48; 1,30] p=0,3462	0,3450
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9413						
<65 kg	10/42 (23,8%)	NA [17,18; NA]	9/28 (32,1%)	NA [12,55; NA]	0,73 [0,30; 1,80] p=0,4992	0,4975

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
65 bis <85 kg	18/60 (30,0%)	NA [18,79; NA]	26/78 (33,3%)	NA [16,30; NA]	0,80 [0,44; 1,46] p=0,4617	0,4607
>=85 kg	13/33 (39,4%)	22,54 [13,93; NA]	11/29 (37,9%)	20,27 [14,29; NA]	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6177	0,6167
Gesamtüberleben, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9750						
ja	35/104 (33,7%)	NA [18,33; NA]	39/104 (37,5%)	NA [14,36; NA]	0,80 [0,51; 1,27] p=0,3445	0,3443
nein	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	7/31 (22,6%)	NA [20,27; NA]	0,81 [0,27; 2,42] p=0,7121	0,7114

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Anhang 4-J Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)						
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	75/135 (55,6%)	12,42 [8,15; 19,32]	94/135 (69,6%)	6,54 [4,89; 8,87]	0,61 [0,45; 0,83] p=0,0019	0,0017
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7020						
<65 Jahre	32/56 (57,1%)	8,35 [4,43; 21,03]	32/47 (68,1%)	4,73 [3,02; 8,54]	0,68 [0,41; 1,11] p=0,1222	0,1191
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	13,11 [8,21; NA]	62/88 (70,5%)	7,03 [5,95; 10,12]	0,56 [0,38; 0,82] p=0,0034	0,0030
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2099						
männlich	42/70 (60,0%)	9,89 [6,54; 19,32]	47/72 (65,3%)	7,03 [4,73; 10,19]	0,73 [0,48; 1,11] p=0,1465	0,1444
weiblich	33/65 (50,8%)	15,18 [7,56; NA]	47/63 (74,6%)	6,47 [4,37; 8,87]	0,49 [0,32; 0,77] p=0,0021	0,0017
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2549						
weiß	66/119 (55,5%)	12,09 [7,46; 21,03]	82/120 (68,3%)	6,93 [4,89; 9,30]	0,65 [0,47; 0,90] p=0,0092	0,0085

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	16,21 [4,93; NA]	12/15 (80,0%)	5,03 [2,60; 6,54]	0,36 [0,15; 0,87] p=0,0232	0,0184
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6199						
I	25/59 (42,4%)	NA [10,25; NA]	34/58 (58,6%)	9,53 [6,34; 16,99]	0,60 [0,36; 1,00] p=0,0507	0,0478
II	29/45 (64,4%)	11,81 [6,54; 15,18]	35/47 (74,5%)	4,73 [2,76; 7,75]	0,52 [0,32; 0,86] p=0,0102	0,0088
III	21/31 (67,7%)	4,93 [2,83; 12,09]	25/30 (83,3%)	5,03 [2,92; 7,42]	0,80 [0,45; 1,43] p=0,4553	0,4532
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0867						
I	11/24 (45,8%)	NA [7,82; NA]	13/20 (65,0%)	9,53 [4,67; 20,11]	0,59 [0,26; 1,32] p=0,1990	0,1939
II	39/65 (60,0%)	12,26 [7,39; 21,03]	59/80 (73,8%)	6,34 [3,94; 7,75]	0,56 [0,38; 0,85] p=0,0058	0,0051
III	15/18 (83,3%)	2,83 [1,05; 4,93]	10/12 (83,3%)	3,38 [1,91; 4,89]	1,64 [0,69; 3,89] p=0,2659	0,2582

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2514						
2-3	65/114 (57,0%)	10,74 [7,46; 16,20]	79/113 (69,9%)	6,54 [4,73; 9,53]	0,66 [0,48; 0,92] p=0,0138	0,0130
>=4	10/21 (47,6%)	19,32 [6,70; NA]	15/22 (68,2%)	6,57 [2,86; 10,15]	0,40 [0,17; 0,90] p=0,0275	0,0228
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3505						
IgG	40/69 (58,0%)	10,68 [7,56; NA]	47/69 (68,1%)	7,03 [4,67; 10,15]	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0548	0,0527
nicht-IgG	16/29 (55,2%)	15,01 [6,54; NA]	21/27 (77,8%)	6,34 [3,48; 9,63]	0,38 [0,19; 0,76] p=0,0060	0,0045
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5175						
Hochrisiko	25/36 (69,4%)	6,50 [4,43; 8,15]	24/30 (80,0%)	3,81 [2,76; 7,75]	0,73 [0,41; 1,27] p=0,2631	0,2572
Standardrisiko	29/58 (50,0%)	16,20 [9,89; NA]	42/63 (66,7%)	7,42 [5,78; 12,55]	0,57 [0,35; 0,92] p=0,0219	0,0202
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0171						
normal	61/121 (50,4%)	15,18 [9,89; NA]	77/112 (68,8%)	6,54 [4,73; 8,87]	0,55 [0,40; 0,78] p=0,0006	0,0005

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	14/14 (100,0%)	4,76 [2,83; 9,23]	17/23 (73,9%)	8,35 [2,83; 11,50]	1,63 [0,78; 3,39] p=0,1951	0,1884
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6621						
ECOG-PS 0	42/80 (52,5%)	15,01 [7,46; NA]	45/66 (68,2%)	6,54 [4,40; 8,54]	0,60 [0,39; 0,91] p=0,0165	0,0152
ECOG-PS >=1	33/55 (60,0%)	12,09 [6,54; 15,18]	49/69 (71,0%)	6,54 [4,70; 10,12]	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0720	0,0697
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9764						
=<60 ml/min	22/38 (57,9%)	12,09 [4,93; 16,20]	33/44 (75,0%)	5,95 [3,38; 7,42]	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0797	0,0765
>60 ml/min	53/97 (54,6%)	12,65 [7,69; NA]	61/91 (67,0%)	7,23 [5,03; 10,12]	0,62 [0,43; 0,90] p=0,0111	0,0102
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4883						
<65 kg	24/42 (57,1%)	12,09 [4,43; NA]	19/28 (67,9%)	6,69 [4,67; 12,55]	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5510	0,5500
65 bis <85 kg	32/60 (53,3%)	15,18 [9,89; NA]	55/78 (70,5%)	6,54 [4,67; 9,63]	0,50 [0,33; 0,78] p=0,0022	0,0018

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
>=85 kg	19/33 (57,6%)	8,21 [5,58; NA]	20/29 (69,0%)	6,50 [3,02; 13,93]	0,65 [0,34; 1,21] p=0,1734	0,1698
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2011						
ja	67/104 (64,4%)	8,35 [6,04; 13,11]	77/104 (74,0%)	6,14 [3,98; 7,75]	0,66 [0,47; 0,91] p=0,0123	0,0115
nein	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	17/31 (54,8%)	10,64 [5,78; NA]	0,36 [0,15; 0,83] p=0,0169	0,0126

Morbidität – Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

Anhang 4-J Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur symptombegleiteten Progression* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)						
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	68/135 (50,4%)	16,70 [12,30; NA]	87/135 (64,4%)	9,26 [6,44; 13,60]	0,63 [0,46; 0,87] p=0,0049	0,0046

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,711						
<65 Jahre	28/56 (50,0%)	19,30 [6,31; NA]	30/47 (63,8%)	7,72 [4,34; 20,1]	0,70 [0,42; 1,17] p=0,1740	0,1720
>=65 Jahre	40/79 (50,6%)	16,20 [12,10; NA]	57/88 (64,8%)	9,49 [6,47; 13,90]	0,59 [0,39; 0,88] p=0,0107	0,0098
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,413						
männlich	37/70 (52,9%)	15,00 [9,89; NA]	45/72 (62,5%)	10,10 [6,11; 19,10]	0,72 [0,46; 1,11] p=0,1360	0,1340
weiblich	31/65 (47,7%)	17,10 [12,60; NA]	42/63 (66,7%)	7,39 [5,49; 13,60]	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0117	0,0105
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,338						
weiß	59/119 (49,6%)	16,70 [11,30; NA]	75/120 (62,5%)	10,10 [7,00; 13,90]	0,66 [0,47; 0,93] p=0,0187	0,0179
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	16,20 [7,52; NA]	12/15 (80,0%)	5,91 [3,35; NA]	0,42 [0,17; 1,01] p= 0,0518	0,0454
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,399						
I	21/59 (35,6%)	NA [19,30; NA]	32/58 (55.2%)	14,30 [9,49; NA]	0,52 [0,30; 0,91] p=0,0215	0,0194

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
II	26/45 (57,8%)	13,60 [7,66; NA]	31/47 (66,0%)	6,80 [3,94; 19,10]	0,59 [0,35; 1,00] p=0,0491	0,0467
III	21/31 (67,7%)	4,90 [3,19; 12,90]	24/30 (80,0%)	5,91 [3,35; 11,5]	0,89 [0,50; 1,60] p=0,7030	0,7030
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,723						
2-3	58/114 (50,9%)	16,20 [10,60; NA]	74/113 (65,5%)	9,49 [6,44; 13,90]	0,65 [0,46; 0,92] p= 0,0151	0,0144
>=4	10/21 (47,6%)	19,30 [12,60; NA]	13/22 (59,1%)	7,20 [3,94; NA]	0,56 [0,24; 1,30] p= 0,1770	0,1710

Morbidität – Ansprechen

Anhang 4-J Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Ansprechrate*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
1. Datenschnitt (21.07.2020)					
ORR (>=PR), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	89/135 (65,9%)	60/135 (44,4%)	2,44 [1,48; 4,03] p=0,0005	1,47 [1,18; 1,84] p=0,0006	21,10% [9,60%; 32,50%] p=0,0003
ORR (>=PR), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1150					
<65 Jahre	30/56 (53,6%)	20/47 (42,6%)	1,56 [0,71; 3,40] p=0,2674	1,26 [0,83; 1,90] p=0,2734	11,00% [-8,20%; 30,30%] p=0,2618
>=65 Jahre	59/79 (74,7%)	40/88 (45,5%)	3,54 [1,83; 6,84] p=0,0001	1,64 [1,26; 2,14] p=0,0002	29,20% [15,10%; 43,40%] p<0,0001
ORR (>=PR), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4597					
männlich	47/70 (67,1%)	36/72 (50,0%)	2,04 [1,03; 4,03] p=0,0389	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0413	17,10% [1,20%; 33,10%] p=0,0352
weiblich	42/65 (64,6%)	24/63 (38,1%)	2,97 [1,45; 6,09] p=0,0028	1,70 [1,18; 2,44] p=0,0043	26,50% [9,80%; 43,20%] p=0,0019

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
ORR (>=PR), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3909					
weiß	77/119 (64,7%)	54/120 (45,0%)	2,24 [1,33; 3,77] p=0,0023	1,44 [1,13; 1,82] p=0,0028	19,70% [7,30%; 32,10%] p=0,0018
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	6/15 (40,0%)	4,50 [0,97; 20,83] p=0,0522	1,88 [0,95; 3,71] p=0,0705	35,00% [2,40%; 67,60%] p=0,0355
ORR (>=PR), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3019					
I	44/59 (74,6%)	29/58 (50,0%)	2,93 [1,34; 6,40] p=0,0063	1,49 [1,11; 2,01] p=0,0084	24,60% [7,60%; 41,60%] p=0,0046
II	30/45 (66,7%)	18/47 (38,3%)	3,22 [1,37; 7,57] p=0,0068	1,74 [1,15; 2,64] p=0,0093	28,40% [8,80%; 47,90%] p=0,0045
III	15/31 (48,4%)	13/30 (43,3%)	1,23 [0,45; 3,36] p=0,6945	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6929	5,10% [-19,90%; 30,00%] p=0,6917
ORR (>=PR), Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3753					
I	17/24 (70,8%)	8/20 (40,0%)	3,64 [1,04; 12,78] p=0,0421	1,77 [0,98; 3,21] p=0,0598	30,80% [2,70%; 59,00%] p=0,0317
II	45/65 (69,2%)	34/80 (42,5%)	3,04 [1,53; 6,06] p=0,0014	1,63 [1,20; 2,20] p=0,0015	26,70% [11,10%; 42,30%] p=0,0008

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
III	4/18 (22,2%)	3/12 (25,0%)	0,86 [0,15; 4,76] p=0,8624	0,89 [0,24; 3,28] p=0,8598	-2,80% [-33,90%; 28,40%] p=0,8612
ORR (>=PR), Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1852					
2-3	71/114 (62,3%)	49/113 (43,4%)	2,16 [1,27; 3,67] p=0,0044	1,44 [1,11; 1,85] p=0,0053	18,90% [6,20%; 31,70%] p=0,0036
>=4	18/21 (85,7%)	11/22 (50,0%)	6,00 [1,36; 26,38] p=0,0135	1,71 [1,09; 2,70] p=0,0197	35,70% [10,00%; 61,40%] p=0,0065
ORR (>=PR), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2729					
IgG	46/69 (66,7%)	33/69 (47,8%)	2,18 [1,10; 4,34] p=0,0258	1,39 [1,03; 1,88] p=0,0287	18,80% [2,60%; 35,00%] p=0,0227
nicht-IgG	22/29 (75,9%)	11/27 (40,7%)	4,57 [1,45; 14,38] p=0,0082	1,86 [1,13; 3,07] p=0,0146	35,10% [10,90%; 59,30%] p=0,0045
ORR (>=PR), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7090					
Hochrisiko	19/36 (52,8%)	11/30 (36,7%)	1,93 [0,72; 5,19] p=0,1940	1,44 [0,82; 2,53] p=0,2046	16,10% [-7,60%; 39,80%] p=0,1834
Standardrisiko	40/58 (69,0%)	30/63 (47,6%)	2,44 [1,16; 5,14] p=0,0180	1,45 [1,06; 1,98] p=0,0197	21,30% [4,20%; 38,50%] p=0,0147

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
ORR (>=PR), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3437					
normal	82/121 (67,8%)	50/112 (44,6%)	2,61 [1,53; 4,44] p=0,0004	1,52 [1,19; 1,93] p=0,0007	23,10% [10,70%; 35,50%] p=0,0003
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	10/23 (43,5%)	1,30 [0,34; 4,93] p=0,7033	1,15 [0,57; 2,32] p=0,6960	6,50% [-26,60%; 39,60%] p=0,6995
ORR (>=PR), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6761					
ECOG-PS 0	54/80 (67,5%)	29/66 (43,9%)	2,65 [1,35; 5,20] p=0,0044	1,54 [1,12; 2,10] p=0,0070	23,60% [7,80%; 39,30%] p=0,0034
ECOG-PS >=1	35/55 (63,6%)	31/69 (44,9%)	2,15 [1,04; 4,43] p=0,0388	1,42 [1,02; 1,97] p=0,0380	18,70% [1,40%; 36,00%] p=0,0341
ORR (>=PR), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4166					
=<60 ml/min	22/38 (57,9%)	13/44 (29,5%)	3,28 [1,31; 8,17] p=0,0101	1,96 [1,15; 3,33] p=0,0130	28,30% [7,70%; 49,00%] p=0,0072
>60 ml/min	67/97 (69,1%)	47/91 (51,6%)	2,09 [1,15; 3,79] p=0,0148	1,34 [1,05; 1,70] p=0,0173	17,40% [3,60%; 31,20%] p=0,0132

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
ORR (>=PR), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3463					
<65 kg	23/42 (54,8%)	13/28 (46,4%)	1,40 [0,54; 3,65] p=0,4974	1,18 [0,73; 1,91] p=0,5034	8,30% [-15,50%; 32,20%] p=0,4931
65 bis <85 kg	44/60 (73,3%)	35/78 (44,9%)	3,38 [1,64; 6,98] p=0,0008	1,63 [1,22; 2,18] p=0,0009	28,50% [12,70%; 44,20%] p=0,0004
>=85 kg	22/33 (66,7%)	12/29 (41,4%)	2,83 [1,01; 7,97] p=0,0477	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0594	25,30% [1,20%; 49,40%] p=0,0396
ORR (>=PR), Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,7438					
ja	63/104 (60,6%)	38/104 (36,5%)	2,67 [1,52; 4,67] p=0,0005	1,66 [1,23; 2,23] p=0,0008	24,00% [10,90%; 37,20%] p=0,0004
nein	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)	2,13 [0,62; 7,29] p=0,2281	1,18 [0,90; 1,55] p=0,2304	12,90% [-7,70%; 33,50%] p=0,2188
>=VGPR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	67/135 (49,6%)	27/135 (20,0%)	3,92 [2,28; 6,72] p<0,0001	2,48 [1,70; 3,63] p<0,0001	29,90% [19,00%; 40,80%] p<0,0001

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
>=VGPR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3055					
<65 Jahre	24/56 (42,9%)	10/47 (21,3%)	2,77 [1,16; 6,67] p=0,0210	2,01 [1,07; 3,77] p=0,0287	21,60% [4,10%; 39,00%] p=0,0154
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	17/88 (19,3%)	4,99 [2,50; 9,95] p<0,0001	2,82 [1,76; 4,52] p<0,0001	35,10% [21,40%; 48,80%] p<0,0001
>=VGPR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4836					
männlich	34/70 (48,6%)	16/72 (22,2%)	3,31 [1,60; 6,84] p=0,0011	2,19 [1,33; 3,58] p=0,0020	26,30% [11,20%; 41,50%] p=0,0006
weiblich	33/65 (50,8%)	11/63 (17,5%)	4,88 [2,16; 10,98] p<0,0001	2,91 [1,61; 5,23] p=0,0004	33,30% [18,00%; 48,70%] p<0,0001
>=VGPR, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0601					
weiß	57/119 (47,9%)	26/120 (21,7%)	3,32 [1,89; 5,84] p<0,0001	2,21 [1,50; 3,26] p<0,0001	26,20% [14,60%; 37,80%] p<0,0001
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	1/15 (6,7%)	23,33 [2,42; 225,22] p=0,0014	9,38 [1,36; 64,67] p=0,0231	55,80% [29,00%; 82,70%] p<0,0001

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
>=VGPR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0134					
I	34/59 (57,6%)	14/58 (24,1%)	4,27 [1,94; 9,44] p=0,0002	2,39 [1,44; 3,96] p=0,0007	33,50% [16,70%; 50,20%] p<0,0001
II	23/45 (51,1%)	4/47 (8,5%)	11,24 [3,46; 36,56] p<0,0001	6,01 [2,25; 16,00] p=0,0003	42,60% [26,00%; 59,20%] p<0,0001
III	10/31 (32,3%)	9/30 (30,0%)	1,11 [0,38; 3,29] p=0,8502	1,07 [0,51; 2,27] p=0,8491	2,30% [-21,00%; 25,50%] p=0,8489
>=VGPR, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0102					
I	13/24 (54,2%)	5/20 (25,0%)	3,54 [0,97; 12,90] p=0,0528	2,17 [0,93; 5,04] p=0,0724	29,20% [1,60%; 56,70%] p=0,0378
II	34/65 (52,3%)	12/80 (15,0%)	6,21 [2,84; 13,60] p<0,0001	3,49 [1,97; 6,17] p<0,0001	37,30% [22,90%; 51,80%] p<0,0001
III	0/18 (0,0%)	2/12 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-37,80%; 4,40%] p=0,1213
>=VGPR, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0824					
2-3	53/114 (46,5%)	24/113 (21,2%)	3,22 [1,80; 5,77] p<0,0001	2,19 [1,46; 3,29] p=0,0002	25,30% [13,40%; 37,10%] p<0,0001

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
>=4	14/21 (66,7%)	3/22 (13,6%)	12,67 [2,77; 57,83] p=0,0004	4,89 [1,64; 14,60] p=0,0045	53,00% [28,30%; 77,80%] p<0,0001
>=VGPR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7578					
IgG	30/69 (43,5%)	8/69 (11,6%)	5,87 [2,44; 14,10] p<0,0001	3,75 [1,85; 7,59] p=0,0002	31,90% [18,00%; 45,80%] p<0,0001
nicht-IgG	18/29 (62,1%)	7/27 (25,9%)	4,67 [1,49; 14,64] p=0,0071	2,39 [1,19; 4,81] p=0,0143	36,10% [12,00%; 60,30%] p=0,0034
>=VGPR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5409					
Hochrisiko	10/36 (27,8%)	4/30 (13,3%)	2,50 [0,69; 9,00] p=0,1561	2,08 [0,73; 5,97] p=0,1721	14,40% [-4,60%; 33,50%] p=0,1368
Standardrisiko	31/58 (53,4%)	14/63 (22,2%)	4,02 [1,83; 8,83] p=0,0004	2,40 [1,43; 4,05] p=0,0010	31,20% [14,80%; 47,70%] p=0,0002
>=VGPR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0102					
normal	64/121 (52,9%)	20/112 (17,9%)	5,17 [2,83; 9,42] p<0,0001	2,96 [1,92; 4,56] p<0,0001	35,00% [23,70%; 46,40%] p<0,0001
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	7/23 (30,4%)	0,62 [0,13; 2,95] p=0,5551	0,70 [0,22; 2,29] p=0,5594	-9,00% [-37,60%; 19,60%] p=0,5365

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
>=VGPR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7237					
ECOG-PS 0	41/80 (51,2%)	13/66 (19,7%)	4,29 [2,03; 9,06] p<0,0001	2,60 [1,53; 4,43] p=0,0004	31,60% [17,00%; 46,10%] p<0,0001
ECOG-PS >=1	26/55 (47,3%)	14/69 (20,3%)	3,52 [1,60; 7,76] p=0,0015	2,33 [1,35; 4,02] p=0,0023	27,00% [10,70%; 43,20%] p=0,0011
>=VGPR, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7781					
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	5/44 (11,4%)	4,55 [1,45; 14,24] p=0,0067	3,24 [1,29; 8,17] p=0,0126	25,50% [7,50%; 43,50%] p=0,0055
>60 ml/min	53/97 (54,6%)	22/91 (24,2%)	3,78 [2,02; 7,05] p<0,0001	2,26 [1,50; 3,39] p<0,0001	30,50% [17,20%; 43,70%] p<0,0001
>=VGPR, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7501					
<65 kg	18/42 (42,9%)	5/28 (17,9%)	3,45 [1,10; 10,83] p=0,0303	2,40 [1,01; 5,72] p=0,0480	25,00% [4,40%; 45,60%] p=0,0175
65 bis <85 kg	34/60 (56,7%)	16/78 (20,5%)	5,07 [2,39; 10,73] p<0,0001	2,76 [1,69; 4,51] p<0,0001	36,20% [20,70%; 51,60%] p<0,0001
>=85 kg	15/33 (45,5%)	6/29 (20,7%)	3,19 [1,03; 9,89] p=0,0414	2,20 [0,98; 4,91] p=0,0552	24,80% [2,30%; 47,30%] p=0,0309

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
>=VGPR, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,5818					
ja	42/104 (40,4%)	11/104 (10,6%)	5,73 [2,74; 11,97] p<0,0001	3,82 [2,08; 7,00] p<0,0001	29,80% [18,70%; 40,90%] p<0,0001
nein	25/31 (80,6%)	16/31 (51,6%)	3,91 [1,25; 12,16] p=0,0166	1,56 [1,07; 2,29] p=0,0220	29,00% [6,60%; 51,50%] p=0,0112
>=CR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	32/135 (23,7%)	6/135 (4,4%)	7,05 [2,81; 17,65] p<0,0001	5,42 [2,35; 12,48] p<0,0001	19,60% [11,60%; 27,60%] p<0,0001
>=CR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4519					
<65 Jahre	13/56 (23,2%)	3/47 (6,4%)	4,43 [1,18; 16,66] p=0,0194	3,64 [1,10; 12,00] p=0,0341	16,80% [3,80%; 29,90%] p=0,0117
>=65 Jahre	19/79 (24,1%)	3/88 (3,4%)	8,97 [2,54; 31,68] p<0,0001	7,05 [2,17; 22,94] p=0,0012	20,60% [10,50%; 30,80%] p<0,0001
>=CR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6896					
männlich	18/70 (25,7%)	3/72 (4,2%)	7,96 [2,23; 28,47] p=0,0003	6,17 [1,90; 20,03] p=0,0024	21,50% [10,30%; 32,80%] p=0,0002

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
weiblich	14/65 (21,5%)	3/63 (4,8%)	5,49 [1,49; 20,18] p=0,0054	4,52 [1,36; 14,98] p=0,0135	16,80% [5,50%; 28,10%] p=0,0036
>=CR, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9632					
weiß	27/119 (22,7%)	5/120 (4,2%)	6,75 [2,50; 18,22] p<0,0001	5,45 [2,17; 13,66] p=0,0003	18,50% [10,20%; 26,90%] p<0,0001
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	1/15 (6,7%)	6,36 [0,65; 62,69] p=0,0885	4,69 [0,62; 35,63] p=0,1354	24,60% [-1,40%; 50,60%] p=0,0637
>=CR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4869					
I	17/59 (28,8%)	3/58 (5,2%)	7,42 [2,04; 27,00] p=0,0007	5,57 [1,72; 18,00] p=0,0041	23,60% [10,80%; 36,50%] p=0,0003
II	10/45 (22,2%)	1/47 (2,1%)	13,14 [1,61; 107,55] p=0,0031	10,44 [1,39; 78,31] p=0,0225	20,10% [7,30%; 32,90%] p=0,0021
III	5/31 (16,1%)	2/30 (6,7%)	2,69 [0,48; 15,10] p=0,2503	2,42 [0,51; 11,53] p=0,2673	9,50% [-6,30%; 25,20%] p=0,2383
>=CR, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0922					
I	9/24 (37,5%)	2/20 (10,0%)	5,40 [1,01; 28,93] p=0,0381	3,75 [0,91; 15,40] p=0,0667	27,50% [4,10%; 50,90%] p=0,0213

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
II	15/65 (23,1%)	3/80 (3,8%)	7,70 [2,12; 27,96] p=0,0005	6,15 [1,86; 20,34] p=0,0029	19,30% [8,30%; 30,40%] p=0,0006
III	0/18 (0,0%)	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-24,00%; 7,30%] p=0,2963
>=CR, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4237					
2-3	30/114 (26,3%)	6/113 (5,3%)	6,37 [2,53; 16,01] p<0,0001	4,96 [2,15; 11,45] p=0,0002	21,00% [11,90%; 30,10%] p<0,0001
>=4	2/21 (9,5%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [-3,00%; 22,10%] p=0,1371
>=CR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5034					
IgG	14/69 (20,3%)	2/69 (2,9%)	8,53 [1,86; 39,14] p=0,0015	7,00 [1,65; 29,65] p=0,0082	17,40% [7,10%; 27,70%] p=0,0009
nicht-IgG	10/29 (34,5%)	3/27 (11,1%)	4,21 [1,01; 17,48] p=0,0402	3,10 [0,95; 10,09] p=0,0597	23,40% [2,40%; 44,30%] p=0,0289
>=CR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1776					
Hochrisiko	4/36 (11,1%)	2/30 (6,7%)	1,75 [0,30; 10,29] p=0,5348	1,67 [0,33; 8,48] p=0,5382	4,40% [-9,20%; 18,00%] p=0,5220

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
Standardrisiko	17/58 (29,3%)	3/63 (4,8%)	8,29 [2,28; 30,13] p=0,0003	6,16 [1,90; 19,92] p=0,0024	24,50% [11,70%; 37,40%] p=0,0002
>=CR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0370					
normal	30/121 (24,8%)	3/112 (2,7%)	11,98 [3,54; 40,53] p<0,0001	9,26 [2,91; 29,49] p=0,0002	22,10% [13,90%; 30,40%] p<0,0001
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	3/23 (13,0%)	1,11 [0,16; 7,63] p=0,9158	1,09 [0,21; 5,77] p=0,9145	1,20% [-21,70%; 24,20%] p=0,9154
>=CR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8882					
ECOG-PS 0	20/80 (25,0%)	3/66 (4,5%)	7,00 [1,98; 24,78] p=0,0008	5,50 [1,71; 17,70] p=0,0043	20,50% [9,70%; 31,20%] p=0,0002
ECOG-PS >=1	12/55 (21,8%)	3/69 (4,3%)	6,14 [1,64; 23,03] p=0,0032	5,02 [1,49; 16,91] p=0,0092	17,50% [5,50%; 29,40%] p=0,0041
>=CR, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6779					
=<60 ml/min	7/38 (18,4%)	1/44 (2,3%)	9,71 [1,14; 82,99] p=0,0146	8,11 [1,04; 62,95] p=0,0454	16,10% [3,10%; 29,20%] p=0,0156
>60 ml/min	25/97 (25,8%)	5/91 (5,5%)	5,97 [2,17; 16,40] p=0,0002	4,69 [1,88; 11,73] p=0,0009	20,30% [10,40%; 30,20%] p<0,0001

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	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]
>=CR, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8932					
<65 kg	6/42 (14,3%)	1/28 (3,6%)	4,50 [0,51; 39,61] p=0,1461	4,00 [0,51; 31,46] p=0,1877	10,70% [-1,90%; 23,30%] p=0,0961
65 bis <85 kg	18/60 (30,0%)	4/78 (5,1%)	7,93 [2,52; 24,98] p<0,0001	5,85 [2,09; 16,38] p=0,0008	24,90% [12,30%; 37,50%] p=0,0001
>=85 kg	8/33 (24,2%)	1/29 (3,4%)	8,96 [1,05; 76,74] p=0,0214	7,03 [0,93; 52,90] p=0,0582	20,80% [4,70%; 36,90%] p=0,0112
>=CR, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2822					
ja	20/104 (19,2%)	2/104 (1,9%)	12,14 [2,76; 53,45] p<0,0001	10,00 [2,40; 41,70] p=0,0016	17,30% [9,30%; 25,30%] p<0,0001
nein	12/31 (38,7%)	4/31 (12,9%)	4,26 [1,19; 15,25] p=0,0213	3,00 [1,09; 8,29] p=0,0341	25,80% [5,00%; 46,60%] p=0,0151

Anhang 4-J Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT und Population mit bewertbarem Ansprechen)* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	**D-Pd**		**Pd**		**D-Pd vs. Pd**
	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]**
1. Datenschnitt (21.07.2020)					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	89/135 (65,9%)	1,25 [1,05; 1,91]	60/135 (44,4%)	4,24 [2,30; 11,99]	1,94 [1,38; 2,72] p=0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3175					
<65 Jahre	30/56 (53,6%)	2,83 [1,08; 8,54]	20/47 (42,6%)	4,24 [1,91; 17,35]	1,54 [0,87; 2,74] p=0,1412
>=65 Jahre	59/79 (74,7%)	1,18 [1,05; 1,87]	40/88 (45,5%)	3,15 [2,07; NA]	2,12 [1,41; 3,18] p=0,0003
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6000					
männlich	47/70 (67,1%)	1,18 [1,05; 1,91]	36/72 (50,0%)	4,24 [2,00; 8,71]	1,72 [1,11; 2,66] p=0,0145
weiblich	42/65 (64,6%)	1,61 [1,05; 3,75]	24/63 (38,1%)	NA [2,14; NA]	1,96 [1,18; 3,24] p=0,0092
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8104					
weiß	77/119 (64,7%)	1,35 [1,08; 2,17]	54/120 (45,0%)	4,24 [2,14; 11,99]	1,81 [1,27; 2,56] p=0,0009

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	1,02 [0,99; 1,91]	6/15 (40,0%)	2,79 [0,99; NA]	1,79 [0,66; 4,86] p=0,2513
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8261					
I	44/59 (74,6%)	1,23 [1,05; 2,04]	29/58 (50,0%)	4,24 [2,00; 17,35]	1,92 [1,19; 3,10] p=0,0075
II	30/45 (66,7%)	1,48 [1,02; 2,86]	18/47 (38,3%)	4,73 [2,86; NA]	2,04 [1,13; 3,67] p=0,0180
III	15/31 (48,4%)	2,79 [0,99; NA]	13/30 (43,3%)	3,15 [1,97; NA]	1,48 [0,70; 3,11] p=0,3081
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7510					
I	17/24 (70,8%)	2,35 [1,05; 8,54]	8/20 (40,0%)	17,35 [1,02; 17,35]	2,13 [0,88; 5,16] p=0,0948
II	45/65 (69,2%)	1,25 [1,02; 2,07]	34/80 (42,5%)	4,24 [2,07; 11,99]	1,97 [1,26; 3,09] p=0,0031
III	4/18 (22,2%)	NA [0,99; NA]	3/12 (25,0%)	NA [1,91; NA]	0,84 [0,17; 4,19] p=0,8313

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3391					
2-3	71/114 (62,3%)	1,61 [1,05; 2,79]	49/113 (43,4%)	4,24 [2,14; 17,35]	1,68 [1,17; 2,42] p=0,0055
>=4	18/21 (85,7%)	1,15 [0,99; 1,87]	11/22 (50,0%)	4,63 [2,07; 5,58]	4,21 [1,79; 9,90] p=0,0010
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3533					
IgG	46/69 (66,7%)	1,28 [1,05; 2,79]	33/69 (47,8%)	3,15 [2,00; 11,99]	1,66 [1,05; 2,61] p=0,0290
nicht-IgG	22/29 (75,9%)	1,18 [1,02; 1,87]	11/27 (40,7%)	3,15 [1,91; NA]	2,55 [1,22; 5,33] p=0,0129
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9457					
Hochrisiko	19/36 (52,8%)	2,04 [1,02; NA]	11/30 (36,7%)	11,99 [2,07; NA]	1,59 [0,75; 3,35] p=0,2270
Standardrisiko	40/58 (69,0%)	1,91 [1,08; 2,86]	30/63 (47,6%)	4,73 [1,97; 17,35]	1,66 [1,03; 2,67] p=0,0376
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2301					
normal	82/121 (67,8%)	1,22 [1,05; 1,91]	50/112 (44,6%)	4,63 [2,79; 11,99]	1,98 [1,39; 2,82] p=0,0002

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	3,98 [0,99; NA]	10/23 (43,5%)	2,07 [0,99; NA]	1,02 [0,39; 2,69] p=0,9600
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9206					
ECOG-PS 0	54/80 (67,5%)	1,25 [1,05; 2,46]	29/66 (43,9%)	4,24 [2,00; NA]	1,81 [1,15; 2,85] p=0,0105
ECOG-PS >=1	35/55 (63,6%)	1,28 [1,02; 2,79]	31/69 (44,9%)	4,63 [2,14; 11,99]	1,89 [1,16; 3,08] p=0,0112
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1160					
=<60 ml/min	22/38 (57,9%)	2,04 [1,05; 3,75]	13/44 (29,5%)	11,99 [4,73; NA]	3,35 [1,61; 6,95] p=0,0012
>60 ml/min	67/97 (69,1%)	1,18 [1,05; 1,91]	47/91 (51,6%)	3,02 [2,00; 4,63]	1,51 [1,04; 2,20] p=0,0303
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5047					
<65 kg	23/42 (54,8%)	2,04 [1,02; NA]	13/28 (46,4%)	3,94 [1,87; 11,99]	1,55 [0,77; 3,13] p=0,2242
65 bis <85 kg	44/60 (73,3%)	1,08 [1,02; 1,48]	35/78 (44,9%)	4,63 [2,14; 17,35]	2,28 [1,45; 3,58] p=0,0004

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
>=85 kg	22/33 (66,7%)	1,91 [1,05; 3,98]	12/29 (41,4%)	3,15 [1,91; NA]	1,56 [0,77; 3,18] p=0,2219
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1864					
ja	63/104 (60,6%)	1,87 [1,08; 2,83]	38/104 (36,5%)	8,71 [4,24; 17,35]	2,13 [1,42; 3,20] p=0,0003
nein	26/31 (83,9%)	1,05 [0,99; 1,22]	22/31 (71,0%)	1,91 [0,99; 2,14]	1,42 [0,80; 2,51] p=0,2329
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	89/89 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	60/60 (100,0%)	1,87 [1,02; 1,97]	1,56 [1,09; 2,22] p=0,0142
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2821					
<65 Jahre	30/30 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	20/20 (100,0%)	1,89 [0,99; 2,30]	1,88 [1,03; 3,42] p=0,0390
>=65 Jahre	59/59 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	40/40 (100,0%)	1,25 [0,99; 2,00]	1,32 [0,88; 1,99] p=0,1867
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0281					
männlich	47/47 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	36/36 (100,0%)	1,91 [1,02; 2,00]	2,17 [1,35; 3,49] p=0,0014

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
weiblich	42/42 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	24/24 (100,0%)	1,02 [0,95; 2,00]	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7137
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1097					
weiß	77/77 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	54/54 (100,0%)	1,91 [1,02; 2,00]	1,67 [1,16; 2,40] p=0,0060
nicht-weiß	12/12 (100,0%)	1,00 [0,95; 1,87]	6/6 (100,0%)	0,99 [0,95; 2,79]	0,78 [0,28; 2,12] p=0,6239
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8334					
I	44/44 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,22]	29/29 (100,0%)	1,87 [0,99; 2,00]	1,37 [0,84; 2,22] p=0,2059
II	30/30 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,18]	18/18 (100,0%)	1,91 [0,99; 2,86]	1,88 [0,98; 3,59] p=0,0559
III	15/15 (100,0%)	0,99 [0,95; 1,05]	13/13 (100,0%)	1,91 [0,99; 2,00]	1,57 [0,72; 3,42] p=0,2519
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3513					
2-3	71/71 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	49/49 (100,0%)	1,08 [0,99; 1,91]	1,35 [0,93; 1,97] p=0,1109

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
>=4	18/18 (100,0%)	1,07 [0,99; 1,25]	11/11 (100,0%)	2,07 [0,99; 4,63]	3,03 [1,27; 7,25] p=0,0126
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3587					
IgG	46/46 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	33/33 (100,0%)	1,91 [0,99; 2,00]	1,64 [1,03; 2,62] p=0,0389
nicht-IgG	22/22 (100,0%)	1,07 [0,99; 1,61]	11/11 (100,0%)	1,41 [0,95; 2,07]	1,10 [0,53; 2,33] p=0,7927
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4766					
Hochrisiko	19/19 (100,0%)	1,02 [0,95; 1,25]	11/11 (100,0%)	2,00 [0,95; 2,14]	1,62 [0,74; 3,55] p=0,2247
Standardrisiko	40/40 (100,0%)	1,07 [1,02; 1,48]	30/30 (100,0%)	1,07 [0,99; 1,97]	1,24 [0,76; 2,01] p=0,3896
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1954					
normal	82/82 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,08]	50/50 (100,0%)	1,91 [1,02; 2,00]	1,68 [1,17; 2,42] p=0,0053
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/7 (100,0%)	0,99 [0,95; 1,87]	10/10 (100,0%)	0,99 [0,95; 1,91]	0,94 [0,34; 2,61] p=0,9081

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0914					
ECOG-PS 0	54/54 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	29/29 (100,0%)	1,08 [0,99; 1,97]	1,11 [0,70; 1,76] p=0,6541
ECOG-PS >=1	35/35 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	31/31 (100,0%)	1,91 [1,02; 2,14]	2,00 [1,19; 3,37] p=0,0089
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5551					
=<60 ml/min	22/22 (100,0%)	1,07 [0,99; 1,91]	13/13 (100,0%)	1,97 [1,02; 2,14]	1,98 [0,93; 4,22] p=0,0778
>60 ml/min	67/67 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	47/47 (100,0%)	1,41 [0,99; 1,91]	1,40 [0,95; 2,05] p=0,0866
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2819					
<65 kg	23/23 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,25]	13/13 (100,0%)	1,08 [0,95; 2,14]	1,53 [0,73; 3,18] p=0,2592
65 bis <85 kg	44/44 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	35/35 (100,0%)	1,91 [0,99; 2,07]	1,77 [1,11; 2,83] p=0,0156
>=85 kg	22/22 (100,0%)	1,10 [0,99; 1,87]	12/12 (100,0%)	1,46 [0,99; 2,00]	0,93 [0,45; 1,92] p=0,8405

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,6796					
ja	63/63 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,08]	38/38 (100,0%)	1,91 [1,02; 2,07]	1,63 [1,07; 2,48] p=0,0222
nein	26/26 (100,0%)	1,03 [0,99; 1,05]	22/22 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,91]	1,59 [0,87; 2,90] p=0,1291

Anhang 4-J Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen)* - Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)					
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	32/89 (36,0%)	NA [18,37; NA]	27/60 (45,0%)	18,17 [9,46; 24,80]	0,64 [0,38; 1,10] p=0,1070
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4796					
<65 Jahre	10/30 (33,3%)	19,45 [18,37; NA]	10/20 (50,0%)	15,90 [3,06; NA]	0,54 [0,22; 1,31] p=0,1741

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
>=65 Jahre	22/59 (37,3%)	NA [13,73; NA]	17/40 (42,5%)	18,17 [9,46; 24,80]	0,76 [0,40; 1,43] p=0,3891
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2816					
männlich	20/47 (42,6%)	NA [9,53; NA]	15/36 (41,7%)	18,17 [9,46; 24,80]	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7177
weiblich	12/42 (28,6%)	NA [19,45; NA]	12/24 (50,0%)	13,83 [5,98; NA]	0,48 [0,21; 1,06] p=0,0705
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3071					
weiß	27/77 (35,1%)	NA [19,45; NA]	22/54 (40,7%)	24,80 [9,69; 24,80]	0,74 [0,42; 1,31] p=0,3080
nicht-weiß	5/12 (41,7%)	18,37 [8,31; 18,37]	5/6 (83,3%)	6,46 [4,07; NA]	0,39 [0,10; 1,44] p=0,1586
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8395					
I	12/44 (27,3%)	NA [18,37; NA]	9/29 (31,0%)	NA [13,83; NA]	0,81 [0,34; 1,94] p=0,6442
II	15/30 (50,0%)	19,45 [9,53; NA]	10/18 (55,6%)	18,17 [5,72; 24,80]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2694

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
III	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	8/13 (61,5%)	11,99 [6,44; NA]	0,57 [0,19; 1,76] p=0,3282
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,9029					
2-3	25/71 (35,2%)	NA [14,06; NA]	23/49 (46,9%)	18,17 [9,46; 24,80]	0,68 [0,38; 1,20] p=0,1799
>=4	7/18 (38,9%)	NA [13,73; NA]	4/11 (36,4%)	NA [2,76; NA]	0,63 [0,17; 2,27] p=0,4770
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4930					
IgG	18/46 (39,1%)	NA [11,47; NA]	13/33 (39,4%)	24,80 [7,36; 24,80]	0,83 [0,41; 1,71] p=0,6184
nicht-IgG	9/22 (40,9%)	19,45 [11,27; NA]	7/11 (63,6%)	9,69 [4,07; NA]	0,47 [0,17; 1,30] p=0,1453
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3404					
Hochrisiko	11/19 (57,9%)	8,31 [2,79; NA]	6/11 (54,5%)	11,07 [3,06; NA]	1,14 [0,42; 3,11] p=0,7949
Standardrisiko	13/40 (32,5%)	NA [14,06; NA]	13/30 (43,3%)	18,17 [7,56; NA]	0,61 [0,28; 1,33] p=0,2177

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0847					
normal	25/82 (30,5%)	NA [19,45; NA]	20/50 (40,0%)	24,80 [7,56; 24,80]	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1290
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/7 (100,0%)	8,31 [1,87; 11,27]	7/10 (70,0%)	9,69 [3,02; 18,17]	2,60 [0,82; 8,29] p=0,1054
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9632					
ECOG-PS 0	19/54 (35,2%)	NA [18,37; NA]	13/29 (44,8%)	24,80 [5,98; 24,80]	0,70 [0,34; 1,42] p=0,3249
ECOG-PS >=1	13/35 (37,1%)	NA [11,27; NA]	14/31 (45,2%)	13,83 [7,36; NA]	0,69 [0,32; 1,46] p=0,3279
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6857					
=<60 ml/min	8/22 (36,4%)	NA [11,27; NA]	5/13 (38,5%)	NA [5,55; NA]	0,80 [0,26; 2,46] p=0,6949
>60 ml/min	24/67 (35,8%)	NA [18,37; NA]	22/47 (46,8%)	18,17 [7,56; 24,80]	0,64 [0,36; 1,14] p=0,1311
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5238					
<65 kg	7/23 (30,4%)	NA [12,48; NA]	4/13 (30,8%)	NA [5,98; NA]	0,84 [0,24; 2,88] p=0,7811

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd
	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]
65 bis <85 kg	16/44 (36,4%)	19,45 [14,03; NA]	18/35 (51,4%)	13,83 [6,50; 24,80]	0,54 [0,28; 1,07] p=0,0770
>=85 kg	9/22 (40,9%)	NA [6,50; NA]	5/12 (41,7%)	18,17 [5,75; NA]	1,19 [0,40; 3,56] p=0,7621
Dauer des Ansprechens (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1723					
ja	29/63 (46,0%)	18,37 [11,60; NA]	19/38 (50,0%)	18,17 [6,50; 24,80]	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3144
nein	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	8/22 (36,4%)	NA [9,69; NA]	0,28 [0,07; 1,04] p=0,0579

Morbidität – MRD-Negativitätsrate

Anhang 4-J Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*- Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
1. Datenschnitt (21.07.2020)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	19/135 (14,1%)	4/135 (3,0%)	5,62 [1,83; 17,22] p=0,0009	4,84 [1,70; 13,82] p=0,0032	11,30% [4,80%; 17,80%] p=0,0007

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5870					
<65 Jahre	8/56 (14,3%)	2/47 (4,3%)	3,75 [0,76; 18,61] p=0,0883	3,36 [0,75; 15,05] p=0,1136	10,00% [-0,80%; 20,90%] p=0,0695
>=65 Jahre	11/79 (13,9%)	2/88 (2,3%)	6,96 [1,49; 32,44] p=0,0052	6,13 [1,40; 26,80] p=0,0161	11,70% [3,40%; 19,90%] p=0,0056
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1929					
männlich	11/70 (15,7%)	1/72 (1,4%)	13,24 [1,66; 105,54] p=0,0022	11,31 [1,50; 85,33] p=0,0186	14,30% [5,40%; 23,30%] p=0,0017
weiblich	8/65 (12,3%)	3/63 (4,8%)	2,81 [0,71; 11,11] p=0,1293	2,58 [0,72; 9,30] p=0,1462	7,50% [-2,00%; 17,10%] p=0,1219
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8909					
weiß	15/119 (12,6%)	3/120 (2,5%)	5,63 [1,58; 19,98] p=0,0031	5,04 [1,50; 16,97] p=0,0090	10,10% [3,50%; 16,70%] p=0,0026
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	1/15 (6,7%)	4,67 [0,46; 47,63] p=0,1724	3,75 [0,47; 29,87] p=0,2118	18,30% [-6,40%; 43,00%] p=0,1455
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4222					
I	9/59 (15,3%)	3/58 (5,2%)	3,30 [0,85; 12,88] p=0,0735	2,95 [0,84; 10,35] p=0,0913	10,10% [-0,70%; 20,90%] p=0,0673
II	7/45 (15,6%)	1/47 (2,1%)	8,47 [1,00; 71,94] p=0,0231	7,31 [0,94; 57,08] p=0,0578	13,40% [2,10%; 24,80%] p=0,0206
III	3/31 (9,7%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,70% [-0,70%; 20,10%] p=0,0684

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=NA					
I	4/24 (16,7%)	2/20 (10,0%)	1,80 [0,29; 11,03] p=0,5259	1,67 [0,34; 8,18] p=0,5290	6,70% [-13,20%; 26,50%] p=0,5110
II	11/65 (16,9%)	2/80 (2,5%)	7,94 [1,69; 37,28] p=0,0026	6,77 [1,55; 29,46] p=0,0108	14,40% [4,70%; 24,20%] p=0,0037
III	0/18 (0,0%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3681					
2-3	17/114 (14,9%)	4/113 (3,5%)	4,78 [1,55; 14,68] p=0,0032	4,21 [1,46; 12,13] p=0,0077	11,40% [4,00%; 18,70%] p=0,0025
>=4	2/21 (9,5%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [-3,00%; 22,10%] p=0,1371
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1665					
Hochrisiko	3/36 (8,3%)	2/30 (6,7%)	1,27 [0,20; 8,16] p=0,8004	1,25 [0,22; 7,00] p=0,7995	1,70% [-11,00%; 14,40%] p=0,7969
Standardrisiko	11/58 (19,0%)	2/63 (3,2%)	7,14 [1,51; 33,76] p=0,0053	5,97 [1,38; 25,82] p=0,0167	15,80% [4,80%; 26,80%] p=0,0048
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0815					
normal	19/121 (15,7%)	3/112 (2,7%)	6,77 [1,94; 23,56] p=0,0007	5,86 [1,78; 19,27] p=0,0036	13,00% [5,90%; 20,20%] p=0,0003
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	0/14 (0,0%)	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-12,70%; 4,00%] p=0,3065

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4196					
ECOG-PS 0	12/80 (15,0%)	3/66 (4,5%)	3,71 [1,00; 13,74] p=0,0391	3,30 [0,97; 11,21] p=0,0556	10,50% [1,20%; 19,80%] p=0,0276
ECOG-PS >=1	7/55 (12,7%)	1/69 (1,4%)	9,92 [1,18; 83,25] p=0,0114	8,78 [1,11; 69,26] p=0,0392	11,30% [2,00%; 20,50%] p=0,0168
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1095					
=<60 ml/min	5/38 (13,2%)	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,20% [2,40%; 23,90%] p=0,0164
>60 ml/min	14/97 (14,4%)	4/91 (4,4%)	3,67 [1,16; 11,60] p=0,0197	3,28 [1,12; 9,61] p=0,0300	10,00% [1,90%; 18,20%] p=0,0160
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4641					
<65 kg	4/42 (9,5%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355
65 bis <85 kg	13/60 (21,7%)	4/78 (5,1%)	5,12 [1,57; 16,63] p=0,0035	4,22 [1,45; 12,30] p=0,0082	16,50% [5,00%; 28,10%] p=0,0049
>=85 kg	2/33 (6,1%)	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-2,10%; 14,20%] p=0,1445
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-4}), Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,5250					
ja	9/104 (8,7%)	1/104 (1,0%)	9,76 [1,21; 78,48] p=0,0097	9,00 [1,16; 69,77] p=0,0355	7,70% [2,00%; 13,40%] p=0,0084
nein	10/31 (32,3%)	3/31 (9,7%)	4,44 [1,09; 18,18] p=0,0303	3,33 [1,01; 10,96] p=0,0474	22,60% [3,10%; 42,10%] p=0,0230

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	12/135 (8,9%)	3/135 (2,2%)	4,41 [1,21; 16,08] p=0,0158	4,08 [1,18; 14,13] p=0,0267	6,80% [1,40%; 12,20%] p=0,0143
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5182					
weiß	10/119 (8,4%)	2/120 (1,7%)	5,41 [1,16; 25,26] p=0,0173	5,04 [1,13; 22,53] p=0,0341	6,70% [1,30%; 12,20%] p=0,0161
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	1/15 (6,7%)	2,00 [0,16; 24,66] p=0,5892	1,88 [0,19; 18,60] p=0,5913	5,80% [-14,70%; 26,40%] p=0,5778
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4925					
2-3	11/114 (9,6%)	3/113 (2,7%)	3,92 [1,06; 14,43] p=0,0289	3,63 [1,04; 12,68] p=0,0430	7,00% [0,80%; 13,20%] p=0,0265
>=4	1/21 (4,8%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-4,30%; 13,90%] p=0,3055
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4931					
Hochrisiko	2/36 (5,6%)	1/30 (3,3%)	1,71 [0,15; 19,79] p=0,6684	1,67 [0,16; 17,49] p=0,6702	2,20% [-7,60%; 12,10%] p=0,6587
Standardrisiko	8/58 (13,8%)	2/63 (3,2%)	4,88 [0,99; 24,02] p=0,0348	4,34 [0,96; 19,63] p=0,0562	10,60% [0,70%; 20,50%] p=0,0351
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0953					
normal	12/121 (9,9%)	2/112 (1,8%)	6,05 [1,32; 27,69] p=0,0092	5,55 [1,27; 24,27] p=0,0227	8,10% [2,30%; 14,00%] p=0,0066
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	0/14 (0,0%)	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-12,70%; 4,00%] p=0,3065

Studie APOLLO	D-Pd	Pd	D-Pd vs. Pd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2913					
=<60 ml/min	2/38 (5,3%)	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [-1,80%; 12,40%] p=0,1462
>60 ml/min	10/97 (10,3%)	3/91 (3,3%)	3,37 [0,90; 12,67] p=0,0589	3,13 [0,89; 11,00] p=0,0757	7,00% [-0,10%; 14,10%] p=0,0521
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5132					
<65 kg	2/42 (4,8%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-1,70%; 11,20%] p=0,1473
65 bis <85 kg	8/60 (13,3%)	3/78 (3,8%)	3,85 [0,97; 15,19] p=0,0421	3,47 [0,96; 12,51] p=0,0576	9,50% [-0,10%; 19,10%] p=0,0528
>=85 kg	2/33 (6,1%)	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-2,10%; 14,20%] p=0,1445
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-6}), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	6/135 (4,4%)	0/135 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [1,00%; 8,00%] p=0,0121

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Anhang 4-J Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
1. Datenschnitt (21.07.2020)						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	56/135 (41,5%)	23,23 [12,71; NA]	75/135 (55,6%)	11,83 [7,92; 15,38]	0,62 [0,44; 0,88] p=0,0077	0,0071
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7970						
<65 Jahre	25/56 (44,6%)	22,80 [6,67; 25,30]	29/47 (61,7%)	7,46 [5,55; 16,33]	0,62 [0,36; 1,07] p=0,0866	0,0832
>=65 Jahre	31/79 (39,2%)	NA [13,44; NA]	46/88 (52,3%)	11,96 [8,97; 19,35]	0,57 [0,36; 0,90] p=0,0159	0,0145
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3090						
männlich	30/70 (42,9%)	23,23 [10,15; NA]	37/72 (51,4%)	12,39 [8,87; 28,81]	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1587	0,1562
weiblich	26/65 (40,0%)	22,80 [8,84; NA]	38/63 (60,3%)	8,97 [6,18; 15,38]	0,50 [0,30; 0,83] p=0,0071	0,0060

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1073						
weiß	50/119 (42,0%)	23,23 [12,58; NA]	64/120 (53,3%)	11,93 [8,87; 16,33]	0,66 [0,46; 0,96] p=0,0282	0,0270
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [8,48; NA]	11/15 (73,3%)	7,16 [2,60; 12,39]	0,27 [0,10; 0,74] p=0,0110	0,0068
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8139						
I	22/59 (37,3%)	25,30 [14,65; NA]	27/58 (46,6%)	23,10 [8,97; NA]	0,69 [0,39; 1,21] p=0,1935	0,1908
II	23/45 (51,1%)	14,52 [8,51; NA]	28/47 (59,6%)	9,07 [5,55; 14,23]	0,57 [0,33; 0,99] p=0,0458	0,0427
III	11/31 (35,5%)	8,84 [5,39; NA]	20/30 (66,7%)	8,87 [4,24; 15,38]	0,55 [0,26; 1,15] p=0,1134	0,1079
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7178						
I	10/24 (41,7%)	25,30 [10,41; 25,30]	11/20 (55,0%)	17,46 [5,82; 23,10]	0,58 [0,24; 1,40] p=0,2268	0,2205
II	32/65 (49,2%)	14,65 [9,53; NA]	47/80 (58,8%)	9,07 [6,57; 14,36]	0,62 [0,40; 0,97] p=0,0371	0,0351

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
III	8/18 (44,4%)	6,67 [4,11; 8,61]	8/12 (66,7%)	4,24 [2,60; 11,89]	1,13 [0,39; 3,27] p=0,8288	0,8278
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1398						
2-3	49/114 (43,0%)	22,80 [10,15; NA]	62/113 (54,9%)	11,93 [7,92; 16,33]	0,67 [0,46; 0,97] p=0,0360	0,0346
>=4	7/21 (33,3%)	NA [9,53; NA]	13/22 (59,1%)	8,87 [3,81; NA]	0,39 [0,15; 0,98] p=0,0443	0,0372
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1517						
IgG	35/69 (50,7%)	14,52 [9,46; NA]	37/69 (53,6%)	12,39 [7,46; 23,10]	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2965	0,2948
nicht-IgG	10/29 (34,5%)	22,80 [9,69; 22,80]	15/27 (55,6%)	9,96 [4,63; 11,93]	0,37 [0,16; 0,85] p=0,0200	0,0155
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3802						
Hochrisiko	20/36 (55,6%)	8,51 [7,26; 10,15]	18/30 (60,0%)	9,96 [4,17; 14,23]	0,83 [0,44; 1,57] p=0,5705	0,5689
Standardrisiko	23/58 (39,7%)	22,80 [14,52; NA]	35/63 (55,6%)	11,83 [7,42; NA]	0,57 [0,34; 0,96] p=0,0364	0,0338

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95 %-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2996						
normal	47/121 (38,8%)	25,30 [14,65; NA]	58/112 (51,8%)	11,89 [7,46; 23,10]	0,60 [0,41; 0,88] p=0,0090	0,0082
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	7,72 [3,78; 14,52]	17/23 (73,9%)	11,53 [4,24; 15,57]	1,17 [0,51; 2,72] p=0,7130	0,7117
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9780						
ECOG-PS 0	34/80 (42,5%)	23,23 [10,15; NA]	37/66 (56,1%)	10,05 [6,57; 28,81]	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0385	0,0364
ECOG-PS >=1	22/55 (40,0%)	NA [9,53; NA]	38/69 (55,1%)	11,89 [7,33; 17,58]	0,62 [0,36; 1,05] p=0,0740	0,0710
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4632						
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	NA [8,61; NA]	27/44 (61,4%)	7,42 [4,86; 15,57]	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0439	0,0400
>60 ml/min	42/97 (43,3%)	23,23 [12,71; NA]	48/91 (52,7%)	11,96 [8,87; 23,10]	0,66 [0,44; 1,00] p=0,0511	0,0493
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1886						
<65 kg	19/42 (45,2%)	14,65 [7,26; NA]	17/28 (60,7%)	8,97 [6,14; NA]	0,77 [0,40; 1,48] p=0,4272	0,4252

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd	
	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]
65 bis <85 kg	17/60 (28,3%)	25,30 [22,80; NA]	43/78 (55,1%)	11,79 [7,46; 16,33]	0,39 [0,22; 0,69] p=0,0012	0,0008
>=85 kg	20/33 (60,6%)	9,92 [7,46; NA]	15/29 (51,7%)	12,91 [4,89; NA]	0,87 [0,44; 1,72] p=0,6934	0,6928
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3590						
ja	50/104 (48,1%)	14,52 [9,30; 25,30]	62/104 (59,6%)	9,07 [6,57; 11,96]	0,63 [0,43; 0,92] p=0,0167	0,0156
nein	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	13/31 (41,9%)	19,35 [11,79; NA]	0,38 [0,14; 1,01] p=0,0519	0,0434

Morbidität – Endpunkt EQ-5D VAS

Anhang 4-J Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EQ-5D VAS*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EQ-5D VAS Verbesserung >=MCID 7 Punkte								
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/135 (52,6%)	5,32 [2,83; 14,52]	62/135 (45,9%)	4,99 [3,15; 13,21]	1,32 [0,82; 2,13] p=0,2579	1,15 [0,90; 1,47] p=0,2577	6,90% [-5,00%; 18,80%] p=0,2549	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7359
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9093								
<65 Jahre	28/56 (50,0%)	4,99 [1,94; NA]	21/47 (44,7%)	4,04 [1,94; NA]	1,24 [0,57; 2,69] p=0,5921	1,12 [0,74; 1,69] p=0,5926	5,30% [-14,00%; 24,60%] p=0,5896	1,06 [0,60; 1,90] p=0,8356
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	5,32 [2,83; 16,69]	41/88 (46,6%)	4,99 [3,15; NA]	1,37 [0,74; 2,52] p=0,3132	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3116	7,80% [-7,30%; 23,00%] p=0,3102	1,03 [0,67; 1,58] p=0,9056
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5285								
männlich	38/70 (54,3%)	3,91 [2,00; 14,52]	36/72 (50,0%)	2,83 [1,94; 13,21]	1,19 [0,61; 2,30] p=0,6105	1,09 [0,79; 1,49] p=0,6095	4,30% [-12,10%; 20,70%] p=0,6089	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7914
weiblich	33/65 (50,8%)	8,41 [2,10; NA]	26/63 (41,3%)	5,91 [4,07; NA]	1,47 [0,73; 2,95] p=0,2830	1,23 [0,84; 1,80] p=0,2848	9,50% [-7,70%; 26,70%] p=0,2788	1,14 [0,68; 1,93] p=0,6153

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5058								
weiß	61/119 (51,3%)	6,67 [2,79; 14,52]	57/120 (47,5%)	4,73 [3,15; 13,21]	1,16 [0,70; 1,93] p=0,5618	1,08 [0,83; 1,40] p=0,5613	3,80% [-8,90%; 16,40%] p=0,5607	1,00 [0,70; 1,45] p=0,9853
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	4,99 [1,02; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	3,33 [0,76; 14,58] p=0,1101	1,88 [0,83; 4,21] p=0,1283	29,20% [-4,50%; 62,80%] p=0,0893	1,57 [0,53; 4,66] p=0,4203
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8969								
I	34/59 (57,6%)	6,67 [2,79; 16,13]	27/58 (46,6%)	6,57 [2,79; NA]	1,56 [0,75; 3,24] p=0,2325	1,24 [0,87; 1,76] p=0,2347	11,10% [-6,90%; 29,10%] p=0,2277	1,13 [0,68; 1,89] p=0,6331
II	23/45 (51,1%)	6,77 [1,94; NA]	20/47 (42,6%)	4,40 [2,86; NA]	1,41 [0,62; 3,21] p=0,4134	1,20 [0,78; 1,86] p=0,4124	8,60% [-11,80%; 28,90%] p=0,4092	1,00 [0,54; 1,84] p=0,9961
III	14/31 (45,2%)	3,75 [1,15; NA]	15/30 (50,0%)	2,92 [1,87; NA]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7075	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7054	-4,80% [-29,90%; 20,20%] p=0,7049	0,98 [0,47; 2,05] p=0,9516
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2460								
I	18/24 (75,0%)	2,83 [1,91; 12,22]	9/20 (45,0%)	13,21 [1,94; NA]	3,67 [1,02; 13,14] p=0,0442	1,67 [0,97; 2,85] p=0,0621	30,00% [2,20%; 57,80%] p=0,0347	1,93 [0,86; 4,34] p=0,1112
II	29/65 (44,6%)	NA [3,78; NA]	33/80 (41,3%)	5,09 [2,86; NA]	1,15 [0,59; 2,22] p=0,6848	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6831	3,40% [-12,80%; 19,60%] p=0,6839	0,85 [0,51; 1,41] p=0,5305

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	6/18 (33,3%)	4,01 [1,15; NA]	5/12 (41,7%)	3,15 [0,99; NA]	0,70 [0,15; 3,17] p=0,6482	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6401	-8,30% [-43,70%; 27,10%] p=0,6444	1,03 [0,30; 3,56] p=0,9596
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2401								
2-3	57/114 (50,0%)	8,41 [2,83; 16,13]	53/113 (46,9%)	4,73 [2,86; NA]	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6413	1,07 [0,81; 1,40] p=0,6408	3,10% [-9,90%; 16,10%] p=0,6404	0,95 [0,65; 1,39] p=0,8059
>=4	14/21 (66,7%)	3,94 [1,15; NA]	9/22 (40,9%)	12,22 [2,07; NA]	2,89 [0,83; 10,02] p=0,0943	1,63 [0,91; 2,93] p=0,1025	25,80% [-3,00%; 54,50%] p=0,0795	1,63 [0,70; 3,81] p=0,2559
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3200								
IgG	31/69 (44,9%)	10,22 [3,42; NA]	30/69 (43,5%)	6,57 [2,86; NA]	1,06 [0,54; 2,08] p=0,8644	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8639	1,40% [-15,10%; 18,00%] p=0,8639	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7760
nicht-IgG	20/29 (69,0%)	2,10 [1,94; 5,55]	12/27 (44,4%)	5,91 [1,41; NA]	2,78 [0,93; 8,29] p=0,0663	1,55 [0,95; 2,53] p=0,0772	24,50% [-0,70%; 49,70%] p=0,0565	1,43 [0,69; 2,96] p=0,3316
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4352								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	5,55 [1,97; NA]	13/30 (43,3%)	3,75 [1,91; NA]	1,05 [0,39; 2,78] p=0,9284	1,03 [0,59; 1,77] p=0,9279	1,10% [-22,90%; 25,20%] p=0,9278	0,86 [0,41; 1,79] p=0,6822
Standardrisiko	32/58 (55,2%)	6,77 [2,79; 16,69]	27/63 (42,9%)	6,57 [2,86; NA]	1,64 [0,80; 3,37] p=0,1776	1,29 [0,89; 1,86] p=0,1780	12,30% [-5,40%; 30,00%] p=0,1725	1,23 [0,73; 2,07] p=0,4294

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2603								
normal	62/121 (51,2%)	5,55 [3,06; 16,13]	52/112 (46,4%)	5,09 [2,86; NA]	1,21 [0,72; 2,03] p=0,4639	1,10 [0,85; 1,44] p=0,4644	4,80% [-8,00%; 17,60%] p=0,4624	0,99 [0,68; 1,44] p=0,9685
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	1,94 [0,99; NA]	10/23 (43,5%)	3,75 [1,87; NA]	2,34 [0,59; 9,20] p=0,2257	1,48 [0,81; 2,72] p=0,2074	20,80% [-11,40%; 53,10%] p=0,2061	1,68 [0,66; 4,28] p=0,2761
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0246								
ECOG-PS 0	39/80 (48,8%)	10,22 [3,94; NA]	37/66 (56,1%)	3,75 [2,07; 5,91]	0,75 [0,39; 1,44] p=0,3805	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3770	-7,30% [-23,50%; 8,90%] p=0,3772	0,72 [0,46; 1,14] p=0,1631
ECOG-PS >=1	32/55 (58,2%)	2,30 [1,87; 6,77]	25/69 (36,2%)	13,21 [3,75; NA]	2,45 [1,18; 5,06] p=0,0152	1,61 [1,09; 2,36] p=0,0159	21,90% [4,70%; 39,20%] p=0,0128	1,65 [0,97; 2,81] p=0,0637
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9330								
=<60 ml/min	15/38 (39,5%)	14,52 [3,94; NA]	16/44 (36,4%)	6,57 [3,75; NA]	1,14 [0,47; 2,79] p=0,7735	1,09 [0,62; 1,89] p=0,7719	3,10% [-18,00%; 24,20%] p=0,7722	1,03 [0,51; 2,10] p=0,9364
>60 ml/min	56/97 (57,7%)	3,75 [2,00; 12,22]	46/91 (50,5%)	3,78 [2,07; 13,21]	1,34 [0,75; 2,38] p=0,3245	1,14 [0,88; 1,49] p=0,3260	7,20% [-7,00%; 21,40%] p=0,3221	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9208

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7828								
<65 kg	20/42 (47,6%)	4,99 [2,10; NA]	13/28 (46,4%)	6,57 [4,40; NA]	1,05 [0,40; 2,73] p=0,9227	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9223	1,20% [-22,70%; 25,10%] p=0,9221	1,19 [0,58; 2,41] p=0,6392
65 bis <85 kg	33/60 (55,0%)	5,32 [1,97; 16,69]	35/78 (44,9%)	3,78 [2,83; NA]	1,50 [0,76; 2,95] p=0,2398	1,23 [0,88; 1,72] p=0,2351	10,10% [-6,60%; 26,90%] p=0,2357	1,16 [0,72; 1,89] p=0,5422
>=85 kg	18/33 (54,5%)	6,77 [1,97; NA]	14/29 (48,3%)	2,79 [1,87; NA]	1,29 [0,47; 3,50] p=0,6249	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6244	6,30% [-18,60%; 31,20%] p=0,6215	0,83 [0,41; 1,68] p=0,5990
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 7, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,5339								
ja	53/104 (51,0%)	6,67 [2,79; 14,52]	48/104 (46,2%)	4,04 [2,79; NA]	1,21 [0,70; 2,09] p=0,4889	1,10 [0,83; 1,46] p=0,4886	4,80% [-8,80%; 18,40%] p=0,4874	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9104
nein	18/31 (58,1%)	3,78 [1,97; NA]	14/31 (45,2%)	13,21 [3,75; NA]	1,68 [0,62; 4,59] p=0,3133	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3146	12,90% [-11,80%; 37,60%] p=0,3053	1,31 [0,65; 2,65] p=0,4545
EQ-5D VAS Verschlechterung >=MCID 7 Punkte								
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	82/135 (60,7%)	3,71 [2,37; 4,86]	86/135 (63,7%)	2,83 [1,94; 3,71]	0,88 [0,54; 1,44] p=0,6117	0,95 [0,79; 1,15] p=0,6093	-3,00% [-14,60%; 8,50%] p=0,6094	0,85 [0,62; 1,16] p=0,2930

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4150								
<65 Jahre	36/56 (64,3%)	2,79 [1,91; 4,01]	32/47 (68,1%)	3,38 [1,41; 5,06]	0,84 [0,37; 1,92] p=0,6866	0,94 [0,72; 1,25] p=0,6839	-3,80% [-22,10%; 14,50%] p=0,6842	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7742
>=65 Jahre	46/79 (58,2%)	4,67 [2,79; 11,47]	54/88 (61,4%)	2,83 [1,91; 3,65]	0,88 [0,47; 1,63] p=0,6807	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6806	-3,10% [-18,00%; 11,80%] p=0,6798	0,73 [0,49; 1,09] p=0,1214
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7855								
männlich	39/70 (55,7%)	4,67 [2,33; 11,47]	43/72 (59,7%)	2,92 [1,91; 5,91]	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6300	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6294	-4,00% [-20,20%; 12,20%] p=0,6286	0,76 [0,49; 1,19] p=0,2295
weiblich	43/65 (66,2%)	2,92 [1,97; 4,01]	43/63 (68,3%)	2,37 [1,41; 3,71]	0,91 [0,43; 1,90] p=0,8010	0,97 [0,76; 1,24] p=0,8002	-2,10% [-18,40%; 14,20%] p=0,8002	0,83 [0,54; 1,28] p=0,4039
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9068								
weiß	71/119 (59,7%)	3,71 [2,37; 6,54]	75/120 (62,5%)	2,89 [1,94; 3,71]	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6536	0,95 [0,78; 1,17] p=0,6532	-2,80% [-15,20%; 9,50%] p=0,6528	0,80 [0,57; 1,11] p=0,1772
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	2,83 [0,99; 8,08]	11/15 (73,3%)	2,37 [0,95; 3,75]	0,80 [0,17; 3,80] p=0,7823	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7785	-4,60% [-36,50%; 27,30%] p=0,7781	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5317

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7417								
I	37/59 (62,7%)	4,01 [2,83; 11,47]	39/58 (67,2%)	2,83 [1,41; 3,75]	0,82 [0,38; 1,75] p=0,6092	0,93 [0,71; 1,22] p=0,6079	-4,50% [-21,80%; 12,70%] p=0,6071	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1386
II	29/45 (64,4%)	2,83 [1,97; 8,08]	29/47 (61,7%)	3,38 [1,94; 5,06]	1,13 [0,48; 2,63] p=0,7865	1,04 [0,76; 1,43] p=0,7852	2,70% [-17,00%; 22,50%] p=0,7852	0,88 [0,52; 1,48] p=0,6192
III	16/31 (51,6%)	2,00 [1,18; NA]	18/30 (60,0%)	2,23 [1,08; 11,11]	0,71 [0,26; 1,96] p=0,5132	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5109	-8,40% [-33,20%; 16,40%] p=0,5080	0,93 [0,47; 1,85] p=0,8389
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1484								
I	13/24 (54,2%)	6,57 [1,97; NA]	17/20 (85,0%)	1,91 [1,02; 3,71]	0,21 [0,05; 0,90] p=0,0307	0,64 [0,42; 0,96] p=0,0319	-30,80% [-56,20%; -5,50%] p=0,0171	0,41 [0,20; 0,86] p=0,0191
II	45/65 (69,2%)	3,09 [1,97; 4,67]	49/80 (61,3%)	2,96 [2,37; 3,75]	1,42 [0,71; 2,85] p=0,3186	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3131	8,00% [-7,50%; 23,50%] p=0,3125	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6801
III	7/18 (38,9%)	6,50 [1,02; 6,50]	8/12 (66,7%)	1,91 [1,02; 11,11]	0,32 [0,07; 1,47] p=0,1427	0,58 [0,29; 1,18] p=0,1334	-27,80% [-62,70%; 7,10%] p=0,1188	0,79 [0,27; 2,33] p=0,6648
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1528								
2-3	72/114 (63,2%)	3,09 [2,00; 4,83]	71/113 (62,8%)	2,83 [1,94; 3,71]	1,01 [0,59; 1,74] p=0,9595	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9594	0,30% [-12,20%; 12,90%] p=0,9594	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4528

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	10/21 (47,6%)	NA [1,51; NA]	15/22 (68,2%)	1,94 [1,05; 5,91]	0,42 [0,12; 1,47] p=0,1769	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1858	-20,60% [-49,50%; 8,30%] p=0,1631	0,51 [0,22; 1,15] p=0,1023
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9164								
IgG	44/69 (63,8%)	2,92 [1,97; 6,50]	44/69 (63,8%)	2,92 [1,91; 3,84]	1,00 [0,50; 2,00] p=1,0000	1,00 [0,78; 1,29] p=1,0000	0,00% [-16,00%; 16,00%] p=1,0000	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3365
nicht-IgG	19/29 (65,5%)	2,92 [1,28; 6,54]	19/27 (70,4%)	1,94 [1,15; 3,71]	0,80 [0,26; 2,47] p=0,7002	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6973	-4,90% [-29,30%; 19,60%] p=0,6968	0,87 [0,45; 1,66] p=0,6648
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5519								
Hochrisiko	23/36 (63,9%)	3,71 [1,94; 6,54]	18/30 (60,0%)	3,48 [1,15; 5,06]	1,18 [0,43; 3,20] p=0,7476	1,06 [0,73; 1,56] p=0,7471	3,90% [-19,60%; 27,40%] p=0,7460	0,84 [0,45; 1,58] p=0,5962
Standardrisiko	36/58 (62,1%)	3,09 [1,94; 7,00]	45/63 (71,4%)	2,86 [1,91; 3,71]	0,66 [0,31; 1,40] p=0,2762	0,87 [0,67; 1,12] p=0,2798	-9,40% [-26,10%; 7,40%] p=0,2733	0,69 [0,44; 1,07] p=0,0985
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7509								
normal	75/121 (62,0%)	3,09 [2,07; 4,86]	71/112 (63,4%)	2,86 [1,91; 3,71]	0,94 [0,55; 1,60] p=0,8245	0,98 [0,80; 1,19] p=0,8240	-1,40% [-13,80%; 11,00%] p=0,8241	0,81 [0,58; 1,12] p=0,1970
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	4,43 [1,87; NA]	15/23 (65,2%)	2,83 [1,02; 11,11]	0,53 [0,14; 2,07] p=0,3671	0,77 [0,42; 1,40] p=0,3877	-15,20% [-47,80%; 17,40%] p=0,3607	0,69 [0,28; 1,71] p=0,4204

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7292								
ECOG-PS 0	53/80 (66,3%)	3,09 [1,97; 4,67]	47/66 (71,2%)	2,83 [1,45; 3,71]	0,79 [0,39; 1,61] p=0,5221	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5181	-5,00% [-20,00%; 10,10%] p=0,5183	0,73 [0,49; 1,10] p=0,1301
ECOG-PS >=1	29/55 (52,7%)	4,83 [2,00; NA]	39/69 (56,5%)	2,83 [1,94; 6,08]	0,86 [0,42; 1,75] p=0,6744	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6749	-3,80% [-21,40%; 13,80%] p=0,6732	0,83 [0,51; 1,35] p=0,4450
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7112								
=<60 ml/min	24/38 (63,2%)	2,37 [1,28; 4,67]	28/44 (63,6%)	1,91 [1,12; 3,02]	0,98 [0,40; 2,41] p=0,9644	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9642	-0,50% [-21,40%; 20,40%] p=0,9642	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7139
>60 ml/min	58/97 (59,8%)	3,78 [2,79; 6,57]	58/91 (63,7%)	3,02 [2,14; 3,91]	0,85 [0,47; 1,53] p=0,5794	0,94 [0,75; 1,18] p=0,5781	-3,90% [-17,80%; 9,90%] p=0,5778	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1870
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9895								
<65 kg	24/42 (57,1%)	3,09 [1,91; NA]	17/28 (60,7%)	2,63 [1,08; 5,06]	0,86 [0,33; 2,29] p=0,7680	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7645	-3,60% [-27,00%; 19,90%] p=0,7656	0,80 [0,42; 1,50] p=0,4843
65 bis <85 kg	40/60 (66,7%)	3,71 [2,07; 6,54]	51/78 (65,4%)	2,83 [1,91; 3,71]	1,06 [0,52; 2,16] p=0,8753	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8745	1,30% [-14,60%; 17,20%] p=0,8747	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3309
>=85 kg	18/33 (54,5%)	4,83 [1,22; NA]	18/29 (62,1%)	3,48 [1,05; 11,11]	0,73 [0,27; 2,02] p=0,5524	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5483	-7,50% [-32,00%; 17,00%] p=0,5473	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4731

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 7, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8238								
ja	61/104 (58,7%)	3,71 [2,07; 6,50]	63/104 (60,6%)	2,89 [1,91; 3,71]	0,92 [0,53; 1,61] p=0,7780	0,97 [0,77; 1,21] p=0,7775	-1,90% [-15,30%; 11,40%] p=0,7774	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2593
nein	21/31 (67,7%)	3,06 [1,87; 15,08]	23/31 (74,2%)	2,23 [1,91; 3,84]	0,73 [0,24; 2,20] p=0,5789	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5769	-6,50% [-29,00%; 16,10%] p=0,5748	0,75 [0,41; 1,37] p=0,3478
EQ-5D VAS Verbesserung >=MCID 10 Punkte								
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/135 (51,1%)	6,67 [2,83; 16,13]	59/135 (43,7%)	5,68 [3,75; NA]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2102	1,18 [0,91; 1,51] p=0,2097	7,60% [-4,20%; 19,50%] p=0,2064	1,09 [0,76; 1,55] p=0,6380
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8036								
<65 Jahre	28/56 (50,0%)	4,99 [1,94; NA]	20/47 (42,6%)	4,04 [2,04; NA]	1,35 [0,62; 2,95] p=0,4527	1,18 [0,77; 1,79] p=0,4549	7,40% [-11,80%; 26,70%] p=0,4488	1,14 [0,63; 2,04] p=0,6718
>=65 Jahre	41/79 (51,9%)	6,77 [2,83; NA]	39/88 (44,3%)	5,68 [3,75; NA]	1,36 [0,74; 2,49] p=0,3290	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3275	7,60% [-7,60%; 22,70%] p=0,3263	1,03 [0,67; 1,61] p=0,8777
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4588								
männlich	37/70 (52,9%)	3,94 [2,00; NA]	35/72 (48,6%)	2,86 [1,94; NA]	1,19 [0,61; 2,29] p=0,6141	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6131	4,20% [-12,20%; 20,70%] p=0,6125	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8357

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	32/65 (49,2%)	10,25 [2,10; NA]	24/63 (38,1%)	6,57 [4,40; NA]	1,58 [0,78; 3,19] p=0,2060	1,29 [0,87; 1,93] p=0,2090	11,10% [-5,90%; 28,20%] p=0,2011	1,20 [0,70; 2,06] p=0,5005
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7114								
weiß	60/119 (50,4%)	6,67 [2,79; 16,13]	54/120 (45,0%)	5,09 [3,75; NA]	1,24 [0,75; 2,07] p=0,4026	1,12 [0,86; 1,46] p=0,4024	5,40% [-7,20%; 18,10%] p=0,4009	1,05 [0,73; 1,53] p=0,7863
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	5,32 [1,02; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	2,57 [0,60; 11,06] p=0,2075	1,69 [0,73; 3,89] p=0,2199	22,90% [-11,10%; 57,00%] p=0,1872	1,39 [0,46; 4,23] p=0,5607
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8393								
I	33/59 (55,9%)	9,40 [2,79; 16,13]	25/58 (43,1%)	12,22 [3,78; NA]	1,68 [0,81; 3,48] p=0,1671	1,30 [0,89; 1,88] p=0,1704	12,80% [-5,10%; 30,80%] p=0,1617	1,20 [0,71; 2,02] p=0,5049
II	23/45 (51,1%)	6,77 [1,94; NA]	20/47 (42,6%)	4,40 [2,86; NA]	1,41 [0,62; 3,21] p=0,4134	1,20 [0,78; 1,86] p=0,4124	8,60% [-11,80%; 28,90%] p=0,4092	1,00 [0,54; 1,84] p=0,9961
III	13/31 (41,9%)	3,75 [1,15; NA]	14/30 (46,7%)	3,15 [1,87; NA]	0,82 [0,30; 2,27] p=0,7122	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7102	-4,70% [-29,60%; 20,20%] p=0,7097	0,99 [0,46; 2,14] p=0,9792
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2500								
I	17/24 (70,8%)	2,83 [1,91; 14,52]	8/20 (40,0%)	13,21 [1,97; NA]	3,64 [1,04; 12,78] p=0,0421	1,77 [0,98; 3,21] p=0,0598	30,80% [2,70%; 59,00%] p=0,0317	2,08 [0,89; 4,86] p=0,0910

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	29/65 (44,6%)	NA [3,78; NA]	32/80 (40,0%)	5,68 [2,86; NA]	1,21 [0,62; 2,34] p=0,5769	1,11 [0,76; 1,63] p=0,5746	4,60% [-11,50%; 20,80%] p=0,5757	0,89 [0,53; 1,47] p=0,6389
III	5/18 (27,8%)	NA [1,15; NA]	4/12 (33,3%)	NA [0,99; NA]	0,77 [0,16; 3,74] p=0,7491	0,83 [0,28; 2,49] p=0,7438	-5,60% [-39,30%; 28,20%] p=0,7470	1,17 [0,30; 4,53] p=0,8173
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2690								
2-3	55/114 (48,2%)	10,22 [2,83; 16,69]	50/113 (44,2%)	5,09 [2,92; NA]	1,18 [0,70; 1,98] p=0,5467	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5463	4,00% [-9,00%; 17,00%] p=0,5455	0,98 [0,67; 1,45] p=0,9355
>=4	14/21 (66,7%)	3,94 [1,15; NA]	9/22 (40,9%)	12,22 [2,07; NA]	2,89 [0,83; 10,02] p=0,0943	1,63 [0,91; 2,93] p=0,1025	25,80% [-3,00%; 54,50%] p=0,0795	1,63 [0,70; 3,81] p=0,2559
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3791								
IgG	30/69 (43,5%)	16,69 [3,42; NA]	28/69 (40,6%)	12,22 [3,75; NA]	1,13 [0,57; 2,21] p=0,7311	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7303	2,90% [-13,60%; 19,40%] p=0,7300	0,98 [0,58; 1,65] p=0,9302
nicht-IgG	20/29 (69,0%)	2,10 [1,94; 5,55]	12/27 (44,4%)	5,91 [1,41; NA]	2,78 [0,93; 8,29] p=0,0663	1,55 [0,95; 2,53] p=0,0772	24,50% [-0,70%; 49,70%] p=0,0565	1,43 [0,69; 2,96] p=0,3316
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,6438								
Hochrisiko	15/36 (41,7%)	5,55 [1,97; NA]	11/30 (36,7%)	5,68 [2,07; NA]	1,23 [0,46; 3,34] p=0,6812	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6806	5,00% [-18,60%; 28,60%] p=0,6779	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9882

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	31/58 (53,4%)	10,22 [2,79; 16,69]	26/63 (41,3%)	13,21 [3,75; NA]	1,63 [0,80; 3,35] p=0,1818	1,29 [0,89; 1,89] p=0,1824	12,20% [-5,50%; 29,90%] p=0,1770	1,24 [0,73; 2,11] p=0,4177
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1762								
normal	60/121 (49,6%)	6,77 [3,06; 16,69]	50/112 (44,6%)	5,68 [3,15; NA]	1,22 [0,73; 2,04] p=0,4511	1,11 [0,84; 1,46] p=0,4517	4,90% [-7,90%; 17,80%] p=0,4494	1,00 [0,69; 1,47] p=0,9909
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	1,94 [0,99; NA]	9/23 (39,1%)	3,78 [1,87; NA]	2,80 [0,71; 11,10] p=0,1431	1,64 [0,86; 3,12] p=0,1297	25,20% [-6,90%; 57,20%] p=0,1241	1,86 [0,72; 4,84] p=0,2008
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0598								
ECOG-PS 0	38/80 (47,5%)	12,22 [3,94; NA]	34/66 (51,5%)	4,73 [2,79; NA]	0,85 [0,44; 1,64] p=0,6303	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6282	-4,00% [-20,30%; 12,30%] p=0,6289	0,79 [0,49; 1,26] p=0,3123
ECOG-PS >=1	31/55 (56,4%)	2,30 [1,87; 9,40]	25/69 (36,2%)	13,21 [3,75; NA]	2,27 [1,10; 4,69] p=0,0258	1,56 [1,05; 2,30] p=0,0263	20,10% [2,80%; 37,50%] p=0,0228	1,59 [0,93; 2,72] p=0,0881
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9797								
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	14,52 [3,94; NA]	15/44 (34,1%)	6,57 [4,40; NA]	1,13 [0,46; 2,79] p=0,7962	1,08 [0,60; 1,94] p=0,7948	2,80% [-18,00%; 23,50%] p=0,7952	1,03 [0,49; 2,15] p=0,9362
>60 ml/min	55/97 (56,7%)	3,75 [2,00; 12,22]	44/91 (48,4%)	4,07 [2,79; NA]	1,40 [0,79; 2,48] p=0,2531	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2553	8,30% [-5,90%; 22,60%] p=0,2503	1,05 [0,70; 1,58] p=0,7971

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6998								
<65 kg	19/42 (45,2%)	5,55 [2,10; NA]	13/28 (46,4%)	6,57 [4,40; NA]	0,95 [0,36; 2,49] p=0,9225	0,97 [0,58; 1,64] p=0,9218	-1,20% [-25,00%; 22,60%] p=0,9220	1,09 [0,53; 2,23] p=0,8132
65 bis <85 kg	32/60 (53,3%)	6,67 [1,97; NA]	32/78 (41,0%)	NA [2,86; NA]	1,64 [0,83; 3,24] p=0,1521	1,30 [0,91; 1,86] p=0,1487	12,30% [-4,40%; 29,00%] p=0,1483	1,26 [0,76; 2,07] p=0,3661
>=85 kg	18/33 (54,5%)	6,77 [1,97; NA]	14/29 (48,3%)	2,79 [1,87; NA]	1,29 [0,47; 3,50] p=0,6249	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6244	6,30% [-18,60%; 31,20%] p=0,6215	0,83 [0,41; 1,68] p=0,5990
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,6080								
ja	51/104 (49,0%)	6,77 [2,79; 16,13]	45/104 (43,3%)	4,99 [2,86; NA]	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4051	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4051	5,80% [-7,80%; 19,30%] p=0,4032	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9378
nein	18/31 (58,1%)	3,78 [1,97; NA]	14/31 (45,2%)	13,21 [3,75; NA]	1,68 [0,62; 4,59] p=0,3133	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3146	12,90% [-11,80%; 37,60%] p=0,3053	1,31 [0,65; 2,65] p=0,4545
EQ-5D VAS Verschlechterung >=MCID 10 Punkte								
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	81/135 (60,0%)	3,71 [2,37; 6,50]	86/135 (63,7%)	2,86 [1,94; 3,71]	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5269	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5244	-3,80% [-15,30%; 7,80%] p=0,5242	0,83 [0,61; 1,13] p=0,2369

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4822								
<65 Jahre	35/56 (62,5%)	2,79 [1,91; 4,01]	32/47 (68,1%)	3,38 [1,41; 5,06]	0,78 [0,34; 1,77] p=0,5557	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5518	-5,60% [-24,00%; 12,80%] p=0,5518	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6737
>=65 Jahre	46/79 (58,2%)	4,83 [2,83; 11,47]	54/88 (61,4%)	2,83 [1,91; 3,71]	0,88 [0,47; 1,63] p=0,6807	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6806	-3,10% [-18,00%; 11,80%] p=0,6798	0,73 [0,49; 1,08] p=0,1158
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8535								
männlich	39/70 (55,7%)	4,83 [2,33; 11,47]	43/72 (59,7%)	2,96 [1,91; 5,91]	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6300	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6294	-4,00% [-20,20%; 12,20%] p=0,6286	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2203
weiblich	42/65 (64,6%)	2,92 [1,97; 4,01]	43/63 (68,3%)	2,37 [1,41; 3,71]	0,85 [0,41; 1,77] p=0,6643	0,95 [0,74; 1,21] p=0,6630	-3,60% [-20,00%; 12,70%] p=0,6627	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3504
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9335								
weiß	70/119 (58,8%)	3,75 [2,37; 6,54]	75/120 (62,5%)	2,92 [1,94; 3,75]	0,86 [0,51; 1,44] p=0,5615	0,94 [0,77; 1,16] p=0,5611	-3,70% [-16,10%; 8,70%] p=0,5605	0,78 [0,56; 1,09] p=0,1460
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	2,83 [0,99; 8,08]	11/15 (73,3%)	2,37 [0,95; 3,75]	0,80 [0,17; 3,80] p=0,7823	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7785	-4,60% [-36,50%; 27,30%] p=0,7781	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5317

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6910								
I	36/59 (61,0%)	4,01 [2,83; 15,08]	39/58 (67,2%)	2,83 [1,41; 3,75]	0,76 [0,36; 1,63] p=0,4847	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4836	-6,20% [-23,60%; 11,10%] p=0,4818	0,69 [0,43; 1,09] p=0,1126
II	29/45 (64,4%)	3,71 [1,97; 8,08]	29/47 (61,7%)	3,65 [1,94; 5,58]	1,13 [0,48; 2,63] p=0,7865	1,04 [0,76; 1,43] p=0,7852	2,70% [-17,00%; 22,50%] p=0,7852	0,86 [0,51; 1,44] p=0,5597
III	16/31 (51,6%)	2,00 [1,18; NA]	18/30 (60,0%)	2,23 [1,08; 11,11]	0,71 [0,26; 1,96] p=0,5132	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5109	-8,40% [-33,20%; 16,40%] p=0,5080	0,93 [0,47; 1,85] p=0,8389
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1117								
I	12/24 (50,0%)	7,00 [1,97; NA]	17/20 (85,0%)	1,91 [1,02; 3,71]	0,18 [0,04; 0,76] p=0,0159	0,59 [0,38; 0,91] p=0,0182	-35,00% [-60,40%; -9,60%] p=0,0069	0,38 [0,18; 0,81] p=0,0125
II	45/65 (69,2%)	3,09 [1,97; 4,83]	49/80 (61,3%)	3,02 [2,37; 3,84]	1,42 [0,71; 2,85] p=0,3186	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3131	8,00% [-7,50%; 23,50%] p=0,3125	0,91 [0,60; 1,37] p=0,6394
III	7/18 (38,9%)	6,50 [1,02; 6,50]	8/12 (66,7%)	1,91 [1,02; 11,11]	0,32 [0,07; 1,47] p=0,1427	0,58 [0,29; 1,18] p=0,1334	-27,80% [-62,70%; 7,10%] p=0,1188	0,79 [0,27; 2,33] p=0,6648
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1649								
2-3	71/114 (62,3%)	3,71 [2,00; 4,86]	71/113 (62,8%)	2,86 [1,94; 3,75]	0,98 [0,57; 1,67] p=0,9318	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9316	-0,60% [-13,10%; 12,00%] p=0,9316	0,86 [0,62; 1,21] p=0,3892

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	10/21 (47,6%)	NA [1,51; NA]	15/22 (68,2%)	1,94 [1,05; 5,91]	0,42 [0,12; 1,47] p=0,1769	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1858	-20,60% [-49,50%; 8,30%] p=0,1631	0,51 [0,22; 1,15] p=0,1023
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8475								
IgG	43/69 (62,3%)	3,06 [1,97; 7,00]	44/69 (63,8%)	2,96 [1,91; 3,91]	0,94 [0,47; 1,88] p=0,8605	0,98 [0,76; 1,26] p=0,8600	-1,40% [-17,60%; 14,70%] p=0,8600	0,79 [0,51; 1,20] p=0,2680
nicht-IgG	19/29 (65,5%)	2,92 [1,28; 6,54]	19/27 (70,4%)	1,94 [1,15; 3,71]	0,80 [0,26; 2,47] p=0,7002	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6973	-4,90% [-29,30%; 19,60%] p=0,6968	0,87 [0,45; 1,66] p=0,6648
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4999								
Hochrisiko	23/36 (63,9%)	3,71 [1,94; 6,54]	18/30 (60,0%)	3,48 [1,15; 5,06]	1,18 [0,43; 3,20] p=0,7476	1,06 [0,73; 1,56] p=0,7471	3,90% [-19,60%; 27,40%] p=0,7460	0,84 [0,45; 1,58] p=0,5962
Standardrisiko	35/58 (60,3%)	3,09 [1,94; 8,08]	45/63 (71,4%)	2,86 [1,91; 3,71]	0,61 [0,28; 1,30] p=0,2000	0,84 [0,65; 1,10] p=0,2047	-11,10% [-27,90%; 5,70%] p=0,1965	0,67 [0,42; 1,04] p=0,0766
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7783								
normal	74/121 (61,2%)	3,71 [2,07; 6,54]	71/112 (63,4%)	2,89 [1,91; 3,71]	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7256	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7248	-2,20% [-14,70%; 10,20%] p=0,7249	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1652
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	4,43 [1,87; NA]	15/23 (65,2%)	2,83 [1,02; 11,11]	0,53 [0,14; 2,07] p=0,3671	0,77 [0,42; 1,40] p=0,3877	-15,20% [-47,80%; 17,40%] p=0,3607	0,69 [0,28; 1,71] p=0,4204

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6742								
ECOG-PS 0	52/80 (65,0%)	3,09 [1,97; 4,86]	47/66 (71,2%)	2,89 [1,45; 3,75]	0,75 [0,37; 1,52] p=0,4255	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4208	-6,20% [-21,30%; 8,90%] p=0,4206	0,72 [0,48; 1,07] p=0,1044
ECOG-PS >=1	29/55 (52,7%)	4,83 [2,00; NA]	39/69 (56,5%)	2,83 [1,94; 6,08]	0,86 [0,42; 1,75] p=0,6744	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6749	-3,80% [-21,40%; 13,80%] p=0,6732	0,83 [0,51; 1,35] p=0,4450
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6617								
=<60 ml/min	24/38 (63,2%)	2,37 [1,28; 4,67]	28/44 (63,6%)	1,91 [1,12; 3,02]	0,98 [0,40; 2,41] p=0,9644	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9642	-0,50% [-21,40%; 20,40%] p=0,9642	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7139
>60 ml/min	57/97 (58,8%)	4,01 [2,83; 7,39]	58/91 (63,7%)	3,38 [2,14; 5,06]	0,81 [0,45; 1,46] p=0,4856	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4842	-5,00% [-18,90%; 8,90%] p=0,4835	0,76 [0,53; 1,10] p=0,1501
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9981								
<65 kg	24/42 (57,1%)	3,09 [1,91; NA]	17/28 (60,7%)	2,63 [1,08; 5,06]	0,86 [0,33; 2,29] p=0,7680	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7645	-3,60% [-27,00%; 19,90%] p=0,7656	0,80 [0,42; 1,50] p=0,4843
65 bis <85 kg	39/60 (65,0%)	3,75 [2,07; 6,54]	51/78 (65,4%)	2,83 [1,91; 3,71]	0,98 [0,48; 1,99] p=0,9626	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9625	-0,40% [-16,40%; 15,70%] p=0,9625	0,79 [0,51; 1,20] p=0,2632
>=85 kg	18/33 (54,5%)	4,83 [1,22; NA]	18/29 (62,1%)	3,48 [1,05; 11,11]	0,73 [0,27; 2,02] p=0,5524	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5483	-7,50% [-32,00%; 17,00%] p=0,5473	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4731

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8692								
ja	60/104 (57,7%)	3,71 [2,07; 6,54]	63/104 (60,6%)	2,92 [1,91; 3,75]	0,89 [0,51; 1,54] p=0,6729	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6723	-2,90% [-16,20%; 10,50%] p=0,6720	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2132
nein	21/31 (67,7%)	3,06 [1,87; 15,08]	23/31 (74,2%)	2,23 [1,91; 3,84]	0,73 [0,24; 2,20] p=0,5789	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5769	-6,50% [-29,00%; 16,10%] p=0,5748	0,75 [0,41; 1,37] p=0,3478
EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/135 (35,6%)	NA [17,77; NA]	39/135 (28,9%)	NA [11,17; NA]	1,36 [0,82; 2,28] p=0,2382	1,23 [0,87; 1,75] p=0,2386	6,80% [-4,40%; 17,90%] p=0,2345	1,12 [0,73; 1,72] p=0,6132
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7040								
<65 Jahre	20/56 (35,7%)	17,84 [4,99; NA]	15/47 (31,9%)	16,36 [3,78; NA]	1,19 [0,52; 2,69] p=0,6866	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6862	3,80% [-14,50%; 22,10%] p=0,6842	0,99 [0,50; 1,95] p=0,9753
>=65 Jahre	28/79 (35,4%)	NA [8,84; NA]	24/88 (27,3%)	NA [11,17; NA]	1,46 [0,76; 2,83] p=0,2564	1,30 [0,83; 2,04] p=0,2566	8,20% [-5,90%; 22,20%] p=0,2549	1,19 [0,69; 2,06] p=0,5299
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6860								
männlich	25/70 (35,7%)	NA [4,76; NA]	22/72 (30,6%)	16,36 [7,46; NA]	1,26 [0,63; 2,54] p=0,5152	1,17 [0,73; 1,87] p=0,5145	5,20% [-10,30%; 20,60%] p=0,5133	1,04 [0,59; 1,85] p=0,8864

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	23/65 (35,4%)	17,84 [8,84; NA]	17/63 (27,0%)	NA [5,91; NA]	1,48 [0,70; 3,15] p=0,3072	1,31 [0,78; 2,21] p=0,3092	8,40% [-7,60%; 24,40%] p=0,3028	1,22 [0,65; 2,30] p=0,5388
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1872								
weiß	42/119 (35,3%)	NA [17,77; NA]	38/120 (31,7%)	16,36 [7,46; NA]	1,18 [0,69; 2,02] p=0,5532	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5528	3,60% [-8,30%; 15,60%] p=0,5521	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8458
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,87; NA]	1/15 (6,7%)	NA [2,79; NA]	8,40 [0,87; 81,08] p=0,0435	5,63 [0,76; 41,41] p=0,0899	30,80% [4,00%; 57,70%] p=0,0245	4,28 [0,51; 36,17] p=0,1817
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5932								
I	23/59 (39,0%)	NA [4,99; NA]	17/58 (29,3%)	NA [11,17; NA]	1,54 [0,71; 3,33] p=0,2722	1,33 [0,80; 2,22] p=0,2745	9,70% [-7,40%; 26,80%] p=0,2673	1,23 [0,65; 2,31] p=0,5207
II	14/45 (31,1%)	NA [8,84; NA]	14/47 (29,8%)	NA [4,96; NA]	1,06 [0,44; 2,59] p=0,8909	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8903	1,30% [-17,50%; 20,10%] p=0,8903	0,85 [0,40; 1,80] p=0,6720
III	11/31 (35,5%)	6,50 [2,00; NA]	8/30 (26,7%)	8,21 [5,91; NA]	1,51 [0,51; 4,51] p=0,4609	1,33 [0,62; 2,85] p=0,4612	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4546	1,46 [0,58; 3,67] p=0,4192
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6743								
I	10/24 (41,7%)	17,84 [2,83; NA]	5/20 (25,0%)	NA [11,17; NA]	2,14 [0,59; 7,84] p=0,2509	1,67 [0,68; 4,08] p=0,2631	16,70% [-10,70%; 44,00%] p=0,2327	1,71 [0,58; 5,03] p=0,3302

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	20/65 (30,8%)	NA [NA; NA]	19/80 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,68; 2,98] p=0,3448	1,30 [0,76; 2,21] p=0,3436	7,00% [-7,60%; 21,60%] p=0,3457	1,06 [0,57; 2,00] p=0,8446
III	4/18 (22,2%)	NA [1,87; NA]	2/12 (16,7%)	NA [1,87; NA]	1,43 [0,22; 9,38] p=0,7141	1,33 [0,29; 6,17] p=0,7129	5,60% [-23,00%; 34,10%] p=0,7026	1,81 [0,33; 10,04] p=0,4996
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2749								
2-3	38/114 (33,3%)	NA [17,77; NA]	34/113 (30,1%)	NA [8,21; NA]	1,16 [0,66; 2,03] p=0,6002	1,11 [0,76; 1,62] p=0,5998	3,20% [-8,90%; 15,30%] p=0,5991	1,02 [0,64; 1,63] p=0,9164
>=4	10/21 (47,6%)	6,50 [2,30; NA]	5/22 (22,7%)	16,36 [7,46; NA]	3,09 [0,83; 11,51] p=0,0907	2,10 [0,86; 5,11] p=0,1039	24,90% [-2,70%; 52,50%] p=0,0773	1,88 [0,64; 5,55] p=0,2512
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8879								
IgG	23/69 (33,3%)	NA [17,77; NA]	20/69 (29,0%)	NA [11,17; NA]	1,23 [0,59; 2,52] p=0,5827	1,15 [0,70; 1,89] p=0,5821	4,30% [-11,10%; 19,80%] p=0,5809	1,07 [0,58; 1,95] p=0,8348
nicht-IgG	11/29 (37,9%)	17,84 [2,86; NA]	8/27 (29,6%)	NA [5,09; NA]	1,45 [0,48; 4,43] p=0,5159	1,28 [0,61; 2,70] p=0,5157	8,30% [-16,40%; 33,00%] p=0,5095	1,09 [0,43; 2,79] p=0,8497
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9396								
Hochrisiko	10/36 (27,8%)	NA [3,78; NA]	6/30 (20,0%)	NA [3,75; NA]	1,54 [0,48; 4,88] p=0,4663	1,39 [0,57; 3,38] p=0,4687	7,80% [-12,70%; 28,20%] p=0,4564	1,26 [0,45; 3,47] p=0,6612

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	21/58 (36,2%)	NA [8,84; NA]	17/63 (27,0%)	NA [11,17; NA]	1,54 [0,71; 3,32] p=0,2768	1,34 [0,79; 2,28] p=0,2776	9,20% [-7,30%; 25,70%] p=0,2740	1,23 [0,64; 2,34] p=0,5336
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5130								
normal	42/121 (34,7%)	NA [17,77; NA]	32/112 (28,6%)	NA [11,17; NA]	1,33 [0,76; 2,32] p=0,3156	1,22 [0,83; 1,78] p=0,3172	6,10% [-5,80%; 18,10%] p=0,3125	1,11 [0,70; 1,76] p=0,6701
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	NA [0,99; NA]	7/23 (30,4%)	7,46 [3,75; NA]	1,71 [0,43; 6,83] p=0,4489	1,41 [0,59; 3,34] p=0,4378	12,40% [-19,60%; 44,40%] p=0,4471	1,56 [0,51; 4,74] p=0,4353
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1360								
ECOG-PS 0	22/80 (27,5%)	NA [17,84; NA]	19/66 (28,8%)	NA [6,70; NA]	0,94 [0,46; 1,94] p=0,8636	0,95 [0,57; 1,61] p=0,8631	-1,30% [-16,00%; 13,40%] p=0,8633	0,85 [0,46; 1,59] p=0,6161
ECOG-PS >=1	26/55 (47,3%)	6,77 [2,14; NA]	20/69 (29,0%)	16,36 [7,46; NA]	2,20 [1,05; 4,61] p=0,0370	1,63 [1,03; 2,59] p=0,0384	18,30% [1,30%; 35,30%] p=0,0349	1,64 [0,91; 2,95] p=0,0996
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8979								
=<60 ml/min	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [11,17; NA]	1,19 [0,35; 4,04] p=0,7846	1,16 [0,41; 3,29] p=0,7833	2,20% [-13,20%; 17,60%] p=0,7841	1,08 [0,35; 3,37] p=0,8918
>60 ml/min	42/97 (43,3%)	17,84 [4,76; NA]	33/91 (36,3%)	15,05 [4,99; NA]	1,34 [0,75; 2,41] p=0,3262	1,19 [0,84; 1,70] p=0,3277	7,00% [-6,90%; 21,00%] p=0,3232	1,06 [0,67; 1,69] p=0,7882

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8129								
<65 kg	13/42 (31,0%)	NA [6,50; NA]	9/28 (32,1%)	16,36 [5,32; NA]	0,95 [0,34; 2,65] p=0,9169	0,96 [0,48; 1,94] p=0,9162	-1,20% [-23,40%; 21,10%] p=0,9165	1,02 [0,43; 2,40] p=0,9676
65 bis <85 kg	20/60 (33,3%)	NA [5,55; NA]	22/78 (28,2%)	NA [7,46; NA]	1,27 [0,61; 2,64] p=0,5178	1,18 [0,71; 1,96] p=0,5154	5,10% [-10,40%; 20,70%] p=0,5182	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7265
>=85 kg	15/33 (45,5%)	17,84 [2,89; NA]	8/29 (27,6%)	15,05 [4,96; NA]	2,19 [0,76; 6,34] p=0,1494	1,65 [0,82; 3,31] p=0,1609	17,90% [-5,70%; 41,40%] p=0,1365	1,37 [0,58; 3,26] p=0,4705
EQ-5D VAS Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8361								
ja	34/104 (32,7%)	NA [17,77; NA]	27/104 (26,0%)	NA [11,17; NA]	1,39 [0,76; 2,52] p=0,2875	1,26 [0,82; 1,93] p=0,2887	6,70% [-5,60%; 19,10%] p=0,2850	1,15 [0,69; 1,92] p=0,5813
nein	14/31 (45,2%)	NA [2,86; NA]	12/31 (38,7%)	15,05 [4,96; NA]	1,30 [0,47; 3,58] p=0,6097	1,17 [0,65; 2,10] p=0,6078	6,50% [-18,10%; 31,00%] p=0,6060	1,11 [0,51; 2,42] p=0,7882
EQ-5D VAS Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte								
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	65/135 (48,1%)	10,35 [4,67; 18,73]	61/135 (45,2%)	7,42 [4,04; 14,98]	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5624	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5611	3,50% [-8,40%; 15,50%] p=0,5608	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9888

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8809								
<65 Jahre	29/56 (51,8%)	5,36 [2,86; 16,00]	24/47 (51,1%)	4,04 [3,02; 17,12]	1,03 [0,47; 2,24] p=0,9421	1,01 [0,70; 1,48] p=0,9418	0,70% [-18,70%; 20,10%] p=0,9418	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8508
>=65 Jahre	36/79 (45,6%)	17,84 [4,73; NA]	37/88 (42,0%)	8,77 [4,86; NA]	1,15 [0,63; 2,13] p=0,6477	1,08 [0,77; 1,53] p=0,6464	3,50% [-11,50%; 18,60%] p=0,6466	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6628
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9187								
männlich	30/70 (42,9%)	17,84 [6,24; NA]	30/72 (41,7%)	11,37 [5,91; 17,12]	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8862	1,03 [0,70; 1,51] p=0,8858	1,20% [-15,10%; 17,40%] p=0,8858	0,88 [0,53; 1,47] p=0,6333
weiblich	35/65 (53,8%)	5,36 [3,02; 16,00]	31/63 (49,2%)	4,86 [3,15; NA]	1,20 [0,60; 2,41] p=0,6009	1,09 [0,78; 1,53] p=0,6003	4,60% [-12,70%; 21,90%] p=0,5991	0,96 [0,59; 1,57] p=0,8873
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8935								
weiß	55/119 (46,2%)	11,34 [4,73; 18,73]	53/120 (44,2%)	8,77 [4,70; 14,98]	1,09 [0,65; 1,81] p=0,7505	1,05 [0,79; 1,38] p=0,7500	2,10% [-10,60%; 14,70%] p=0,7499	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6786
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	4,67 [0,99; 19,52]	8/15 (53,3%)	3,75 [0,95; NA]	1,46 [0,35; 6,11] p=0,6111	1,17 [0,64; 2,15] p=0,6084	9,20% [-25,50%; 43,80%] p=0,6040	0,93 [0,36; 2,40] p=0,8823

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3579								
I	28/59 (47,5%)	16,00 [4,43; NA]	28/58 (48,3%)	7,42 [3,75; NA]	0,97 [0,47; 2,00] p=0,9297	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9294	-0,80% [-18,90%; 17,30%] p=0,9294	0,86 [0,51; 1,46] p=0,5740
II	26/45 (57,8%)	4,73 [2,33; NA]	18/47 (38,3%)	10,55 [3,91; NA]	2,21 [0,96; 5,08] p=0,0629	1,51 [0,97; 2,34] p=0,0673	19,50% [-0,60%; 39,50%] p=0,0567	1,29 [0,70; 2,38] p=0,4081
III	11/31 (35,5%)	10,35 [3,02; NA]	15/30 (50,0%)	3,15 [1,91; NA]	0,55 [0,20; 1,53] p=0,2557	0,71 [0,39; 1,29] p=0,2582	-14,50% [-39,10%; 10,10%] p=0,2469	0,69 [0,31; 1,52] p=0,3558
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1644								
I	9/24 (37,5%)	NA [3,81; NA]	10/20 (50,0%)	7,42 [1,97; NA]	0,60 [0,18; 2,00] p=0,4099	0,75 [0,38; 1,48] p=0,4052	-12,50% [-41,70%; 16,70%] p=0,4022	0,77 [0,31; 1,91] p=0,5727
II	39/65 (60,0%)	4,67 [2,83; 11,40]	34/80 (42,5%)	7,42 [3,75; 14,98]	2,03 [1,04; 3,95] p=0,0367	1,41 [1,02; 1,95] p=0,0364	17,50% [1,40%; 33,60%] p=0,0331	1,22 [0,77; 1,94] p=0,4040
III	5/18 (27,8%)	7,00 [1,94; NA]	8/12 (66,7%)	2,00 [1,02; 17,12]	0,19 [0,04; 0,94] p=0,0384	0,42 [0,18; 0,97] p=0,0424	-38,90% [-72,60%; -5,10%] p=0,0239	0,44 [0,14; 1,44] p=0,1756
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,6853								
2-3	56/114 (49,1%)	7,00 [4,43; 17,84]	52/113 (46,0%)	7,42 [3,91; 14,98]	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6403	1,07 [0,81; 1,40] p=0,6398	3,10% [-9,90%; 16,10%] p=0,6393	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8058

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	19,52 [1,94; NA]	9/22 (40,9%)	12,95 [2,00; NA]	1,08 [0,32; 3,64] p=0,8982	1,05 [0,52; 2,12] p=0,8970	1,90% [-27,50%; 31,40%] p=0,8970	0,84 [0,33; 2,16] p=0,7219
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8708								
IgG	33/69 (47,8%)	10,35 [3,09; NA]	32/69 (46,4%)	7,42 [3,84; NA]	1,06 [0,54; 2,07] p=0,8651	1,03 [0,72; 1,47] p=0,8646	1,40% [-15,20%; 18,10%] p=0,8646	0,91 [0,56; 1,48] p=0,6994
nicht-IgG	16/29 (55,2%)	6,24 [1,94; NA]	14/27 (51,9%)	3,48 [1,91; NA]	1,14 [0,40; 3,27] p=0,8051	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8038	3,30% [-22,80%; 29,50%] p=0,8033	0,98 [0,47; 2,02] p=0,9494
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4786								
Hochrisiko	20/36 (55,6%)	6,54 [3,09; 11,34]	11/30 (36,7%)	4,86 [3,48; NA]	2,16 [0,80; 5,82] p=0,1287	1,51 [0,87; 2,64] p=0,1413	18,90% [-4,80%; 42,60%] p=0,1180	1,24 [0,59; 2,62] p=0,5676
Standardrisiko	29/58 (50,0%)	6,24 [2,83; NA]	33/63 (52,4%)	7,42 [3,71; 14,98]	0,91 [0,45; 1,86] p=0,7943	0,95 [0,67; 1,35] p=0,7938	-2,40% [-20,20%; 15,40%] p=0,7935	0,92 [0,56; 1,52] p=0,7507
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8883								
normal	59/121 (48,8%)	10,35 [4,67; 18,73]	50/112 (44,6%)	7,42 [4,04; 14,98]	1,18 [0,70; 1,98] p=0,5300	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5302	4,10% [-8,70%; 16,90%] p=0,5287	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7550
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	6,50 [2,37; NA]	11/23 (47,8%)	11,47 [1,41; NA]	0,82 [0,21; 3,12] p=0,7717	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7715	-5,00% [-38,00%; 28,00%] p=0,7679	0,86 [0,31; 2,39] p=0,7671

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9829								
ECOG-PS 0	43/80 (53,8%)	6,24 [3,81; 18,73]	32/66 (48,5%)	5,91 [3,48; 14,98]	1,24 [0,64; 2,37] p=0,5278	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5293	5,30% [-11,00%; 21,50%] p=0,5259	0,91 [0,57; 1,44] p=0,6755
ECOG-PS >=1	22/55 (40,0%)	11,40 [4,43; NA]	29/69 (42,0%)	10,55 [4,04; NA]	0,92 [0,45; 1,89] p=0,8203	0,95 [0,62; 1,46] p=0,8200	-2,00% [-19,40%; 15,40%] p=0,8194	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6724
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4852								
=<60 ml/min	19/38 (50,0%)	6,24 [1,97; NA]	19/44 (43,2%)	7,42 [2,00; NA]	1,32 [0,55; 3,15] p=0,5395	1,16 [0,73; 1,84] p=0,5364	6,80% [-14,80%; 28,40%] p=0,5363	1,13 [0,59; 2,15] p=0,7099
>60 ml/min	46/97 (47,4%)	11,40 [4,73; 19,52]	42/91 (46,2%)	8,77 [4,04; 17,12]	1,05 [0,59; 1,87] p=0,8620	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8617	1,30% [-13,00%; 15,50%] p=0,8617	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4854
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6471								
<65 kg	19/42 (45,2%)	8,84 [2,83; NA]	10/28 (35,7%)	NA [3,02; NA]	1,49 [0,56; 3,98] p=0,4314	1,27 [0,70; 2,30] p=0,4385	9,50% [-13,70%; 32,80%] p=0,4225	1,24 [0,57; 2,68] p=0,5856
65 bis <85 kg	32/60 (53,3%)	10,35 [4,43; 18,73]	37/78 (47,4%)	8,77 [3,71; 12,95]	1,27 [0,65; 2,49] p=0,4937	1,12 [0,81; 1,57] p=0,4898	5,90% [-10,90%; 22,70%] p=0,4914	0,89 [0,55; 1,43] p=0,6257
>=85 kg	14/33 (42,4%)	17,84 [2,86; NA]	14/29 (48,3%)	5,91 [3,02; NA]	0,79 [0,29; 2,15] p=0,6468	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6438	-5,90% [-30,70%; 18,90%] p=0,6438	0,75 [0,35; 1,59] p=0,4503

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9963								
ja	46/104 (44,2%)	11,34 [5,36; NA]	42/104 (40,4%)	10,55 [4,70; NA]	1,17 [0,68; 2,03] p=0,5755	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5750	3,80% [-9,60%; 17,30%] p=0,5742	0,93 [0,61; 1,41] p=0,7263
nein	19/31 (61,3%)	4,67 [2,33; 18,73]	19/31 (61,3%)	4,86 [2,86; 17,12]	1,00 [0,36; 2,78] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000	0,00% [-24,20%; 24,20%] p=1,0000	0,93 [0,49; 1,77] p=0,8176

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz

Anhang 4-J Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/135 (48,9%)	4,73 [2,83; NA]	68/135 (50,4%)	3,84 [2,10; 7,49]	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7405	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7408	-2,00% [-13,90%; 9,90%] p=0,7403	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3298
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8161								
<65 Jahre	23/56 (41,1%)	15,74 [2,30; NA]	22/47 (46,8%)	4,86 [2,07; NA]	0,79 [0,36; 1,73] p=0,5607	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5579	-5,70% [-25,00%; 13,50%] p=0,5586	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6558
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	4,01 [2,07; NA]	46/88 (52,3%)	2,79 [1,91; 7,49]	1,09 [0,59; 2,00] p=0,7809	1,04 [0,78; 1,38] p=0,7800	2,20% [-13,00%; 17,30%] p=0,7801	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3443
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0901								
männlich	28/70 (40,0%)	NA [3,94; NA]	35/72 (48,6%)	2,66 [1,28; 16,36]	0,70 [0,36; 1,37] p=0,3035	0,82 [0,57; 1,19] p=0,3049	-8,60% [-24,90%; 7,70%] p=0,2998	0,61 [0,37; 1,02] p=0,0601
weiblich	38/65 (58,5%)	3,09 [1,94; 4,73]	33/63 (52,4%)	3,84 [2,30; 9,72]	1,28 [0,64; 2,57] p=0,4906	1,12 [0,82; 1,52] p=0,4904	6,10% [-11,10%; 23,30%] p=0,4882	1,12 [0,70; 1,80] p=0,6349

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4206								
weiß	54/119 (45,4%)	5,06 [3,75; NA]	60/120 (50,0%)	4,14 [2,10; 9,72]	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4754	0,91 [0,69; 1,18] p=0,4752	-4,60% [-17,30%; 8,00%] p=0,4740	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1768
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	2,23 [0,99; 3,29]	8/15 (53,3%)	2,79 [0,99; NA]	2,63 [0,57; 12,00] p=0,2152	1,41 [0,81; 2,44] p=0,2256	21,70% [-11,30%; 54,60%] p=0,1978	1,15 [0,45; 2,93] p=0,7717
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7221								
I	30/59 (50,8%)	4,43 [2,23; NA]	35/58 (60,3%)	3,71 [1,91; 7,49]	0,68 [0,33; 1,42] p=0,3034	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3036	-9,50% [-27,40%; 8,40%] p=0,2990	0,72 [0,44; 1,18] p=0,1916
II	22/45 (48,9%)	5,55 [1,97; NA]	19/47 (40,4%)	NA [2,07; NA]	1,41 [0,62; 3,22] p=0,4168	1,21 [0,77; 1,91] p=0,4159	8,50% [-11,80%; 28,70%] p=0,4127	0,98 [0,53; 1,84] p=0,9623
III	14/31 (45,2%)	4,63 [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	4,14 [1,05; NA]	0,94 [0,34; 2,58] p=0,9069	0,97 [0,56; 1,67] p=0,9061	-1,50% [-26,50%; 23,50%] p=0,9061	0,95 [0,44; 2,03] p=0,8950
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3105								
I	14/24 (58,3%)	4,43 [1,35; NA]	10/20 (50,0%)	7,49 [1,94; NA]	1,40 [0,42; 4,62] p=0,5848	1,17 [0,67; 2,03] p=0,5852	8,30% [-21,10%; 37,80%] p=0,5796	1,36 [0,60; 3,11] p=0,4591
II	33/65 (50,8%)	4,73 [2,04; NA]	37/80 (46,3%)	2,86 [1,45; NA]	1,20 [0,62; 2,31] p=0,5894	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5869	4,50% [-11,80%; 20,90%] p=0,5878	0,85 [0,53; 1,38] p=0,5173

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	4/18 (22,2%)	NA [1,94; NA]	7/12 (58,3%)	4,14 [0,99; 5,82]	0,20 [0,04; 1,01] p=0,0480	0,38 [0,14; 1,02] p=0,0555	-36,10% [-70,00%; -2,20%] p=0,0366	0,42 [0,12; 1,45] p=0,1701
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3354								
2-3	51/114 (44,7%)	5,55 [3,29; NA]	57/113 (50,4%)	3,84 [2,10; 7,49]	0,80 [0,47; 1,34] p=0,3905	0,89 [0,67; 1,17] p=0,3904	-5,70% [-18,70%; 7,30%] p=0,3887	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1650
>=4	15/21 (71,4%)	2,04 [1,18; 5,06]	11/22 (50,0%)	2,23 [1,02; 16,36]	2,50 [0,71; 8,84] p=0,1557	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1602	21,40% [-7,00%; 49,90%] p=0,1400	1,29 [0,57; 2,93] p=0,5419
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7025								
IgG	36/69 (52,2%)	4,43 [2,04; NA]	35/69 (50,7%)	3,84 [2,07; 15,51]	1,06 [0,54; 2,07] p=0,8652	1,03 [0,74; 1,42] p=0,8648	1,40% [-15,20%; 18,10%] p=0,8647	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5778
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	3,29 [1,02; 5,55]	17/27 (63,0%)	1,97 [1,02; 5,82]	0,83 [0,28; 2,44] p=0,7418	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7393	-4,30% [-29,90%; 21,20%] p=0,7391	0,72 [0,36; 1,45] p=0,3590
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3263								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	3,75 [1,94; NA]	16/30 (53,3%)	2,86 [1,15; 4,14]	0,70 [0,27; 1,85] p=0,4752	0,83 [0,51; 1,37] p=0,4707	-8,90% [-33,00%; 15,20%] p=0,4703	0,63 [0,31; 1,28] p=0,2030
Standardrisiko	30/58 (51,7%)	4,86 [1,97; NA]	31/63 (49,2%)	5,39 [2,10; NA]	1,11 [0,54; 2,26] p=0,7829	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7819	2,50% [-15,30%; 20,30%] p=0,7819	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8755

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0620								
normal	63/121 (52,1%)	4,01 [2,63; 15,74]	55/112 (49,1%)	3,84 [2,07; 15,51]	1,13 [0,67; 1,88] p=0,6524	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6523	3,00% [-9,90%; 15,80%] p=0,6516	0,94 [0,65; 1,36] p=0,7469
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,55; NA]	13/23 (56,5%)	3,75 [0,99; 5,82]	0,21 [0,05; 0,96] p=0,0393	0,38 [0,13; 1,10] p=0,0743	-35,10% [-64,60%; -5,60%] p=0,0199	0,25 [0,07; 0,91] p=0,0350
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2871								
ECOG-PS 0	35/80 (43,8%)	15,74 [2,83; NA]	27/66 (40,9%)	9,72 [3,71; NA]	1,12 [0,58; 2,17] p=0,7305	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7304	2,80% [-13,20%; 18,90%] p=0,7293	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8609
ECOG-PS >=1	31/55 (56,4%)	3,75 [1,94; 5,55]	41/69 (59,4%)	1,94 [1,12; 4,14]	0,88 [0,43; 1,81] p=0,7329	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7330	-3,10% [-20,60%; 14,40%] p=0,7320	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1600
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4761								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	4,63 [2,83; NA]	19/44 (43,2%)	7,49 [2,66; NA]	1,06 [0,44; 2,55] p=0,8882	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8874	1,60% [-20,00%; 23,10%] p=0,8875	1,02 [0,53; 1,97] p=0,9533
>60 ml/min	49/97 (50,5%)	4,73 [2,23; NA]	49/91 (53,8%)	2,86 [1,97; 4,86]	0,88 [0,49; 1,55] p=0,6486	0,94 [0,71; 1,23] p=0,6476	-3,30% [-17,60%; 10,90%] p=0,6476	0,76 [0,50; 1,14] p=0,1858

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0560								
<65 kg	23/42 (54,8%)	2,83 [1,15; NA]	14/28 (50,0%)	7,49 [2,10; NA]	1,21 [0,46; 3,16] p=0,6979	1,09 [0,69; 1,74] p=0,6991	4,80% [-19,10%; 28,60%] p=0,6957	1,39 [0,71; 2,74] p=0,3383
65 bis <85 kg	25/60 (41,7%)	15,74 [3,78; NA]	42/78 (53,8%)	2,79 [1,18; 5,82]	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1574	0,77 [0,54; 1,11] p=0,1663	-12,20% [-28,90%; 4,50%] p=0,1522	0,54 [0,32; 0,89] p=0,0157
>=85 kg	18/33 (54,5%)	2,86 [1,05; NA]	12/29 (41,4%)	4,67 [2,00; NA]	1,70 [0,62; 4,66] p=0,3046	1,32 [0,77; 2,25] p=0,3102	13,20% [-11,50%; 37,90%] p=0,2961	1,26 [0,58; 2,70] p=0,5576
Schmerz Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0715								
ja	51/104 (49,0%)	3,94 [1,97; NA]	47/104 (45,2%)	5,39 [2,30; 16,36]	1,17 [0,68; 2,01] p=0,5794	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5788	3,80% [-9,70%; 17,40%] p=0,5782	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9729
nein	15/31 (48,4%)	15,74 [3,09; NA]	21/31 (67,7%)	2,10 [1,87; 4,67]	0,45 [0,16; 1,25] p=0,1256	0,71 [0,46; 1,11] p=0,1315	-19,40% [-43,40%; 4,70%] p=0,1153	0,44 [0,22; 0,87] p=0,0186
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	79/135 (58,5%)	4,01 [2,83; 7,66]	77/135 (57,0%)	3,58 [2,83; 4,67]	1,04 [0,64; 1,70] p=0,8585	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8572	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8573	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5066

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7999								
<65 Jahre	30/56 (53,6%)	3,94 [2,00; 12,62]	24/47 (51,1%)	4,04 [1,87; 12,29]	1,11 [0,51; 2,40] p=0,8006	1,05 [0,72; 1,52] p=0,8002	2,50% [-16,90%; 21,90%] p=0,7996	0,97 [0,56; 1,68] p=0,9176
>=65 Jahre	49/79 (62,0%)	4,01 [2,40; 8,08]	53/88 (60,2%)	3,19 [2,37; 4,67]	1,08 [0,58; 2,01] p=0,8125	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8117	1,80% [-13,00%; 16,60%] p=0,8118	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5044
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9704								
männlich	39/70 (55,7%)	4,73 [2,20; 7,88]	40/72 (55,6%)	3,75 [2,79; 7,66]	1,01 [0,52; 1,95] p=0,9849	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9848	0,20% [-16,20%; 16,50%] p=0,9848	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6432
weiblich	40/65 (61,5%)	3,94 [2,40; 11,40]	37/63 (58,7%)	3,19 [1,94; 8,35]	1,12 [0,55; 2,28] p=0,7466	1,05 [0,79; 1,39] p=0,7459	2,80% [-14,20%; 19,80%] p=0,7455	0,87 [0,56; 1,38] p=0,5585
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2783								
weiß	68/119 (57,1%)	3,94 [2,83; 7,42]	71/120 (59,2%)	3,25 [2,76; 4,67]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7517	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7512	-2,00% [-14,50%; 10,50%] p=0,7511	0,85 [0,60; 1,19] p=0,3322
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	5,58 [0,99; 12,62]	6/15 (40,0%)	NA [0,99; NA]	3,30 [0,75; 14,47] p=0,1138	1,72 [0,85; 3,47] p=0,1307	28,80% [-4,90%; 62,40%] p=0,0937	1,38 [0,50; 3,83] p=0,5355

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3656								
I	38/59 (64,4%)	3,71 [2,20; 7,00]	33/58 (56,9%)	5,55 [3,58; 11,07]	1,37 [0,65; 2,89] p=0,4077	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4077	7,50% [-10,10%; 25,20%] p=0,4044	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5627
II	25/45 (55,6%)	7,88 [2,00; 13,73]	25/47 (53,2%)	2,96 [1,94; 5,13]	1,10 [0,48; 2,50] p=0,8210	1,04 [0,72; 1,52] p=0,8199	2,40% [-18,00%; 22,70%] p=0,8199	0,78 [0,44; 1,37] p=0,3829
III	16/31 (51,6%)	3,94 [1,28; NA]	19/30 (63,3%)	1,91 [1,08; 3,75]	0,62 [0,22; 1,72] p=0,3587	0,81 [0,53; 1,26] p=0,3579	-11,70% [-36,40%; 12,90%] p=0,3511	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3272
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7243								
I	16/24 (66,7%)	3,71 [1,97; 7,66]	14/20 (70,0%)	3,94 [1,94; 11,07]	0,86 [0,24; 3,08] p=0,8152	0,95 [0,64; 1,43] p=0,8124	-3,30% [-30,90%; 24,20%] p=0,8125	0,99 [0,48; 2,04] p=0,9686
II	40/65 (61,5%)	4,73 [2,17; 11,63]	42/80 (52,5%)	3,78 [2,37; 7,69]	1,45 [0,74; 2,81] p=0,2765	1,17 [0,88; 1,56] p=0,2721	9,00% [-7,10%; 25,20%] p=0,2716	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8593
III	9/18 (50,0%)	3,75 [1,02; 4,63]	9/12 (75,0%)	1,91 [0,99; 2,92]	0,33 [0,07; 1,65] p=0,1782	0,67 [0,38; 1,17] p=0,1601	-25,00% [-58,70%; 8,70%] p=0,1456	0,59 [0,23; 1,54] p=0,2811
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3668								
2-3	65/114 (57,0%)	3,75 [2,79; 7,00]	63/113 (55,8%)	3,75 [2,83; 7,66]	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8479	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8476	1,30% [-11,60%; 14,20%] p=0,8476	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8410

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	14/21 (66,7%)	7,42 [2,17; NA]	14/22 (63,6%)	2,79 [1,05; NA]	1,14 [0,33; 4,01] p=0,8368	1,05 [0,68; 1,62] p=0,8348	3,00% [-25,40%; 31,50%] p=0,8347	0,65 [0,31; 1,39] p=0,2706
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3004								
IgG	44/69 (63,8%)	3,75 [2,79; 5,82]	41/69 (59,4%)	3,25 [1,94; 5,55]	1,20 [0,60; 2,39] p=0,6009	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6000	4,30% [-11,90%; 20,60%] p=0,5992	0,93 [0,61; 1,44] p=0,7549
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	2,46 [1,15; NA]	12/27 (44,4%)	3,75 [2,37; NA]	1,77 [0,61; 5,11] p=0,2931	1,32 [0,78; 2,22] p=0,2976	14,20% [-11,80%; 40,10%] p=0,2840	1,58 [0,75; 3,34] p=0,2296
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1585								
Hochrisiko	22/36 (61,1%)	3,02 [1,28; 11,63]	14/30 (46,7%)	4,67 [2,76; NA]	1,80 [0,67; 4,79] p=0,2442	1,31 [0,82; 2,08] p=0,2535	14,40% [-9,50%; 38,40%] p=0,2366	1,43 [0,73; 2,82] p=0,2978
Standardrisiko	36/58 (62,1%)	4,63 [2,40; 8,08]	40/63 (63,5%)	2,96 [1,91; 4,67]	0,94 [0,45; 1,97] p=0,8720	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8716	-1,40% [-18,70%; 15,80%] p=0,8715	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3098
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9848								
normal	72/121 (59,5%)	4,01 [2,83; 7,66]	64/112 (57,1%)	3,71 [2,83; 5,13]	1,10 [0,65; 1,86] p=0,7155	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7153	2,40% [-10,30%; 15,00%] p=0,7149	0,89 [0,63; 1,25] p=0,5116
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	3,75 [1,12; NA]	13/23 (56,5%)	2,83 [0,99; NA]	0,77 [0,20; 2,92] p=0,7033	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7050	-6,50% [-39,60%; 26,60%] p=0,6995	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7464

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4642								
ECOG-PS 0	46/80 (57,5%)	4,01 [2,83; 11,63]	40/66 (60,6%)	3,75 [1,91; 7,66]	0,88 [0,45; 1,71] p=0,7052	0,95 [0,72; 1,24] p=0,7033	-3,10% [-19,10%; 12,90%] p=0,7037	0,82 [0,53; 1,25] p=0,3524
ECOG-PS >=1	33/55 (60,0%)	4,63 [2,10; 7,88]	37/69 (53,6%)	3,25 [2,37; 7,69]	1,30 [0,63; 2,66] p=0,4786	1,12 [0,82; 1,52] p=0,4742	6,40% [-11,10%; 23,90%] p=0,4750	1,03 [0,64; 1,65] p=0,9099
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8316								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	2,79 [1,87; 4,73]	27/44 (61,4%)	2,83 [1,91; 4,67]	1,21 [0,49; 2,99] p=0,6801	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6772	4,40% [-16,40%; 25,30%] p=0,6773	0,97 [0,56; 1,69] p=0,9141
>60 ml/min	54/97 (55,7%)	5,58 [2,89; 11,63]	50/91 (54,9%)	3,88 [2,83; 8,35]	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9206	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9204	0,70% [-13,50%; 14,90%] p=0,9204	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5551
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8590								
<65 kg	26/42 (61,9%)	3,75 [2,10; 11,40]	17/28 (60,7%)	2,78 [1,22; 11,20]	1,05 [0,39; 2,81] p=0,9207	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9204	1,20% [-22,10%; 24,50%] p=0,9202	0,78 [0,41; 1,45] p=0,4234
65 bis <85 kg	37/60 (61,7%)	3,71 [2,10; 7,88]	46/78 (59,0%)	3,75 [2,83; 7,66]	1,12 [0,56; 2,23] p=0,7497	1,05 [0,80; 1,37] p=0,7478	2,70% [-13,80%; 19,10%] p=0,7483	0,98 [0,63; 1,52] p=0,9187
>=85 kg	16/33 (48,5%)	7,00 [2,20; NA]	14/29 (48,3%)	3,06 [1,05; NA]	1,01 [0,37; 2,74] p=0,9870	1,00 [0,60; 1,68] p=0,9869	0,20% [-24,70%; 25,10%] p=0,9869	0,83 [0,40; 1,72] p=0,6101

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9210								
ja	57/104 (54,8%)	4,24 [2,83; 8,08]	56/104 (53,8%)	3,58 [2,83; 5,55]	1,04 [0,60; 1,79] p=0,8896	1,02 [0,79; 1,31] p=0,8893	1,00% [-12,60%; 14,50%] p=0,8893	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5606
nein	22/31 (71,0%)	3,75 [1,22; 10,41]	21/31 (67,7%)	3,25 [1,74; 10,41]	1,16 [0,40; 3,43] p=0,7847	1,05 [0,75; 1,46] p=0,7831	3,20% [-19,70%; 26,20%] p=0,7828	0,92 [0,50; 1,68] p=0,7792
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/135 (48,9%)	4,73 [2,83; NA]	68/135 (50,4%)	3,84 [2,10; 7,49]	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7405	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7408	-2,00% [-13,90%; 9,90%] p=0,7403	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3298
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8161								
<65 Jahre	23/56 (41,1%)	15,74 [2,30; NA]	22/47 (46,8%)	4,86 [2,07; NA]	0,79 [0,36; 1,73] p=0,5607	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5579	-5,70% [-25,00%; 13,50%] p=0,5586	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6558
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	4,01 [2,07; NA]	46/88 (52,3%)	2,79 [1,91; 7,49]	1,09 [0,59; 2,00] p=0,7809	1,04 [0,78; 1,38] p=0,7800	2,20% [-13,00%; 17,30%] p=0,7801	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3443
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0901								
männlich	28/70 (40,0%)	NA [3,94; NA]	35/72 (48,6%)	2,66 [1,28; 16,36]	0,70 [0,36; 1,37] p=0,3035	0,82 [0,57; 1,19] p=0,3049	-8,60% [-24,90%; 7,70%] p=0,2998	0,61 [0,37; 1,02] p=0,0601

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiblich	38/65 (58,5%)	3,09 [1,94; 4,73]	33/63 (52,4%)	3,84 [2,30; 9,72]	1,28 [0,64; 2,57] p=0,4906	1,12 [0,82; 1,52] p=0,4904	6,10% [-11,10%; 23,30%] p=0,4882	1,12 [0,70; 1,80] p=0,6349
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4206								
weiß	54/119 (45,4%)	5,06 [3,75; NA]	60/120 (50,0%)	4,14 [2,10; 9,72]	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4754	0,91 [0,69; 1,18] p=0,4752	-4,60% [-17,30%; 8,00%] p=0,4740	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1768
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	2,23 [0,99; 3,29]	8/15 (53,3%)	2,79 [0,99; NA]	2,63 [0,57; 12,00] p=0,2152	1,41 [0,81; 2,44] p=0,2256	21,70% [-11,30%; 54,60%] p=0,1978	1,15 [0,45; 2,93] p=0,7717
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7221								
I	30/59 (50,8%)	4,43 [2,23; NA]	35/58 (60,3%)	3,71 [1,91; 7,49]	0,68 [0,33; 1,42] p=0,3034	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3036	-9,50% [-27,40%; 8,40%] p=0,2990	0,72 [0,44; 1,18] p=0,1916
II	22/45 (48,9%)	5,55 [1,97; NA]	19/47 (40,4%)	NA [2,07; NA]	1,41 [0,62; 3,22] p=0,4168	1,21 [0,77; 1,91] p=0,4159	8,50% [-11,80%; 28,70%] p=0,4127	0,98 [0,53; 1,84] p=0,9623
III	14/31 (45,2%)	4,63 [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	4,14 [1,05; NA]	0,94 [0,34; 2,58] p=0,9069	0,97 [0,56; 1,67] p=0,9061	-1,50% [-26,50%; 23,50%] p=0,9061	0,95 [0,44; 2,03] p=0,8950
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3105								
I	14/24 (58,3%)	4,43 [1,35; NA]	10/20 (50,0%)	7,49 [1,94; NA]	1,40 [0,42; 4,62] p=0,5848	1,17 [0,67; 2,03] p=0,5852	8,30% [-21,10%; 37,80%] p=0,5796	1,36 [0,60; 3,11] p=0,4591

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	33/65 (50,8%)	4,73 [2,04; NA]	37/80 (46,3%)	2,86 [1,45; NA]	1,20 [0,62; 2,31] p=0,5894	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5869	4,50% [-11,80%; 20,90%] p=0,5878	0,85 [0,53; 1,38] p=0,5173
III	4/18 (22,2%)	NA [1,94; NA]	7/12 (58,3%)	4,14 [0,99; 5,82]	0,20 [0,04; 1,01] p=0,0480	0,38 [0,14; 1,02] p=0,0555	-36,10% [-70,00%; -2,20%] p=0,0366	0,42 [0,12; 1,45] p=0,1701
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3354								
2-3	51/114 (44,7%)	5,55 [3,29; NA]	57/113 (50,4%)	3,84 [2,10; 7,49]	0,80 [0,47; 1,34] p=0,3905	0,89 [0,67; 1,17] p=0,3904	-5,70% [-18,70%; 7,30%] p=0,3887	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1650
>=4	15/21 (71,4%)	2,04 [1,18; 5,06]	11/22 (50,0%)	2,23 [1,02; 16,36]	2,50 [0,71; 8,84] p=0,1557	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1602	21,40% [-7,00%; 49,90%] p=0,1400	1,29 [0,57; 2,93] p=0,5419
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7025								
IgG	36/69 (52,2%)	4,43 [2,04; NA]	35/69 (50,7%)	3,84 [2,07; 15,51]	1,06 [0,54; 2,07] p=0,8652	1,03 [0,74; 1,42] p=0,8648	1,40% [-15,20%; 18,10%] p=0,8647	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5778
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	3,29 [1,02; 5,55]	17/27 (63,0%)	1,97 [1,02; 5,82]	0,83 [0,28; 2,44] p=0,7418	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7393	-4,30% [-29,90%; 21,20%] p=0,7391	0,72 [0,36; 1,45] p=0,3590
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3263								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	3,75 [1,94; NA]	16/30 (53,3%)	2,86 [1,15; 4,14]	0,70 [0,27; 1,85] p=0,4752	0,83 [0,51; 1,37] p=0,4707	-8,90% [-33,00%; 15,20%] p=0,4703	0,63 [0,31; 1,28] p=0,2030

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	30/58 (51,7%)	4,86 [1,97; NA]	31/63 (49,2%)	5,39 [2,10; NA]	1,11 [0,54; 2,26] p=0,7829	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7819	2,50% [-15,30%; 20,30%] p=0,7819	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8755
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0620								
normal	63/121 (52,1%)	4,01 [2,63; 15,74]	55/112 (49,1%)	3,84 [2,07; 15,51]	1,13 [0,67; 1,88] p=0,6524	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6523	3,00% [-9,90%; 15,80%] p=0,6516	0,94 [0,65; 1,36] p=0,7469
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,55; NA]	13/23 (56,5%)	3,75 [0,99; 5,82]	0,21 [0,05; 0,96] p=0,0393	0,38 [0,13; 1,10] p=0,0743	-35,10% [-64,60%; -5,60%] p=0,0199	0,25 [0,07; 0,91] p=0,0350
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2871								
ECOG-PS 0	35/80 (43,8%)	15,74 [2,83; NA]	27/66 (40,9%)	9,72 [3,71; NA]	1,12 [0,58; 2,17] p=0,7305	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7304	2,80% [-13,20%; 18,90%] p=0,7293	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8609
ECOG-PS >=1	31/55 (56,4%)	3,75 [1,94; 5,55]	41/69 (59,4%)	1,94 [1,12; 4,14]	0,88 [0,43; 1,81] p=0,7329	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7330	-3,10% [-20,60%; 14,40%] p=0,7320	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1600
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4761								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	4,63 [2,83; NA]	19/44 (43,2%)	7,49 [2,66; NA]	1,06 [0,44; 2,55] p=0,8882	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8874	1,60% [-20,00%; 23,10%] p=0,8875	1,02 [0,53; 1,97] p=0,9533
>60 ml/min	49/97 (50,5%)	4,73 [2,23; NA]	49/91 (53,8%)	2,86 [1,97; 4,86]	0,88 [0,49; 1,55] p=0,6486	0,94 [0,71; 1,23] p=0,6476	-3,30% [-17,60%; 10,90%] p=0,6476	0,76 [0,50; 1,14] p=0,1858

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0560								
<65 kg	23/42 (54,8%)	2,83 [1,15; NA]	14/28 (50,0%)	7,49 [2,10; NA]	1,21 [0,46; 3,16] p=0,6979	1,09 [0,69; 1,74] p=0,6991	4,80% [-19,10%; 28,60%] p=0,6957	1,39 [0,71; 2,74] p=0,3383
65 bis <85 kg	25/60 (41,7%)	15,74 [3,78; NA]	42/78 (53,8%)	2,79 [1,18; 5,82]	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1574	0,77 [0,54; 1,11] p=0,1663	-12,20% [-28,90%; 4,50%] p=0,1522	0,54 [0,32; 0,89] p=0,0157
>=85 kg	18/33 (54,5%)	2,86 [1,05; NA]	12/29 (41,4%)	4,67 [2,00; NA]	1,70 [0,62; 4,66] p=0,3046	1,32 [0,77; 2,25] p=0,3102	13,20% [-11,50%; 37,90%] p=0,2961	1,26 [0,58; 2,70] p=0,5576
Schmerz Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0715								
ja	51/104 (49,0%)	3,94 [1,97; NA]	47/104 (45,2%)	5,39 [2,30; 16,36]	1,17 [0,68; 2,01] p=0,5794	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5788	3,80% [-9,70%; 17,40%] p=0,5782	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9729
nein	15/31 (48,4%)	15,74 [3,09; NA]	21/31 (67,7%)	2,10 [1,87; 4,67]	0,45 [0,16; 1,25] p=0,1256	0,71 [0,46; 1,11] p=0,1315	-19,40% [-43,40%; 4,70%] p=0,1153	0,44 [0,22; 0,87] p=0,0186
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	79/135 (58,5%)	4,01 [2,83; 7,66]	77/135 (57,0%)	3,58 [2,83; 4,67]	1,04 [0,64; 1,70] p=0,8585	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8572	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8573	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5066

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7999								
<65 Jahre	30/56 (53,6%)	3,94 [2,00; 12,62]	24/47 (51,1%)	4,04 [1,87; 12,29]	1,11 [0,51; 2,40] p=0,8006	1,05 [0,72; 1,52] p=0,8002	2,50% [-16,90%; 21,90%] p=0,7996	0,97 [0,56; 1,68] p=0,9176
>=65 Jahre	49/79 (62,0%)	4,01 [2,40; 8,08]	53/88 (60,2%)	3,19 [2,37; 4,67]	1,08 [0,58; 2,01] p=0,8125	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8117	1,80% [-13,00%; 16,60%] p=0,8118	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5044
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9704								
männlich	39/70 (55,7%)	4,73 [2,20; 7,88]	40/72 (55,6%)	3,75 [2,79; 7,66]	1,01 [0,52; 1,95] p=0,9849	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9848	0,20% [-16,20%; 16,50%] p=0,9848	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6432
weiblich	40/65 (61,5%)	3,94 [2,40; 11,40]	37/63 (58,7%)	3,19 [1,94; 8,35]	1,12 [0,55; 2,28] p=0,7466	1,05 [0,79; 1,39] p=0,7459	2,80% [-14,20%; 19,80%] p=0,7455	0,87 [0,56; 1,38] p=0,5585
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2783								
weiß	68/119 (57,1%)	3,94 [2,83; 7,42]	71/120 (59,2%)	3,25 [2,76; 4,67]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7517	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7512	-2,00% [-14,50%; 10,50%] p=0,7511	0,85 [0,60; 1,19] p=0,3322
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	5,58 [0,99; 12,62]	6/15 (40,0%)	NA [0,99; NA]	3,30 [0,75; 14,47] p=0,1138	1,72 [0,85; 3,47] p=0,1307	28,80% [-4,90%; 62,40%] p=0,0937	1,38 [0,50; 3,83] p=0,5355

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3656								
I	38/59 (64,4%)	3,71 [2,20; 7,00]	33/58 (56,9%)	5,55 [3,58; 11,07]	1,37 [0,65; 2,89] p=0,4077	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4077	7,50% [-10,10%; 25,20%] p=0,4044	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5627
II	25/45 (55,6%)	7,88 [2,00; 13,73]	25/47 (53,2%)	2,96 [1,94; 5,13]	1,10 [0,48; 2,50] p=0,8210	1,04 [0,72; 1,52] p=0,8199	2,40% [-18,00%; 22,70%] p=0,8199	0,78 [0,44; 1,37] p=0,3829
III	16/31 (51,6%)	3,94 [1,28; NA]	19/30 (63,3%)	1,91 [1,08; 3,75]	0,62 [0,22; 1,72] p=0,3587	0,81 [0,53; 1,26] p=0,3579	-11,70% [-36,40%; 12,90%] p=0,3511	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3272
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7243								
I	16/24 (66,7%)	3,71 [1,97; 7,66]	14/20 (70,0%)	3,94 [1,94; 11,07]	0,86 [0,24; 3,08] p=0,8152	0,95 [0,64; 1,43] p=0,8124	-3,30% [-30,90%; 24,20%] p=0,8125	0,99 [0,48; 2,04] p=0,9686
II	40/65 (61,5%)	4,73 [2,17; 11,63]	42/80 (52,5%)	3,78 [2,37; 7,69]	1,45 [0,74; 2,81] p=0,2765	1,17 [0,88; 1,56] p=0,2721	9,00% [-7,10%; 25,20%] p=0,2716	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8593
III	9/18 (50,0%)	3,75 [1,02; 4,63]	9/12 (75,0%)	1,91 [0,99; 2,92]	0,33 [0,07; 1,65] p=0,1782	0,67 [0,38; 1,17] p=0,1601	-25,00% [-58,70%; 8,70%] p=0,1456	0,59 [0,23; 1,54] p=0,2811
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3668								
2-3	65/114 (57,0%)	3,75 [2,79; 7,00]	63/113 (55,8%)	3,75 [2,83; 7,66]	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8479	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8476	1,30% [-11,60%; 14,20%] p=0,8476	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8410

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	14/21 (66,7%)	7,42 [2,17; NA]	14/22 (63,6%)	2,79 [1,05; NA]	1,14 [0,33; 4,01] p=0,8368	1,05 [0,68; 1,62] p=0,8348	3,00% [-25,40%; 31,50%] p=0,8347	0,65 [0,31; 1,39] p=0,2706
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3004								
IgG	44/69 (63,8%)	3,75 [2,79; 5,82]	41/69 (59,4%)	3,25 [1,94; 5,55]	1,20 [0,60; 2,39] p=0,6009	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6000	4,30% [-11,90%; 20,60%] p=0,5992	0,93 [0,61; 1,44] p=0,7549
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	2,46 [1,15; NA]	12/27 (44,4%)	3,75 [2,37; NA]	1,77 [0,61; 5,11] p=0,2931	1,32 [0,78; 2,22] p=0,2976	14,20% [-11,80%; 40,10%] p=0,2840	1,58 [0,75; 3,34] p=0,2296
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1585								
Hochrisiko	22/36 (61,1%)	3,02 [1,28; 11,63]	14/30 (46,7%)	4,67 [2,76; NA]	1,80 [0,67; 4,79] p=0,2442	1,31 [0,82; 2,08] p=0,2535	14,40% [-9,50%; 38,40%] p=0,2366	1,43 [0,73; 2,82] p=0,2978
Standardrisiko	36/58 (62,1%)	4,63 [2,40; 8,08]	40/63 (63,5%)	2,96 [1,91; 4,67]	0,94 [0,45; 1,97] p=0,8720	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8716	-1,40% [-18,70%; 15,80%] p=0,8715	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3098
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9848								
normal	72/121 (59,5%)	4,01 [2,83; 7,66]	64/112 (57,1%)	3,71 [2,83; 5,13]	1,10 [0,65; 1,86] p=0,7155	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7153	2,40% [-10,30%; 15,00%] p=0,7149	0,89 [0,63; 1,25] p=0,5116
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	3,75 [1,12; NA]	13/23 (56,5%)	2,83 [0,99; NA]	0,77 [0,20; 2,92] p=0,7033	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7050	-6,50% [-39,60%; 26,60%] p=0,6995	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7464

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4642								
ECOG-PS 0	46/80 (57,5%)	4,01 [2,83; 11,63]	40/66 (60,6%)	3,75 [1,91; 7,66]	0,88 [0,45; 1,71] p=0,7052	0,95 [0,72; 1,24] p=0,7033	-3,10% [-19,10%; 12,90%] p=0,7037	0,82 [0,53; 1,25] p=0,3524
ECOG-PS >=1	33/55 (60,0%)	4,63 [2,10; 7,88]	37/69 (53,6%)	3,25 [2,37; 7,69]	1,30 [0,63; 2,66] p=0,4786	1,12 [0,82; 1,52] p=0,4742	6,40% [-11,10%; 23,90%] p=0,4750	1,03 [0,64; 1,65] p=0,9099
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8316								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	2,79 [1,87; 4,73]	27/44 (61,4%)	2,83 [1,91; 4,67]	1,21 [0,49; 2,99] p=0,6801	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6772	4,40% [-16,40%; 25,30%] p=0,6773	0,97 [0,56; 1,69] p=0,9141
>60 ml/min	54/97 (55,7%)	5,58 [2,89; 11,63]	50/91 (54,9%)	3,88 [2,83; 8,35]	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9206	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9204	0,70% [-13,50%; 14,90%] p=0,9204	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5551
Schmerz Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8590								
<65 kg	26/42 (61,9%)	3,75 [2,10; 11,40]	17/28 (60,7%)	2,78 [1,22; 11,20]	1,05 [0,39; 2,81] p=0,9207	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9204	1,20% [-22,10%; 24,50%] p=0,9202	0,78 [0,41; 1,45] p=0,4234
65 bis <85 kg	37/60 (61,7%)	3,71 [2,10; 7,88]	46/78 (59,0%)	3,75 [2,83; 7,66]	1,12 [0,56; 2,23] p=0,7497	1,05 [0,80; 1,37] p=0,7478	2,70% [-13,80%; 19,10%] p=0,7483	0,98 [0,63; 1,52] p=0,9187
>=85 kg	16/33 (48,5%)	7,00 [2,20; NA]	14/29 (48,3%)	3,06 [1,05; NA]	1,01 [0,37; 2,74] p=0,9870	1,00 [0,60; 1,68] p=0,9869	0,20% [-24,70%; 25,10%] p=0,9869	0,83 [0,40; 1,72] p=0,6101

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9210								
ja	57/104 (54,8%)	4,24 [2,83; 8,08]	56/104 (53,8%)	3,58 [2,83; 5,55]	1,04 [0,60; 1,79] p=0,8896	1,02 [0,79; 1,31] p=0,8893	1,00% [-12,60%; 14,50%] p=0,8893	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5606
nein	22/31 (71,0%)	3,75 [1,22; 10,41]	21/31 (67,7%)	3,25 [1,74; 10,41]	1,16 [0,40; 3,43] p=0,7847	1,05 [0,75; 1,46] p=0,7831	3,20% [-19,70%; 26,20%] p=0,7828	0,92 [0,50; 1,68] p=0,7792

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue

Anhang 4-J Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/135 (62,2%)	3,75 [2,83; 5,32]	73/135 (54,1%)	4,63 [2,10; 6,60]	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1622	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1712	8,50% [-3,50%; 20,50%] p=0,1673	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6326
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7235								
<65 Jahre	35/56 (62,5%)	3,22 [1,91; 3,98]	27/47 (57,4%)	2,83 [1,18; 16,46]	1,24 [0,56; 2,73] p=0,6035	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6044	5,10% [-13,90%; 24,00%] p=0,6020	1,14 [0,68; 1,91] p=0,6326
>=65 Jahre	49/79 (62,0%)	4,83 [2,89; 9,00]	46/88 (52,3%)	5,22 [2,23; 9,20]	1,49 [0,80; 2,77] p=0,2052	1,19 [0,91; 1,54] p=0,2038	9,80% [-5,20%; 24,70%] p=0,2010	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9599
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6926								
männlich	41/70 (58,6%)	5,32 [2,83; 7,06]	39/72 (54,2%)	2,86 [1,87; 9,20]	1,20 [0,62; 2,32] p=0,5980	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5969	4,40% [-11,90%; 20,70%] p=0,5963	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9481
weiblich	43/65 (66,2%)	3,09 [2,79; 4,73]	34/63 (54,0%)	4,67 [2,10; 6,60]	1,67 [0,82; 3,40] p=0,1608	1,23 [0,92; 1,63] p=0,1641	12,20% [-4,70%; 29,00%] p=0,1563	1,13 [0,72; 1,79] p=0,5953

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1667								
weiß	71/119 (59,7%)	3,98 [2,83; 6,01]	66/120 (55,0%)	3,78 [1,97; 6,60]	1,21 [0,72; 2,02] p=0,4670	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4666	4,70% [-7,90%; 17,20%] p=0,4656	0,96 [0,69; 1,36] p=0,8347
nicht-weiß	13/16 (81,3%)	2,89 [0,99; 3,71]	7/15 (46,7%)	9,20 [1,02; NA]	4,95 [0,99; 24,88] p=0,0479	1,74 [0,96; 3,14] p=0,0655	34,60% [2,90%; 66,30%] p=0,0323	2,16 [0,84; 5,59] p=0,1105
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5032								
I	33/59 (55,9%)	5,78 [3,94; 14,00]	32/58 (55,2%)	6,50 [2,10; 9,53]	1,03 [0,50; 2,14] p=0,9344	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9341	0,80% [-17,20%; 18,80%] p=0,9341	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5297
II	33/45 (73,3%)	2,79 [1,48; 3,38]	23/47 (48,9%)	2,79 [1,18; NA]	2,87 [1,20; 6,88] p=0,0171	1,50 [1,06; 2,11] p=0,0201	24,40% [5,10%; 43,70%] p=0,0131	1,29 [0,75; 2,23] p=0,3561
III	18/31 (58,1%)	2,10 [1,08; 3,84]	18/30 (60,0%)	2,86 [1,84; 5,22]	0,92 [0,33; 2,56] p=0,8789	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8779	-1,90% [-26,60%; 22,70%] p=0,8778	1,22 [0,63; 2,38] p=0,5572
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4444								
I	11/24 (45,8%)	6,50 [3,75; NA]	12/20 (60,0%)	4,63 [1,94; NA]	0,56 [0,17; 1,88] p=0,3544	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3486	-14,20% [-43,50%; 15,10%] p=0,3433	0,62 [0,27; 1,41] p=0,2496
II	46/65 (70,8%)	2,89 [2,23; 3,94]	43/80 (53,8%)	2,79 [1,87; 6,50]	2,08 [1,04; 4,16] p=0,0370	1,32 [1,02; 1,70] p=0,0355	17,00% [1,50%; 32,60%] p=0,0319	1,10 [0,72; 1,69] p=0,6509

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	7/18 (38,9%)	2,10 [1,51; NA]	7/12 (58,3%)	2,86 [0,95; NA]	0,46 [0,10; 2,01] p=0,3038	0,67 [0,32; 1,41] p=0,2900	-19,40% [-55,30%; 16,40%] p=0,2878	0,73 [0,25; 2,13] p=0,5690
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0140								
2-3	65/114 (57,0%)	4,67 [3,38; 6,50]	63/113 (55,8%)	4,14 [1,94; 6,60]	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8479	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8476	1,30% [-11,60%; 14,20%] p=0,8476	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4871
>=4	19/21 (90,5%)	1,94 [0,99; 2,79]	10/22 (45,5%)	4,67 [1,91; NA]	11,40 [2,12; 61,25] p=0,0019	1,99 [1,23; 3,21] p=0,0048	45,00% [20,70%; 69,30%] p=0,0003	2,61 [1,18; 5,78] p=0,0183
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8676								
IgG	46/69 (66,7%)	3,78 [2,10; 7,42]	38/69 (55,1%)	2,86 [1,91; 9,53]	1,63 [0,82; 3,25] p=0,1644	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1665	11,60% [-4,60%; 27,80%] p=0,1599	1,08 [0,70; 1,67] p=0,7278
nicht-IgG	16/29 (55,2%)	3,71 [1,87; NA]	14/27 (51,9%)	4,63 [1,87; NA]	1,14 [0,40; 3,27] p=0,8051	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8038	3,30% [-22,80%; 29,50%] p=0,8033	1,07 [0,52; 2,22] p=0,8493
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5882								
Hochrisiko	23/36 (63,9%)	2,83 [1,94; 4,67]	15/30 (50,0%)	4,14 [1,02; 6,60]	1,77 [0,66; 4,75] p=0,2593	1,28 [0,83; 1,97] p=0,2683	13,90% [-9,90%; 37,70%] p=0,2527	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8256
Standardrisiko	36/58 (62,1%)	3,78 [2,89; 7,42]	38/63 (60,3%)	2,86 [1,94; 5,91]	1,08 [0,52; 2,24] p=0,8441	1,03 [0,78; 1,37] p=0,8433	1,80% [-15,60%; 19,10%] p=0,8434	0,86 [0,54; 1,37] p=0,5281

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5845								
normal	74/121 (61,2%)	3,78 [2,89; 5,32]	60/112 (53,6%)	4,67 [2,10; 8,64]	1,36 [0,81; 2,30] p=0,2429	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2452	7,60% [-5,10%; 20,30%] p=0,2409	1,04 [0,73; 1,47] p=0,8286
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	10/14 (71,4%)	1,94 [0,99; 9,49]	13/23 (56,5%)	2,86 [0,99; NA]	1,92 [0,46; 7,98] p=0,3711	1,26 [0,78; 2,06] p=0,3472	14,90% [-16,20%; 46,10%] p=0,3483	1,24 [0,52; 2,91] p=0,6297
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2419								
ECOG-PS 0	46/80 (57,5%)	5,52 [3,09; 9,00]	34/66 (51,5%)	5,91 [2,04; 11,79]	1,27 [0,66; 2,45] p=0,4711	1,12 [0,83; 1,51] p=0,4734	6,00% [-10,20%; 22,20%] p=0,4692	0,92 [0,59; 1,45] p=0,7197
ECOG-PS >=1	38/55 (69,1%)	2,83 [1,91; 3,78]	39/69 (56,5%)	2,86 [1,91; 7,06]	1,72 [0,82; 3,62] p=0,1534	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1482	12,60% [-4,30%; 29,50%] p=0,1452	1,39 [0,88; 2,21] p=0,1585
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7963								
=<60 ml/min	24/38 (63,2%)	3,78 [2,79; 4,83]	24/44 (54,5%)	4,67 [1,87; 9,53]	1,43 [0,59; 3,47] p=0,4327	1,16 [0,81; 1,67] p=0,4285	8,60% [-12,60%; 29,90%] p=0,4270	1,18 [0,66; 2,11] p=0,5697
>60 ml/min	60/97 (61,9%)	3,75 [2,17; 6,01]	49/91 (53,8%)	4,14 [2,23; 8,64]	1,39 [0,78; 2,48] p=0,2675	1,15 [0,90; 1,47] p=0,2696	8,00% [-6,10%; 22,10%] p=0,2650	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8708

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4032								
<65 kg	28/42 (66,7%)	3,09 [2,79; 3,94]	15/28 (53,6%)	5,91 [1,87; 11,79]	1,73 [0,65; 4,63] p=0,2736	1,24 [0,83; 1,87] p=0,2908	13,10% [-10,20%; 36,40%] p=0,2714	1,33 [0,70; 2,54] p=0,3818
65 bis <85 kg	33/60 (55,0%)	4,93 [1,91; NA]	43/78 (55,1%)	4,14 [1,91; 6,50]	0,99 [0,51; 1,96] p=0,9881	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9880	-0,10% [-16,90%; 16,60%] p=0,9880	0,85 [0,54; 1,35] p=0,4952
>=85 kg	23/33 (69,7%)	3,75 [1,94; 9,49]	15/29 (51,7%)	2,86 [1,94; NA]	2,15 [0,76; 6,07] p=0,1505	1,35 [0,89; 2,05] p=0,1614	18,00% [-6,00%; 42,00%] p=0,1424	1,30 [0,67; 2,53] p=0,4410
Fatigue Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,7812								
ja	61/104 (58,7%)	3,75 [2,83; 5,78]	53/104 (51,0%)	4,67 [2,04; 9,53]	1,36 [0,79; 2,36] p=0,2662	1,15 [0,90; 1,48] p=0,2668	7,70% [-5,80%; 21,20%] p=0,2636	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9010
nein	23/31 (74,2%)	3,78 [1,08; 5,32]	20/31 (64,5%)	2,86 [1,91; 7,06]	1,58 [0,53; 4,70] p=0,4124	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4115	9,70% [-13,10%; 32,50%] p=0,4060	1,14 [0,62; 2,10] p=0,6718
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	94/135 (69,6%)	2,33 [1,91; 3,75]	85/135 (63,0%)	2,14 [1,94; 3,15]	1,35 [0,81; 2,25] p=0,2497	1,10 [0,93; 1,31] p=0,2486	6,60% [-4,60%; 17,80%] p=0,2467	1,00 [0,73; 1,35] p=0,9825

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6388								
<65 Jahre	35/56 (62,5%)	2,83 [1,91; 4,60]	26/47 (55,3%)	3,84 [1,97; 7,66]	1,35 [0,61; 2,96] p=0,4623	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4650	7,20% [-11,90%; 26,20%] p=0,4600	1,10 [0,66; 1,85] p=0,7155
>=65 Jahre	59/79 (74,7%)	2,02 [1,25; 3,78]	59/88 (67,0%)	1,97 [1,91; 2,76]	1,45 [0,74; 2,85] p=0,2806	1,11 [0,92; 1,35] p=0,2776	7,60% [-6,10%; 21,40%] p=0,2754	0,95 [0,66; 1,38] p=0,8044
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6619								
männlich	50/70 (71,4%)	1,97 [1,87; 3,78]	43/72 (59,7%)	2,37 [1,91; 4,76]	1,69 [0,84; 3,40] p=0,1438	1,20 [0,94; 1,52] p=0,1450	11,70% [-3,80%; 27,20%] p=0,1389	1,07 [0,70; 1,62] p=0,7601
weiblich	44/65 (67,7%)	2,83 [1,31; 4,60]	42/63 (66,7%)	2,14 [1,91; 3,19]	1,05 [0,50; 2,19] p=0,9021	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9017	1,00% [-15,20%; 17,30%] p=0,9017	0,90 [0,58; 1,38] p=0,6165
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6605								
weiß	83/119 (69,7%)	2,33 [1,91; 3,75]	78/120 (65,0%)	2,14 [1,94; 2,96]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4348	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4343	4,70% [-7,10%; 16,60%] p=0,4331	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7427
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	1,91 [0,99; 4,67]	7/15 (46,7%)	3,71 [0,99; NA]	2,51 [0,58; 10,88] p=0,2206	1,47 [0,78; 2,78] p=0,2309	22,10% [-11,90%; 56,00%] p=0,2025	1,20 [0,45; 3,21] p=0,7241

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2445								
I	43/59 (72,9%)	1,94 [1,31; 3,78]	40/58 (69,0%)	2,14 [1,91; 3,75]	1,21 [0,54; 2,69] p=0,6423	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6415	3,90% [-12,50%; 20,40%] p=0,6407	0,97 [0,62; 1,50] p=0,8790
II	34/45 (75,6%)	2,40 [1,25; 4,63]	26/47 (55,3%)	3,15 [1,97; 10,19]	2,50 [1,02; 6,08] p=0,0428	1,37 [1,01; 1,85] p=0,0458	20,20% [1,30%; 39,20%] p=0,0365	1,29 [0,76; 2,17] p=0,3465
III	17/31 (54,8%)	3,75 [1,28; 9,04]	19/30 (63,3%)	1,91 [1,08; 2,00]	0,70 [0,25; 1,96] p=0,5036	0,87 [0,57; 1,32] p=0,5013	-8,50% [-33,10%; 16,10%] p=0,4982	0,64 [0,32; 1,26] p=0,1934
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8540								
I	18/24 (75,0%)	2,83 [1,18; 5,82]	13/20 (65,0%)	3,71 [1,91; 7,66]	1,61 [0,44; 5,95] p=0,4742	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4787	10,00% [-17,10%; 37,10%] p=0,4703	1,31 [0,63; 2,69] p=0,4690
II	50/65 (76,9%)	2,33 [1,51; 3,94]	46/80 (57,5%)	2,83 [1,94; 4,86]	2,46 [1,19; 5,10] p=0,0143	1,34 [1,06; 1,69] p=0,0134	19,40% [4,50%; 34,30%] p=0,0107	1,15 [0,76; 1,73] p=0,5072
III	9/18 (50,0%)	1,87 [1,02; 4,01]	7/12 (58,3%)	1,96 [0,99; NA]	0,71 [0,16; 3,12] p=0,6594	0,86 [0,44; 1,67] p=0,6495	-8,30% [-44,50%; 27,90%] p=0,6520	0,91 [0,33; 2,51] p=0,8603
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2126								
2-3	81/114 (71,1%)	1,94 [1,31; 3,06]	71/113 (62,8%)	2,04 [1,91; 2,96]	1,45 [0,83; 2,53] p=0,1889	1,13 [0,94; 1,36] p=0,1902	8,20% [-4,00%; 20,40%] p=0,1864	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6284

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	13/21 (61,9%)	8,05 [2,40; NA]	14/22 (63,6%)	3,15 [1,41; 7,75]	0,93 [0,27; 3,20] p=0,9076	0,97 [0,61; 1,54] p=0,9066	-1,70% [-30,60%; 27,20%] p=0,9065	0,59 [0,27; 1,27] p=0,1797
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6716								
IgG	51/69 (73,9%)	2,63 [1,51; 4,63]	44/69 (63,8%)	2,89 [1,94; 4,67]	1,61 [0,78; 3,33] p=0,1999	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2013	10,10% [-5,20%; 25,50%] p=0,1955	1,11 [0,74; 1,68] p=0,6056
nicht-IgG	20/29 (69,0%)	1,91 [1,05; 2,83]	16/27 (59,3%)	1,94 [1,15; NA]	1,53 [0,51; 4,59] p=0,4529	1,16 [0,78; 1,73] p=0,4537	9,70% [-15,30%; 34,70%] p=0,4474	1,10 [0,56; 2,17] p=0,7864
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7642								
Hochrisiko	25/36 (69,4%)	2,86 [1,87; 4,01]	16/30 (53,3%)	2,83 [1,15; 13,60]	1,99 [0,72; 5,45] p=0,1824	1,30 [0,87; 1,94] p=0,1945	16,10% [-7,20%; 39,50%] p=0,1762	1,34 [0,70; 2,56] p=0,3786
Standardrisiko	44/58 (75,9%)	2,33 [1,25; 3,78]	40/63 (63,5%)	2,37 [1,91; 3,71]	1,81 [0,82; 3,98] p=0,1418	1,20 [0,94; 1,51] p=0,1409	12,40% [-3,80%; 28,60%] p=0,1346	1,11 [0,71; 1,72] p=0,6446
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6564								
normal	87/121 (71,9%)	2,10 [1,87; 3,09]	75/112 (67,0%)	2,04 [1,91; 2,96]	1,26 [0,72; 2,21] p=0,4144	1,07 [0,91; 1,27] p=0,4156	4,90% [-6,90%; 16,80%] p=0,4135	0,92 [0,67; 1,26] p=0,5982
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	3,75 [0,99; NA]	10/23 (43,5%)	3,84 [0,99; NA]	1,30 [0,34; 4,93] p=0,7033	1,15 [0,57; 2,32] p=0,6960	6,50% [-26,60%; 39,60%] p=0,6995	1,07 [0,38; 3,00] p=0,8945

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8648								
ECOG-PS 0	60/80 (75,0%)	2,17 [1,87; 3,75]	47/66 (71,2%)	2,14 [1,91; 3,15]	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6079	1,05 [0,86; 1,28] p=0,6094	3,80% [-10,70%; 18,30%] p=0,6079	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7323
ECOG-PS >=1	34/55 (61,8%)	2,33 [1,35; 8,05]	38/69 (55,1%)	2,14 [1,91; 4,76]	1,32 [0,64; 2,72] p=0,4513	1,12 [0,83; 1,51] p=0,4466	6,70% [-10,60%; 24,10%] p=0,4472	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9482
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7936								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	1,87 [1,02; 4,01]	28/44 (63,6%)	1,97 [1,28; 3,19]	1,10 [0,44; 2,73] p=0,8398	1,03 [0,75; 1,42] p=0,8385	2,20% [-18,60%; 22,90%] p=0,8387	0,96 [0,54; 1,69] p=0,8801
>60 ml/min	69/97 (71,1%)	2,79 [1,91; 4,01]	57/91 (62,6%)	2,76 [1,94; 3,84]	1,47 [0,80; 2,71] p=0,2168	1,14 [0,93; 1,39] p=0,2196	8,50% [-4,90%; 21,90%] p=0,2146	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9508
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9464								
<65 kg	26/42 (61,9%)	3,75 [1,51; 6,47]	17/28 (60,7%)	2,66 [1,31; 5,55]	1,05 [0,39; 2,81] p=0,9207	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9204	1,20% [-22,10%; 24,50%] p=0,9202	0,93 [0,50; 1,74] p=0,8265
65 bis <85 kg	45/60 (75,0%)	1,94 [1,31; 2,86]	50/78 (64,1%)	2,14 [1,94; 2,89]	1,68 [0,80; 3,54] p=0,1722	1,17 [0,94; 1,46] p=0,1641	10,90% [-4,40%; 26,20%] p=0,1621	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8140
>=85 kg	23/33 (69,7%)	2,17 [1,15; 7,00]	18/29 (62,1%)	1,91 [0,99; 7,75]	1,41 [0,49; 4,04] p=0,5299	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5311	7,60% [-16,00%; 31,20%] p=0,5267	0,98 [0,51; 1,87] p=0,9519

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,7602								
ja	73/104 (70,2%)	2,10 [1,51; 3,75]	65/104 (62,5%)	2,14 [1,91; 2,96]	1,41 [0,79; 2,52] p=0,2416	1,12 [0,93; 1,36] p=0,2422	7,70% [-5,10%; 20,50%] p=0,2389	0,99 [0,70; 1,39] p=0,9375
nein	21/31 (67,7%)	2,86 [1,87; 8,05]	20/31 (64,5%)	2,14 [1,31; 10,64]	1,16 [0,40; 3,31] p=0,7901	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7886	3,20% [-20,30%; 26,80%] p=0,7883	0,94 [0,50; 1,76] p=0,8508
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	58/135 (43,0%)	14,06 [6,70; 27,70]	44/135 (32,6%)	NA [10,45; NA]	1,54 [0,94; 2,50] p=0,0772	1,32 [0,96; 1,81] p=0,0875	10,40% [-1,30%; 22,10%] p=0,0823	1,19 [0,79; 1,78] p=0,4009
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3081								
<65 Jahre	25/56 (44,6%)	6,01 [3,84; 16,85]	15/47 (31,9%)	NA [5,58; NA]	1,72 [0,77; 3,86] p=0,1889	1,40 [0,84; 2,33] p=0,1965	12,70% [-5,90%; 31,40%] p=0,1806	1,47 [0,77; 2,80] p=0,2461
>=65 Jahre	33/79 (41,8%)	17,48 [10,88; 27,70]	29/88 (33,0%)	12,71 [7,16; NA]	1,46 [0,78; 2,74] p=0,2404	1,27 [0,85; 1,88] p=0,2402	8,80% [-5,80%; 23,50%] p=0,2382	0,96 [0,58; 1,59] p=0,8774
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6832								
männlich	29/70 (41,4%)	16,85 [6,67; 27,70]	22/72 (30,6%)	NA [11,43; NA]	1,61 [0,81; 3,21] p=0,1785	1,36 [0,87; 2,12] p=0,1809	10,90% [-4,80%; 26,60%] p=0,1746	1,24 [0,70; 2,17] p=0,4611

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	29/65 (44,6%)	13,34 [4,83; NA]	22/63 (34,9%)	12,71 [7,16; NA]	1,50 [0,74; 3,06] p=0,2646	1,28 [0,83; 1,97] p=0,2668	9,70% [-7,20%; 26,60%] p=0,2600	1,05 [0,60; 1,83] p=0,8734
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8636								
weiß	50/119 (42,0%)	14,06 [6,70; 27,70]	39/120 (32,5%)	NA [10,45; NA]	1,50 [0,89; 2,55] p=0,1289	1,29 [0,93; 1,80] p=0,1309	9,50% [-2,70%; 21,70%] p=0,1263	1,16 [0,76; 1,77] p=0,4901
nicht-weiß	8/16 (50,0%)	10,88 [2,23; NA]	5/15 (33,3%)	11,43 [1,02; NA]	2,00 [0,47; 8,56] p=0,3552	1,50 [0,63; 3,57] p=0,3595	16,70% [-17,50%; 50,90%] p=0,3394	1,07 [0,35; 3,31] p=0,9028
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6883								
I	21/59 (35,6%)	NA [6,70; NA]	17/58 (29,3%)	NA [11,43; NA]	1,33 [0,61; 2,90] p=0,4700	1,21 [0,72; 2,06] p=0,4700	6,30% [-10,60%; 23,20%] p=0,4669	1,13 [0,60; 2,15] p=0,7022
II	20/45 (44,4%)	14,06 [6,80; 27,70]	15/47 (31,9%)	NA [2,83; NA]	1,71 [0,73; 3,99] p=0,2184	1,39 [0,82; 2,37] p=0,2208	12,50% [-7,20%; 32,20%] p=0,2127	1,01 [0,51; 2,00] p=0,9869
III	17/31 (54,8%)	3,78 [1,94; 10,91]	12/30 (40,0%)	5,58 [1,94; NA]	1,82 [0,66; 5,04] p=0,2499	1,37 [0,80; 2,36] p=0,2542	14,80% [-9,90%; 39,60%] p=0,2406	1,49 [0,71; 3,14] p=0,2925
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7693								
I	8/24 (33,3%)	NA [4,73; NA]	8/20 (40,0%)	16,46 [3,75; NA]	0,75 [0,22; 2,57] p=0,6509	0,83 [0,38; 1,82] p=0,6468	-6,70% [-35,20%; 21,90%] p=0,6475	0,80 [0,30; 2,15] p=0,6616

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	29/65 (44,6%)	14,06 [6,70; 27,70]	23/80 (28,7%)	NA [7,29; NA]	2,00 [1,00; 3,97] p=0,0484	1,55 [1,00; 2,41] p=0,0496	15,90% [0,20%; 31,50%] p=0,0467	1,19 [0,68; 2,08] p=0,5399
III	6/18 (33,3%)	3,65 [1,91; NA]	5/12 (41,7%)	5,58 [1,02; NA]	0,70 [0,15; 3,17] p=0,6482	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6401	-8,30% [-43,70%; 27,10%] p=0,6444	0,98 [0,29; 3,24] p=0,9690
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0019								
2-3	40/114 (35,1%)	27,70 [10,88; 27,70]	40/113 (35,4%)	16,46 [7,16; NA]	0,99 [0,57; 1,70] p=0,9610	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9609	-0,30% [-12,70%; 12,10%] p=0,9609	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3927
>=4	18/21 (85,7%)	2,89 [1,94; 6,67]	4/22 (18,2%)	NA [5,62; NA]	27,00 [5,27; 138,26] p<0,0001	4,71 [1,91; 11,63] p=0,0008	67,50% [45,50%; 89,50%] p<0,0001	5,27 [1,77; 15,69] p=0,0028
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8794								
IgG	30/69 (43,5%)	14,82 [7,42; 27,70]	22/69 (31,9%)	NA [10,45; NA]	1,64 [0,82; 3,29] p=0,1614	1,36 [0,88; 2,11] p=0,1646	11,60% [-4,50%; 27,60%] p=0,1569	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7284
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	10,88 [4,63; NA]	10/27 (37,0%)	7,16 [4,14; NA]	1,38 [0,47; 4,03] p=0,5573	1,21 [0,64; 2,29] p=0,5565	7,80% [-17,90%; 33,50%] p=0,5521	0,94 [0,41; 2,20] p=0,8962
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7812								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	10,88 [4,67; NA]	8/30 (26,7%)	NA [2,14; NA]	1,75 [0,61; 5,00] p=0,2980	1,46 [0,71; 3,00] p=0,3050	12,20% [-10,20%; 34,70%] p=0,2859	1,29 [0,54; 3,12] p=0,5697

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	25/58 (43,1%)	16,85 [5,16; 27,70]	21/63 (33,3%)	NA [7,29; NA]	1,51 [0,72; 3,17] p=0,2707	1,29 [0,82; 2,04] p=0,2709	9,80% [-7,50%; 27,00%] p=0,2672	1,09 [0,60; 1,96] p=0,7842
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9114								
normal	51/121 (42,1%)	14,82 [6,70; 27,70]	35/112 (31,3%)	NA [11,43; NA]	1,60 [0,94; 2,75] p=0,0857	1,35 [0,95; 1,90] p=0,0892	10,90% [-1,40%; 23,20%] p=0,0822	1,18 [0,77; 1,82] p=0,4530
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	4,63 [0,99; NA]	9/23 (39,1%)	5,62 [1,68; NA]	1,56 [0,41; 5,95] p=0,5232	1,28 [0,61; 2,65] p=0,5110	10,90% [-22,10%; 43,80%] p=0,5175	1,25 [0,46; 3,41] p=0,6665
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3741								
ECOG-PS 0	29/80 (36,3%)	27,70 [10,88; 27,70]	19/66 (28,8%)	NA [12,71; NA]	1,41 [0,70; 2,84] p=0,3411	1,26 [0,78; 2,03] p=0,3446	7,50% [-7,70%; 22,60%] p=0,3352	1,01 [0,56; 1,83] p=0,9619
ECOG-PS >=1	29/55 (52,7%)	5,16 [3,71; 14,06]	25/69 (36,2%)	11,43 [5,62; NA]	1,96 [0,95; 4,04] p=0,0668	1,46 [0,97; 2,17] p=0,0665	16,50% [-0,90%; 33,90%] p=0,0631	1,48 [0,86; 2,53] p=0,1578
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6812								
=<60 ml/min	16/38 (42,1%)	10,88 [3,84; NA]	13/44 (29,5%)	12,71 [7,16; NA]	1,73 [0,70; 4,32] p=0,2384	1,43 [0,79; 2,57] p=0,2387	12,60% [-8,10%; 33,30%] p=0,2342	1,31 [0,63; 2,73] p=0,4702
>60 ml/min	42/97 (43,3%)	16,85 [6,70; 27,70]	31/91 (34,1%)	NA [7,06; NA]	1,48 [0,82; 2,67] p=0,1954	1,27 [0,88; 1,83] p=0,1984	9,20% [-4,60%; 23,10%] p=0,1916	1,10 [0,69; 1,76] p=0,7003

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9031								
<65 kg	16/42 (38,1%)	13,34 [4,63; NA]	10/28 (35,7%)	10,45 [7,16; NA]	1,11 [0,41; 2,99] p=0,8411	1,07 [0,57; 2,00] p=0,8406	2,40% [-20,70%; 25,40%] p=0,8395	1,03 [0,47; 2,28] p=0,9401
65 bis <85 kg	26/60 (43,3%)	14,82 [6,01; NA]	23/78 (29,5%)	NA [11,43; NA]	1,83 [0,90; 3,70] p=0,0932	1,47 [0,94; 2,30] p=0,0928	13,80% [-2,30%; 30,00%] p=0,0921	1,26 [0,71; 2,21] p=0,4280
>=85 kg	16/33 (48,5%)	12,26 [3,19; 27,70]	11/29 (37,9%)	NA [2,23; NA]	1,54 [0,56; 4,25] p=0,4068	1,28 [0,71; 2,29] p=0,4096	10,60% [-14,00%; 35,10%] p=0,3994	1,03 [0,47; 2,28] p=0,9333
Fatigue Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,7353								
ja	41/104 (39,4%)	14,06 [6,80; 27,70]	32/104 (30,8%)	NA [10,45; NA]	1,46 [0,83; 2,60] p=0,1921	1,28 [0,88; 1,86] p=0,1940	8,70% [-4,30%; 21,60%] p=0,1892	1,10 [0,69; 1,75] p=0,6948
nein	17/31 (54,8%)	6,01 [3,19; NA]	12/31 (38,7%)	NA [4,63; NA]	1,92 [0,70; 5,29] p=0,2068	1,42 [0,82; 2,45] p=0,2113	16,10% [-8,40%; 40,60%] p=0,1972	1,30 [0,62; 2,73] p=0,4897
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	76/135 (56,3%)	5,58 [3,75; 11,40]	72/135 (53,3%)	3,94 [2,89; 7,75]	1,16 [0,71; 1,88] p=0,5528	1,07 [0,86; 1,32] p=0,5513	3,60% [-8,20%; 15,40%] p=0,5514	0,95 [0,68; 1,32] p=0,7442

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2615								
<65 Jahre	24/56 (42,9%)	9,49 [4,01; NA]	24/47 (51,1%)	4,86 [2,89; 11,11]	0,72 [0,33; 1,57] p=0,4079	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4046	-8,20% [-27,50%; 11,10%] p=0,4044	0,64 [0,36; 1,15] p=0,1330
>=65 Jahre	52/79 (65,8%)	4,01 [2,40; 7,39]	48/88 (54,5%)	3,22 [2,10; 11,17]	1,60 [0,86; 3,00] p=0,1389	1,21 [0,94; 1,55] p=0,1379	11,30% [-3,50%; 26,00%] p=0,1340	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9686
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3126								
männlich	42/70 (60,0%)	4,40 [2,83; 9,49]	37/72 (51,4%)	4,76 [2,89; 11,11]	1,42 [0,73; 2,76] p=0,3035	1,17 [0,87; 1,57] p=0,3034	8,60% [-7,70%; 24,90%] p=0,2998	1,02 [0,65; 1,60] p=0,9237
weiblich	34/65 (52,3%)	8,84 [3,75; 12,98]	35/63 (55,6%)	3,71 [2,00; 11,17]	0,88 [0,44; 1,76] p=0,7135	0,94 [0,68; 1,30] p=0,7125	-3,20% [-20,50%; 14,00%] p=0,7123	0,75 [0,46; 1,21] p=0,2327
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5716								
weiß	68/119 (57,1%)	5,58 [3,09; 11,40]	67/120 (55,8%)	3,75 [2,86; 7,66]	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8386	1,02 [0,82; 1,28] p=0,8382	1,30% [-11,30%; 13,90%] p=0,8382	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3191
nicht-weiß	8/16 (50,0%)	9,49 [1,02; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	2,00 [0,47; 8,56] p=0,3552	1,50 [0,63; 3,57] p=0,3595	16,70% [-17,50%; 50,90%] p=0,3394	1,11 [0,35; 3,53] p=0,8579

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8124								
I	37/59 (62,7%)	4,40 [2,83; 9,49]	35/58 (60,3%)	4,67 [2,79; 7,66]	1,10 [0,53; 2,33] p=0,7933	1,04 [0,78; 1,38] p=0,7926	2,40% [-15,30%; 20,00%] p=0,7924	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6499
II	26/45 (57,8%)	7,39 [3,78; 12,75]	23/47 (48,9%)	3,84 [2,86; 24,84]	1,43 [0,63; 3,25] p=0,3981	1,18 [0,80; 1,73] p=0,3969	8,80% [-11,50%; 29,20%] p=0,3935	0,97 [0,55; 1,71] p=0,9073
III	13/31 (41,9%)	12,71 [2,00; NA]	14/30 (46,7%)	2,89 [1,91; NA]	0,82 [0,30; 2,27] p=0,7122	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7102	-4,70% [-29,60%; 20,20%] p=0,7097	0,77 [0,35; 1,65] p=0,4959
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9999								
I	16/24 (66,7%)	5,58 [2,83; 12,35]	13/20 (65,0%)	3,94 [1,94; 11,17]	1,08 [0,31; 3,76] p=0,9086	1,03 [0,67; 1,57] p=0,9078	1,70% [-26,50%; 29,80%] p=0,9076	1,01 [0,48; 2,11] p=0,9794
II	38/65 (58,5%)	7,39 [3,09; 12,45]	38/80 (47,5%)	4,86 [2,86; 12,48]	1,56 [0,80; 3,01] p=0,1902	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1869	11,00% [-5,30%; 27,20%] p=0,1855	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8204
III	8/18 (44,4%)	3,75 [1,05; NA]	7/12 (58,3%)	2,86 [0,99; 11,11]	0,57 [0,13; 2,50] p=0,4637	0,76 [0,38; 1,54] p=0,4489	-13,90% [-50,00%; 22,20%] p=0,4511	1,07 [0,36; 3,13] p=0,9078
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0819								
2-3	67/114 (58,8%)	4,63 [3,06; 7,39]	60/113 (53,1%)	3,94 [2,89; 10,38]	1,26 [0,74; 2,13] p=0,3902	1,11 [0,88; 1,40] p=0,3903	5,70% [-7,20%; 18,60%] p=0,3884	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9874

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	20,80 [3,09; NA]	12/22 (54,5%)	3,71 [1,94; 11,99]	0,63 [0,19; 2,08] p=0,4488	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4488	-11,70% [-41,40%; 18,00%] p=0,4402	0,40 [0,16; 0,99] p=0,0473
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3590								
IgG	42/69 (60,9%)	5,58 [3,06; 12,35]	37/69 (53,6%)	4,76 [2,96; 11,17]	1,34 [0,68; 2,65] p=0,3913	1,14 [0,85; 1,52] p=0,3912	7,20% [-9,20%; 23,70%] p=0,3883	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8376
nicht-IgG	16/29 (55,2%)	6,54 [1,28; NA]	14/27 (51,9%)	2,86 [1,41; NA]	1,14 [0,40; 3,27] p=0,8051	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8038	3,30% [-22,80%; 29,50%] p=0,8033	0,84 [0,40; 1,79] p=0,6520
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9185								
Hochrisiko	19/36 (52,8%)	6,54 [3,09; 11,40]	14/30 (46,7%)	4,67 [1,87; 20,04]	1,28 [0,48; 3,37] p=0,6237	1,13 [0,69; 1,85] p=0,6238	6,10% [-18,10%; 30,30%] p=0,6203	1,04 [0,51; 2,12] p=0,9157
Standardrisiko	36/58 (62,1%)	4,67 [2,86; 12,45]	34/63 (54,0%)	3,94 [2,86; 11,17]	1,40 [0,68; 2,88] p=0,3693	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3674	8,10% [-9,40%; 25,60%] p=0,3652	0,93 [0,57; 1,50] p=0,7669
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4635								
normal	71/121 (58,7%)	5,58 [3,09; 11,40]	65/112 (58,0%)	3,71 [2,86; 5,55]	1,03 [0,61; 1,73] p=0,9211	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9209	0,60% [-12,00%; 13,30%] p=0,9209	0,79 [0,56; 1,12] p=0,1828
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	9,49 [1,91; NA]	7/23 (30,4%)	NA [1,97; NA]	1,27 [0,31; 5,19] p=0,7428	1,17 [0,46; 2,99] p=0,7376	5,30% [-26,10%; 36,60%] p=0,7414	1,27 [0,39; 4,13] p=0,6897

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7528								
ECOG-PS 0	49/80 (61,3%)	4,40 [3,09; 7,39]	39/66 (59,1%)	3,84 [2,86; 7,75]	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7914	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7913	2,20% [-13,80%; 18,10%] p=0,7909	0,91 [0,59; 1,39] p=0,6557
ECOG-PS >=1	27/55 (49,1%)	11,40 [3,06; 12,75]	33/69 (47,8%)	4,67 [2,14; 11,99]	1,05 [0,52; 2,14] p=0,8891	1,03 [0,71; 1,48] p=0,8885	1,30% [-16,40%; 19,00%] p=0,8886	0,80 [0,48; 1,34] p=0,3991
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0933								
=<60 ml/min	18/38 (47,4%)	12,45 [1,91; NA]	25/44 (56,8%)	2,83 [1,94; 3,94]	0,68 [0,29; 1,64] p=0,3958	0,83 [0,55; 1,27] p=0,3990	-9,40% [-31,00%; 12,10%] p=0,3910	0,60 [0,32; 1,14] p=0,1202
>60 ml/min	58/97 (59,8%)	5,58 [3,75; 10,41]	47/91 (51,6%)	5,55 [3,22; 11,99]	1,39 [0,78; 2,48] p=0,2623	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2644	8,10% [-6,00%; 22,30%] p=0,2597	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8822
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4745								
<65 kg	20/42 (47,6%)	8,84 [3,75; NA]	16/28 (57,1%)	3,94 [1,91; 11,17]	0,68 [0,26; 1,79] p=0,4381	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4283	-9,50% [-33,30%; 14,20%] p=0,4319	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2127
65 bis <85 kg	37/60 (61,7%)	4,63 [2,40; 11,40]	43/78 (55,1%)	3,71 [2,83; 10,38]	1,31 [0,66; 2,60] p=0,4421	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4370	6,50% [-10,00%; 23,10%] p=0,4381	0,89 [0,57; 1,39] p=0,6135
>=85 kg	19/33 (57,6%)	4,40 [2,79; 20,60]	13/29 (44,8%)	7,75 [2,83; NA]	1,67 [0,61; 4,57] p=0,3202	1,28 [0,78; 2,12] p=0,3254	12,70% [-12,00%; 37,50%] p=0,3125	1,18 [0,57; 2,43] p=0,6496

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3735								
ja	58/104 (55,8%)	5,58 [2,86; 10,41]	53/104 (51,0%)	3,75 [2,86; 7,75]	1,21 [0,70; 2,09] p=0,4881	1,09 [0,85; 1,41] p=0,4877	4,80% [-8,70%; 18,40%] p=0,4866	0,96 [0,65; 1,40] p=0,8179
nein	18/31 (58,1%)	12,75 [3,75; NA]	19/31 (61,3%)	5,55 [2,00; 12,48]	0,87 [0,32; 2,41] p=0,7973	0,95 [0,63; 1,43] p=0,7958	-3,20% [-27,60%; 21,20%] p=0,7956	0,69 [0,36; 1,33] p=0,2696

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen

Anhang 4-J Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen,* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,46; 2,17] p=0,9913	1,00 [0,49; 2,03] p=0,9913	0,00% [-7,40%; 7,30%] p=0,9912	0,91 [0,43; 1,92] p=0,8091
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5787								
<65 Jahre	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,34; 4,87] p=0,7081	1,26 [0,38; 4,20] p=0,7078	2,20% [-9,20%; 13,60%] p=0,7040	1,25 [0,35; 4,47] p=0,7257
>=65 Jahre	8/79 (10,1%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,33; 2,35] p=0,7975	0,89 [0,37; 2,15] p=0,7971	-1,20% [-10,60%; 8,20%] p=0,7963	0,79 [0,31; 2,01] p=0,6222
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3845								
männlich	3/70 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,14; 2,61] p=0,4936	0,62 [0,15; 2,48] p=0,4971	-2,70% [-10,20%; 4,90%] p=0,4900	0,55 [0,13; 2,32] p=0,4166
weiblich	11/65 (16,9%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,47; 3,19] p=0,6824	1,19 [0,53; 2,66] p=0,6818	2,60% [-9,90%; 15,20%] p=0,6807	1,15 [0,47; 2,78] p=0,7644

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2057								
weiß	10/119 (8,4%)	NA [NA; NA]	13/120 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,32; 1,80] p=0,5251	0,78 [0,35; 1,70] p=0,5257	-2,40% [-9,90%; 5,00%] p=0,5236	0,72 [0,31; 1,65] p=0,4336
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [1,94; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	4,67 [0,46; 47,63] p=0,1724	3,75 [0,47; 29,87] p=0,2118	18,30% [-6,40%; 43,00%] p=0,1455	3,35 [0,37; 30,32] p=0,2823
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7411								
I	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,20; 3,03] p=0,7099	0,79 [0,22; 2,78] p=0,7095	-1,80% [-11,50%; 7,80%] p=0,7088	0,70 [0,19; 2,62] p=0,5972
II	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,43; 6,30] p=0,4600	1,57 [0,47; 5,19] p=0,4624	4,80% [-7,90%; 17,60%] p=0,4581	1,40 [0,39; 5,00] p=0,6084
III	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,18; 3,07] p=0,6811	0,77 [0,23; 2,61] p=0,6798	-3,80% [-21,60%; 14,00%] p=0,6787	0,79 [0,21; 2,97] p=0,7244
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7176								
I	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,00% [-14,60%; 4,60%] p=0,3049	NA [NA; NA] p=0,9984
II	7/65 (10,8%)	NA [NA; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,42; 3,79] p=0,6833	1,23 [0,46; 3,33] p=0,6826	2,00% [-7,70%; 11,80%] p=0,6849	1,05 [0,37; 3,03] p=0,9207

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	2/18 (11,1%)	NA [3,02; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,38 [0,05; 2,68] p=0,3255	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3305	-13,90% [-42,40%; 14,60%] p=0,3391	0,37 [0,06; 2,30] p=0,2840
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3995								
2-3	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/113 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,96] p=0,6388	0,83 [0,37; 1,83] p=0,6387	-1,80% [-9,50%; 5,80%] p=0,6380	0,77 [0,33; 1,80] p=0,5526
>=4	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,38; 14,47] p=0,3519	2,10 [0,43; 10,26] p=0,3614	10,00% [-10,70%; 30,60%] p=0,3446	1,80 [0,33; 9,91] p=0,4980
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4449								
IgG	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,26; 2,15] p=0,5962	0,78 [0,31; 1,97] p=0,5962	-2,90% [-13,60%; 7,80%] p=0,5945	0,67 [0,25; 1,81] p=0,4288
nicht-IgG	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,22; 9,37] p=0,7027	1,40 [0,25; 7,73] p=0,7020	2,90% [-11,90%; 17,80%] p=0,6982	1,50 [0,25; 8,97] p=0,6575
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,2865								
Hochrisiko	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,20; 8,16] p=0,8004	1,25 [0,22; 7,00] p=0,7995	1,70% [-11,00%; 14,40%] p=0,7969	1,09 [0,18; 6,54] p=0,9285
Standardrisiko	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,27] p=0,0952	0,36 [0,10; 1,27] p=0,1132	-9,10% [-19,50%; 1,20%] p=0,0844	0,32 [0,09; 1,19] p=0,0894

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4303								
normal	10/121 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/112 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,37; 2,30] p=0,8568	0,93 [0,40; 2,14] p=0,8565	-0,70% [-7,90%; 6,50%] p=0,8567	0,84 [0,35; 2,03] p=0,7046
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,39; 9,26] p=0,4294	1,64 [0,49; 5,54] p=0,4237	11,20% [-17,10%; 39,50%] p=0,4385	1,69 [0,40; 7,16] p=0,4799
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3523								
ECOG-PS 0	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,24; 2,03] p=0,5058	0,72 [0,28; 1,89] p=0,5061	-3,40% [-13,40%; 6,60%] p=0,5095	0,67 [0,24; 1,85] p=0,4391
ECOG-PS >=1	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,48; 4,85] p=0,4684	1,46 [0,52; 4,11] p=0,4691	4,00% [-7,00%; 15,10%] p=0,4740	1,37 [0,46; 4,11] p=0,5733
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2252								
=<60 ml/min	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,11; 1,89] p=0,2717	0,50 [0,14; 1,79] p=0,2837	-8,00% [-21,80%; 5,80%] p=0,2548	0,47 [0,12; 1,84] p=0,2802
>60 ml/min	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	7/91 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,57; 4,15] p=0,3969	1,47 [0,60; 3,64] p=0,3998	3,60% [-4,70%; 12,00%] p=0,3921	1,35 [0,52; 3,50] p=0,5383

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4549								
<65 kg	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,32; 6,08] p=0,6641	1,33 [0,36; 4,90] p=0,6647	3,60% [-12,00%; 19,20%] p=0,6536	1,30 [0,32; 5,22] p=0,7132
65 bis <85 kg	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/78 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,92] p=0,4029	0,65 [0,23; 1,80] p=0,4075	-4,50% [-14,70%; 5,70%] p=0,3884	0,59 [0,20; 1,74] p=0,3382
>=85 kg	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,28; 28,52] p=0,3707	2,64 [0,29; 23,97] p=0,3894	5,60% [-6,20%; 17,50%] p=0,3505	2,50 [0,26; 24,27] p=0,4283
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9834								
ja	9/104 (8,7%)	NA [NA; NA]	9/104 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,38; 2,63] p=1,0000	1,00 [0,41; 2,42] p=1,0000	0,00% [-7,60%; 7,60%] p=1,0000	0,92 [0,36; 2,33] p=0,8619
nein	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,26; 3,87] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,11] p=1,0000	0,00% [-18,30%; 18,30%] p=1,0000	0,93 [0,27; 3,23] p=0,9059
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	60/135 (44,4%)	12,98 [5,58; NA]	64/135 (47,4%)	7,95 [4,86; 10,19]	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5997	0,93 [0,72; 1,21] p=0,5981	-3,20% [-15,10%; 8,70%] p=0,5983	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4460

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1569								
<65 Jahre	22/56 (39,3%)	13,86 [5,58; NA]	15/47 (31,9%)	14,36 [7,39; NA]	1,38 [0,61; 3,12] p=0,4396	1,23 [0,72; 2,09] p=0,4418	7,40% [-11,10%; 25,80%] p=0,4342	1,21 [0,63; 2,34] p=0,5691
>=65 Jahre	38/79 (48,1%)	12,91 [3,75; NA]	49/88 (55,7%)	6,47 [3,81; 9,23]	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3290	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3314	-7,60% [-22,70%; 7,60%] p=0,3263	0,72 [0,47; 1,10] p=0,1280
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6047								
männlich	27/70 (38,6%)	NA [4,63; NA]	33/72 (45,8%)	8,54 [4,67; 14,36]	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3828	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3834	-7,30% [-23,50%; 8,90%] p=0,3797	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2765
weiblich	33/65 (50,8%)	11,63 [3,32; 13,86]	31/63 (49,2%)	7,42 [3,94; 15,87]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8602	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8597	1,60% [-15,80%; 18,90%] p=0,8596	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6483
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3484								
weiß	50/119 (42,0%)	13,80 [5,58; NA]	58/120 (48,3%)	7,66 [4,83; 10,19]	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3276	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3280	-6,30% [-18,90%; 6,30%] p=0,3256	0,78 [0,53; 1,14] p=0,1938
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	10,94 [1,87; 13,86]	6/15 (40,0%)	9,23 [1,91; NA]	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2288	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987	1,17 [0,41; 3,30] p=0,7714

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4881								
I	30/59 (50,8%)	12,91 [3,75; 15,24]	29/58 (50,0%)	9,23 [6,47; 14,36]	1,03 [0,50; 2,14] p=0,9273	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9270	0,80% [-17,30%; 19,00%] p=0,9270	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9602
II	20/45 (44,4%)	13,80 [3,81; NA]	20/47 (42,6%)	7,16 [3,88; NA]	1,08 [0,47; 2,46] p=0,8556	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8548	1,90% [-18,40%; 22,20%] p=0,8548	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5092
III	10/31 (32,3%)	NA [2,86; NA]	15/30 (50,0%)	4,01 [1,91; NA]	0,48 [0,17; 1,35] p=0,1624	0,65 [0,35; 1,20] p=0,1680	-17,70% [-42,10%; 6,60%] p=0,1526	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2394
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6597								
I	10/24 (41,7%)	NA [1,97; NA]	11/20 (55,0%)	10,19 [1,94; 14,36]	0,58 [0,18; 1,94] p=0,3834	0,76 [0,41; 1,41] p=0,3782	-13,30% [-42,70%; 16,10%] p=0,3741	0,76 [0,32; 1,80] p=0,5277
II	31/65 (47,7%)	11,63 [3,88; NA]	36/80 (45,0%)	7,42 [4,67; 15,87]	1,11 [0,58; 2,15] p=0,7472	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7459	2,70% [-13,60%; 19,00%] p=0,7464	0,82 [0,51; 1,33] p=0,4212
III	6/18 (33,3%)	NA [1,12; NA]	4/12 (33,3%)	NA [0,99; NA]	1,00 [0,21; 4,71] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,81] p=1,0000	0,00% [-34,40%; 34,40%] p=1,0000	1,32 [0,37; 4,72] p=0,6723
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,8106								
2-3	51/114 (44,7%)	12,91 [5,58; 15,24]	55/113 (48,7%)	7,66 [4,83; 10,19]	0,85 [0,51; 1,44] p=0,5532	0,92 [0,70; 1,21] p=0,5527	-3,90% [-16,90%; 9,00%] p=0,5520	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3822

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	NA [3,32; NA]	9/22 (40,9%)	8,54 [2,76; NA]	1,08 [0,32; 3,64] p=0,8982	1,05 [0,52; 2,12] p=0,8970	1,90% [-27,50%; 31,40%] p=0,8970	0,86 [0,34; 2,19] p=0,7597
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4867								
IgG	31/69 (44,9%)	13,80 [4,63; NA]	34/69 (49,3%)	7,95 [4,86; 14,36]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6102	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6094	-4,30% [-21,00%; 12,30%] p=0,6086	0,79 [0,49; 1,29] p=0,3542
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	10,94 [2,07; NA]	10/27 (37,0%)	9,23 [4,01; NA]	1,82 [0,63; 5,30] p=0,2736	1,40 [0,76; 2,56] p=0,2789	14,70% [-11,10%; 40,40%] p=0,2634	1,15 [0,50; 2,64] p=0,7472
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7332								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	11,63 [2,99; NA]	12/30 (40,0%)	8,57 [3,94; 15,87]	1,20 [0,45; 3,21] p=0,7181	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7174	4,40% [-19,40%; 28,30%] p=0,7154	1,02 [0,48; 2,16] p=0,9660
Standardrisiko	25/58 (43,1%)	13,80 [5,58; NA]	29/63 (46,0%)	10,19 [4,67; 20,73]	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7472	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7466	-2,90% [-20,60%; 14,80%] p=0,7460	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5229
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2809								
normal	58/121 (47,9%)	12,91 [3,88; NA]	55/112 (49,1%)	7,66 [4,67; 10,19]	0,95 [0,57; 1,60] p=0,8582	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8579	-1,20% [-14,00%; 11,70%] p=0,8579	0,85 [0,59; 1,24] p=0,3964
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [10,94; NA]	9/23 (39,1%)	9,30 [4,11; NA]	0,26 [0,05; 1,44] p=0,1137	0,36 [0,09; 1,45] p=0,1526	-24,80% [-51,90%; 2,20%] p=0,0722	0,36 [0,08; 1,69] p=0,1963

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1141								
ECOG-PS 0	32/80 (40,0%)	13,96 [11,14; NA]	32/66 (48,5%)	7,42 [3,22; 15,87]	0,71 [0,37; 1,37] p=0,3054	0,82 [0,57; 1,19] p=0,3028	-8,50% [-24,60%; 7,70%] p=0,3029	0,66 [0,40; 1,08] p=0,1007
ECOG-PS >=1	28/55 (50,9%)	5,58 [2,86; NA]	32/69 (46,4%)	8,57 [6,47; 13,21]	1,20 [0,59; 2,44] p=0,6173	1,10 [0,76; 1,58] p=0,6146	4,50% [-13,20%; 22,20%] p=0,6156	1,14 [0,69; 1,90] p=0,6114
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4043								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	4,73 [1,91; NA]	25/44 (56,8%)	3,88 [1,94; 9,33]	0,61 [0,26; 1,48] p=0,2780	0,79 [0,51; 1,22] p=0,2840	-12,10% [-33,60%; 9,50%] p=0,2717	0,72 [0,38; 1,35] p=0,3033
>60 ml/min	43/97 (44,3%)	13,80 [6,54; NA]	39/91 (42,9%)	9,23 [6,50; 20,73]	1,06 [0,60; 1,89] p=0,8392	1,03 [0,75; 1,43] p=0,8388	1,50% [-12,70%; 15,70%] p=0,8387	0,93 [0,60; 1,44] p=0,7380
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8798								
<65 kg	19/42 (45,2%)	10,94 [2,99; NA]	15/28 (53,6%)	4,67 [2,04; 15,87]	0,72 [0,27; 1,87] p=0,4974	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4892	-8,30% [-32,20%; 15,50%] p=0,4931	0,78 [0,39; 1,55] p=0,4754
65 bis <85 kg	26/60 (43,3%)	13,96 [5,58; NA]	36/78 (46,2%)	8,57 [6,47; 14,36]	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7421	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7422	-2,80% [-19,50%; 13,90%] p=0,7409	0,74 [0,44; 1,23] p=0,2431
>=85 kg	15/33 (45,5%)	9,49 [2,79; NA]	13/29 (44,8%)	10,19 [2,79; NA]	1,03 [0,38; 2,79] p=0,9608	1,01 [0,58; 1,76] p=0,9605	0,60% [-24,20%; 25,50%] p=0,9605	0,93 [0,44; 1,97] p=0,8559

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,4251								
ja	41/104 (39,4%)	13,80 [6,54; NA]	45/104 (43,3%)	7,66 [3,94; 14,36]	0,85 [0,49; 1,48] p=0,5742	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5737	-3,80% [-17,20%; 9,50%] p=0,5730	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2238
nein	19/31 (61,3%)	4,63 [1,97; NA]	19/31 (61,3%)	8,57 [4,67; 15,87]	1,00 [0,36; 2,78] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000	0,00% [-24,20%; 24,20%] p=1,0000	1,02 [0,54; 1,94] p=0,9454
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	14/135 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,46; 2,17] p=0,9913	1,00 [0,49; 2,03] p=0,9913	0,00% [-7,40%; 7,30%] p=0,9912	0,91 [0,43; 1,92] p=0,8091
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5787								
<65 Jahre	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,34; 4,87] p=0,7081	1,26 [0,38; 4,20] p=0,7078	2,20% [-9,20%; 13,60%] p=0,7040	1,25 [0,35; 4,47] p=0,7257
>=65 Jahre	8/79 (10,1%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,33; 2,35] p=0,7975	0,89 [0,37; 2,15] p=0,7971	-1,20% [-10,60%; 8,20%] p=0,7963	0,79 [0,31; 2,01] p=0,6222
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3845								
männlich	3/70 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,14; 2,61] p=0,4936	0,62 [0,15; 2,48] p=0,4971	-2,70% [-10,20%; 4,90%] p=0,4900	0,55 [0,13; 2,32] p=0,4166

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	11/65 (16,9%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,47; 3,19] p=0,6824	1,19 [0,53; 2,66] p=0,6818	2,60% [-9,90%; 15,20%] p=0,6807	1,15 [0,47; 2,78] p=0,7644
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2057								
weiß	10/119 (8,4%)	NA [NA; NA]	13/120 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,32; 1,80] p=0,5251	0,78 [0,35; 1,70] p=0,5257	-2,40% [-9,90%; 5,00%] p=0,5236	0,72 [0,31; 1,65] p=0,4336
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [1,94; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	4,67 [0,46; 47,63] p=0,1724	3,75 [0,47; 29,87] p=0,2118	18,30% [-6,40%; 43,00%] p=0,1455	3,35 [0,37; 30,32] p=0,2823
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7411								
I	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,20; 3,03] p=0,7099	0,79 [0,22; 2,78] p=0,7095	-1,80% [-11,50%; 7,80%] p=0,7088	0,70 [0,19; 2,62] p=0,5972
II	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,43; 6,30] p=0,4600	1,57 [0,47; 5,19] p=0,4624	4,80% [-7,90%; 17,60%] p=0,4581	1,40 [0,39; 5,00] p=0,6084
III	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,18; 3,07] p=0,6811	0,77 [0,23; 2,61] p=0,6798	-3,80% [-21,60%; 14,00%] p=0,6787	0,79 [0,21; 2,97] p=0,7244
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7176								
I	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,00% [-14,60%; 4,60%] p=0,3049	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	7/65 (10,8%)	NA [NA; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,42; 3,79] p=0,6833	1,23 [0,46; 3,33] p=0,6826	2,00% [-7,70%; 11,80%] p=0,6849	1,05 [0,37; 3,03] p=0,9207
III	2/18 (11,1%)	NA [3,02; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,38 [0,05; 2,68] p=0,3255	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3305	-13,90% [-42,40%; 14,60%] p=0,3391	0,37 [0,06; 2,30] p=0,2840
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3995								
2-3	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/113 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,96] p=0,6388	0,83 [0,37; 1,83] p=0,6387	-1,80% [-9,50%; 5,80%] p=0,6380	0,77 [0,33; 1,80] p=0,5526
>=4	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,38; 14,47] p=0,3519	2,10 [0,43; 10,26] p=0,3614	10,00% [-10,70%; 30,60%] p=0,3446	1,80 [0,33; 9,91] p=0,4980
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4449								
IgG	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,26; 2,15] p=0,5962	0,78 [0,31; 1,97] p=0,5962	-2,90% [-13,60%; 7,80%] p=0,5945	0,67 [0,25; 1,81] p=0,4288
nicht-IgG	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,22; 9,37] p=0,7027	1,40 [0,25; 7,73] p=0,7020	2,90% [-11,90%; 17,80%] p=0,6982	1,50 [0,25; 8,97] p=0,6575
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,2865								
Hochrisiko	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,20; 8,16] p=0,8004	1,25 [0,22; 7,00] p=0,7995	1,70% [-11,00%; 14,40%] p=0,7969	1,09 [0,18; 6,54] p=0,9285

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,27] p=0,0952	0,36 [0,10; 1,27] p=0,1132	-9,10% [-19,50%; 1,20%] p=0,0844	0,32 [0,09; 1,19] p=0,0894
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4303								
normal	10/121 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/112 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,37; 2,30] p=0,8568	0,93 [0,40; 2,14] p=0,8565	-0,70% [-7,90%; 6,50%] p=0,8567	0,84 [0,35; 2,03] p=0,7046
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,39; 9,26] p=0,4294	1,64 [0,49; 5,54] p=0,4237	11,20% [-17,10%; 39,50%] p=0,4385	1,69 [0,40; 7,16] p=0,4799
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3523								
ECOG-PS 0	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,24; 2,03] p=0,5058	0,72 [0,28; 1,89] p=0,5061	-3,40% [-13,40%; 6,60%] p=0,5095	0,67 [0,24; 1,85] p=0,4391
ECOG-PS >=1	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,48; 4,85] p=0,4684	1,46 [0,52; 4,11] p=0,4691	4,00% [-7,00%; 15,10%] p=0,4740	1,37 [0,46; 4,11] p=0,5733
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2252								
=<60 ml/min	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,11; 1,89] p=0,2717	0,50 [0,14; 1,79] p=0,2837	-8,00% [-21,80%; 5,80%] p=0,2548	0,47 [0,12; 1,84] p=0,2802
>60 ml/min	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	7/91 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,57; 4,15] p=0,3969	1,47 [0,60; 3,64] p=0,3998	3,60% [-4,70%; 12,00%] p=0,3921	1,35 [0,52; 3,50] p=0,5383

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4549								
<65 kg	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,32; 6,08] p=0,6641	1,33 [0,36; 4,90] p=0,6647	3,60% [-12,00%; 19,20%] p=0,6536	1,30 [0,32; 5,22] p=0,7132
65 bis <85 kg	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/78 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,92] p=0,4029	0,65 [0,23; 1,80] p=0,4075	-4,50% [-14,70%; 5,70%] p=0,3884	0,59 [0,20; 1,74] p=0,3382
>=85 kg	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,28; 28,52] p=0,3707	2,64 [0,29; 23,97] p=0,3894	5,60% [-6,20%; 17,50%] p=0,3505	2,50 [0,26; 24,27] p=0,4283
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9834								
ja	9/104 (8,7%)	NA [NA; NA]	9/104 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,38; 2,63] p=1,0000	1,00 [0,41; 2,42] p=1,0000	0,00% [-7,60%; 7,60%] p=1,0000	0,92 [0,36; 2,33] p=0,8619
nein	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,26; 3,87] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,11] p=1,0000	0,00% [-18,30%; 18,30%] p=1,0000	0,93 [0,27; 3,23] p=0,9059
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	60/135 (44,4%)	12,98 [5,58; NA]	64/135 (47,4%)	7,95 [4,86; 10,19]	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5997	0,93 [0,72; 1,21] p=0,5981	-3,20% [-15,10%; 8,70%] p=0,5983	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4460

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1569								
<65 Jahre	22/56 (39,3%)	13,86 [5,58; NA]	15/47 (31,9%)	14,36 [7,39; NA]	1,38 [0,61; 3,12] p=0,4396	1,23 [0,72; 2,09] p=0,4418	7,40% [-11,10%; 25,80%] p=0,4342	1,21 [0,63; 2,34] p=0,5691
>=65 Jahre	38/79 (48,1%)	12,91 [3,75; NA]	49/88 (55,7%)	6,47 [3,81; 9,23]	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3290	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3314	-7,60% [-22,70%; 7,60%] p=0,3263	0,72 [0,47; 1,10] p=0,1280
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6047								
männlich	27/70 (38,6%)	NA [4,63; NA]	33/72 (45,8%)	8,54 [4,67; 14,36]	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3828	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3834	-7,30% [-23,50%; 8,90%] p=0,3797	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2765
weiblich	33/65 (50,8%)	11,63 [3,32; 13,86]	31/63 (49,2%)	7,42 [3,94; 15,87]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8602	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8597	1,60% [-15,80%; 18,90%] p=0,8596	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6483
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3484								
weiß	50/119 (42,0%)	13,80 [5,58; NA]	58/120 (48,3%)	7,66 [4,83; 10,19]	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3276	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3280	-6,30% [-18,90%; 6,30%] p=0,3256	0,78 [0,53; 1,14] p=0,1938
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	10,94 [1,87; 13,86]	6/15 (40,0%)	9,23 [1,91; NA]	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2288	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987	1,17 [0,41; 3,30] p=0,7714

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4881								
I	30/59 (50,8%)	12,91 [3,75; 15,24]	29/58 (50,0%)	9,23 [6,47; 14,36]	1,03 [0,50; 2,14] p=0,9273	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9270	0,80% [-17,30%; 19,00%] p=0,9270	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9602
II	20/45 (44,4%)	13,80 [3,81; NA]	20/47 (42,6%)	7,16 [3,88; NA]	1,08 [0,47; 2,46] p=0,8556	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8548	1,90% [-18,40%; 22,20%] p=0,8548	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5092
III	10/31 (32,3%)	NA [2,86; NA]	15/30 (50,0%)	4,01 [1,91; NA]	0,48 [0,17; 1,35] p=0,1624	0,65 [0,35; 1,20] p=0,1680	-17,70% [-42,10%; 6,60%] p=0,1526	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2394
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6597								
I	10/24 (41,7%)	NA [1,97; NA]	11/20 (55,0%)	10,19 [1,94; 14,36]	0,58 [0,18; 1,94] p=0,3834	0,76 [0,41; 1,41] p=0,3782	-13,30% [-42,70%; 16,10%] p=0,3741	0,76 [0,32; 1,80] p=0,5277
II	31/65 (47,7%)	11,63 [3,88; NA]	36/80 (45,0%)	7,42 [4,67; 15,87]	1,11 [0,58; 2,15] p=0,7472	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7459	2,70% [-13,60%; 19,00%] p=0,7464	0,82 [0,51; 1,33] p=0,4212
III	6/18 (33,3%)	NA [1,12; NA]	4/12 (33,3%)	NA [0,99; NA]	1,00 [0,21; 4,71] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,81] p=1,0000	0,00% [-34,40%; 34,40%] p=1,0000	1,32 [0,37; 4,72] p=0,6723
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,8106								
2-3	51/114 (44,7%)	12,91 [5,58; 15,24]	55/113 (48,7%)	7,66 [4,83; 10,19]	0,85 [0,51; 1,44] p=0,5532	0,92 [0,70; 1,21] p=0,5527	-3,90% [-16,90%; 9,00%] p=0,5520	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3822

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	NA [3,32; NA]	9/22 (40,9%)	8,54 [2,76; NA]	1,08 [0,32; 3,64] p=0,8982	1,05 [0,52; 2,12] p=0,8970	1,90% [-27,50%; 31,40%] p=0,8970	0,86 [0,34; 2,19] p=0,7597
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4867								
IgG	31/69 (44,9%)	13,80 [4,63; NA]	34/69 (49,3%)	7,95 [4,86; 14,36]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6102	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6094	-4,30% [-21,00%; 12,30%] p=0,6086	0,79 [0,49; 1,29] p=0,3542
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	10,94 [2,07; NA]	10/27 (37,0%)	9,23 [4,01; NA]	1,82 [0,63; 5,30] p=0,2736	1,40 [0,76; 2,56] p=0,2789	14,70% [-11,10%; 40,40%] p=0,2634	1,15 [0,50; 2,64] p=0,7472
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7332								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	11,63 [2,99; NA]	12/30 (40,0%)	8,57 [3,94; 15,87]	1,20 [0,45; 3,21] p=0,7181	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7174	4,40% [-19,40%; 28,30%] p=0,7154	1,02 [0,48; 2,16] p=0,9660
Standardrisiko	25/58 (43,1%)	13,80 [5,58; NA]	29/63 (46,0%)	10,19 [4,67; 20,73]	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7472	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7466	-2,90% [-20,60%; 14,80%] p=0,7460	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5229
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2809								
normal	58/121 (47,9%)	12,91 [3,88; NA]	55/112 (49,1%)	7,66 [4,67; 10,19]	0,95 [0,57; 1,60] p=0,8582	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8579	-1,20% [-14,00%; 11,70%] p=0,8579	0,85 [0,59; 1,24] p=0,3964
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [10,94; NA]	9/23 (39,1%)	9,30 [4,11; NA]	0,26 [0,05; 1,44] p=0,1137	0,36 [0,09; 1,45] p=0,1526	-24,80% [-51,90%; 2,20%] p=0,0722	0,36 [0,08; 1,69] p=0,1963

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1141								
ECOG-PS 0	32/80 (40,0%)	13,96 [11,14; NA]	32/66 (48,5%)	7,42 [3,22; 15,87]	0,71 [0,37; 1,37] p=0,3054	0,82 [0,57; 1,19] p=0,3028	-8,50% [-24,60%; 7,70%] p=0,3029	0,66 [0,40; 1,08] p=0,1007
ECOG-PS >=1	28/55 (50,9%)	5,58 [2,86; NA]	32/69 (46,4%)	8,57 [6,47; 13,21]	1,20 [0,59; 2,44] p=0,6173	1,10 [0,76; 1,58] p=0,6146	4,50% [-13,20%; 22,20%] p=0,6156	1,14 [0,69; 1,90] p=0,6114
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4043								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	4,73 [1,91; NA]	25/44 (56,8%)	3,88 [1,94; 9,33]	0,61 [0,26; 1,48] p=0,2780	0,79 [0,51; 1,22] p=0,2840	-12,10% [-33,60%; 9,50%] p=0,2717	0,72 [0,38; 1,35] p=0,3033
>60 ml/min	43/97 (44,3%)	13,80 [6,54; NA]	39/91 (42,9%)	9,23 [6,50; 20,73]	1,06 [0,60; 1,89] p=0,8392	1,03 [0,75; 1,43] p=0,8388	1,50% [-12,70%; 15,70%] p=0,8387	0,93 [0,60; 1,44] p=0,7380
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8798								
<65 kg	19/42 (45,2%)	10,94 [2,99; NA]	15/28 (53,6%)	4,67 [2,04; 15,87]	0,72 [0,27; 1,87] p=0,4974	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4892	-8,30% [-32,20%; 15,50%] p=0,4931	0,78 [0,39; 1,55] p=0,4754
65 bis <85 kg	26/60 (43,3%)	13,96 [5,58; NA]	36/78 (46,2%)	8,57 [6,47; 14,36]	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7421	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7422	-2,80% [-19,50%; 13,90%] p=0,7409	0,74 [0,44; 1,23] p=0,2431
>=85 kg	15/33 (45,5%)	9,49 [2,79; NA]	13/29 (44,8%)	10,19 [2,79; NA]	1,03 [0,38; 2,79] p=0,9608	1,01 [0,58; 1,76] p=0,9605	0,60% [-24,20%; 25,50%] p=0,9605	0,93 [0,44; 1,97] p=0,8559

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,4251								
ja	41/104 (39,4%)	13,80 [6,54; NA]	45/104 (43,3%)	7,66 [3,94; 14,36]	0,85 [0,49; 1,48] p=0,5742	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5737	-3,80% [-17,20%; 9,50%] p=0,5730	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2238
nein	19/31 (61,3%)	4,63 [1,97; NA]	19/31 (61,3%)	8,57 [4,67; 15,87]	1,00 [0,36; 2,78] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000	0,00% [-24,20%; 24,20%] p=1,0000	1,02 [0,54; 1,94] p=0,9454

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe

Anhang 4-J Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe*
Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/135 (31,9%)	NA [NA; NA]	37/135 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4136	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4176	4,60% [-6,40%; 15,60%] p=0,4145	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8497
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2394								
<65 Jahre	15/56 (26,8%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,68; 4,67] p=0,2382	1,57 [0,73; 3,38] p=0,2457	9,80% [-6,00%; 25,60%] p=0,2261	1,66 [0,70; 3,92] p=0,2504
>=65 Jahre	28/79 (35,4%)	NA [8,05; NA]	29/88 (33,0%)	NA [5,55; NA]	1,12 [0,59; 2,12] p=0,7357	1,08 [0,71; 1,64] p=0,7348	2,50% [-11,90%; 16,90%] p=0,7350	0,90 [0,53; 1,51] p=0,6815
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0682								
männlich	25/70 (35,7%)	NA [5,19; NA]	15/72 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,00; 4,47] p=0,0495	1,71 [0,99; 2,97] p=0,0544	14,90% [0,30%; 29,50%] p=0,0462	1,62 [0,85; 3,10] p=0,1416
weiblich	18/65 (27,7%)	NA [NA; NA]	22/63 (34,9%)	NA [4,86; NA]	0,71 [0,34; 1,51] p=0,3796	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3799	-7,20% [-23,30%; 8,80%] p=0,3768	0,70 [0,37; 1,31] p=0,2659

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0691								
weiß	34/119 (28,6%)	NA [NA; NA]	34/120 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,77] p=0,9675	1,01 [0,68; 1,51] p=0,9675	0,20% [-11,20%; 11,70%] p=0,9675	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6569
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	2,23 [0,99; NA]	3/15 (20,0%)	NA [2,83; NA]	5,14 [1,03; 25,60] p=0,0416	2,81 [0,94; 8,45] p=0,0655	36,30% [4,60%; 67,90%] p=0,0247	3,38 [0,90; 12,68] p=0,0712
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6672								
I	17/59 (28,8%)	NA [NA; NA]	18/58 (31,0%)	NA [5,62; NA]	0,90 [0,41; 1,99] p=0,7939	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7932	-2,20% [-18,80%; 14,40%] p=0,7931	0,86 [0,44; 1,67] p=0,6502
II	17/45 (37,8%)	NA [4,21; NA]	13/47 (27,7%)	NA [3,75; NA]	1,59 [0,66; 3,82] p=0,3034	1,37 [0,75; 2,48] p=0,3047	10,10% [-9,00%; 29,20%] p=0,2987	1,23 [0,59; 2,55] p=0,5816
III	9/31 (29,0%)	NA [3,78; NA]	6/30 (20,0%)	NA [4,67; NA]	1,64 [0,50; 5,35] p=0,4166	1,45 [0,59; 3,58] p=0,4185	9,00% [-12,40%; 30,50%] p=0,4092	1,33 [0,47; 3,78] p=0,5867
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7584								
I	9/24 (37,5%)	NA [4,43; NA]	8/20 (40,0%)	NA [2,83; NA]	0,90 [0,27; 3,04] p=0,8669	0,94 [0,45; 1,98] p=0,8652	-2,50% [-31,40%; 26,40%] p=0,8654	0,84 [0,32; 2,18] p=0,7144
II	22/65 (33,8%)	NA [6,77; NA]	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,85; 3,67] p=0,1298	1,50 [0,89; 2,56] p=0,1311	11,30% [-3,40%; 26,00%] p=0,1303	1,34 [0,71; 2,50] p=0,3623

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	3/18 (16,7%)	NA [1,94; NA]	2/12 (16,7%)	NA [3,15; NA]	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	0,00% [-27,20%; 27,20%] p=1,0000	1,22 [0,20; 7,36] p=0,8255
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1279								
2-3	33/114 (28,9%)	NA [NA; NA]	33/113 (29,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,56; 1,75] p=0,9662	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9661	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9661	0,90 [0,56; 1,47] p=0,6803
>=4	10/21 (47,6%)	9,04 [2,23; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	4,09 [1,03; 16,28] p=0,0418	2,62 [0,97; 7,07] p=0,0575	29,40% [2,70%; 56,20%] p=0,0311	2,42 [0,76; 7,74] p=0,1370
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7353								
IgG	24/69 (34,8%)	NA [8,05; NA]	19/69 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,68; 2,90] p=0,3598	1,26 [0,77; 2,08] p=0,3606	7,20% [-8,20%; 22,70%] p=0,3566	1,13 [0,61; 2,06] p=0,7029
nicht-IgG	9/29 (31,0%)	NA [3,71; NA]	8/27 (29,6%)	NA [3,15; NA]	1,07 [0,34; 3,34] p=0,9099	1,05 [0,47; 2,32] p=0,9091	1,40% [-22,70%; 25,50%] p=0,9090	1,00 [0,38; 2,64] p=0,9957
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5907								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [5,19; NA]	7/30 (23,3%)	NA [3,15; NA]	1,09 [0,35; 3,40] p=0,8759	1,07 [0,45; 2,53] p=0,8752	1,70% [-19,00%; 22,40%] p=0,8747	0,88 [0,33; 2,36] p=0,7931
Standardrisiko	20/58 (34,5%)	NA [6,77; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,66; 3,10] p=0,3731	1,28 [0,74; 2,19] p=0,3728	7,50% [-8,90%; 23,90%] p=0,3709	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5341

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8125								
normal	38/121 (31,4%)	NA [NA; NA]	28/112 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,77; 2,44] p=0,2794	1,26 [0,83; 1,90] p=0,2814	6,40% [-5,10%; 17,90%] p=0,2758	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5728
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	NA [0,99; NA]	9/23 (39,1%)	NA [1,68; NA]	0,86 [0,22; 3,42] p=0,8376	0,91 [0,38; 2,17] p=0,8366	-3,40% [-35,50%; 28,60%] p=0,8346	0,90 [0,29; 2,77] p=0,8515
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5991								
ECOG-PS 0	21/80 (26,3%)	NA [NA; NA]	17/66 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,49; 2,16] p=0,9464	1,02 [0,59; 1,77] p=0,9462	0,50% [-13,80%; 14,80%] p=0,9462	0,98 [0,52; 1,88] p=0,9618
ECOG-PS >=1	22/55 (40,0%)	11,53 [4,86; NA]	20/69 (29,0%)	NA [5,62; NA]	1,63 [0,77; 3,46] p=0,1997	1,38 [0,84; 2,25] p=0,1986	11,00% [-5,80%; 27,80%] p=0,1988	1,24 [0,67; 2,28] p=0,4913
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6520								
=<60 ml/min	13/38 (34,2%)	NA [3,71; NA]	12/44 (27,3%)	NA [4,76; NA]	1,39 [0,54; 3,56] p=0,4988	1,25 [0,65; 2,41] p=0,4967	6,90% [-13,10%; 27,00%] p=0,4969	1,25 [0,57; 2,74] p=0,5832
>60 ml/min	30/97 (30,9%)	NA [NA; NA]	25/91 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,63; 2,22] p=0,6037	1,13 [0,72; 1,76] p=0,6035	3,50% [-9,50%; 16,40%] p=0,6021	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9767

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6179								
<65 kg	12/42 (28,6%)	NA [9,04; NA]	8/28 (28,6%)	NA [5,62; NA]	1,00 [0,35; 2,88] p=1,0000	1,00 [0,47; 2,13] p=1,0000	0,00% [-21,60%; 21,60%] p=1,0000	0,98 [0,40; 2,42] p=0,9718
65 bis <85 kg	17/60 (28,3%)	NA [NA; NA]	21/78 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,51; 2,28] p=0,8547	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8540	1,40% [-13,70%; 16,50%] p=0,8544	0,90 [0,47; 1,71] p=0,7390
>=85 kg	14/33 (42,4%)	8,05 [2,14; NA]	8/29 (27,6%)	NA [3,75; NA]	1,93 [0,67; 5,63] p=0,2268	1,54 [0,76; 3,13] p=0,2355	14,80% [-8,60%; 38,30%] p=0,2145	1,53 [0,63; 3,71] p=0,3462
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0922								
ja	34/104 (32,7%)	NA [9,04; NA]	24/104 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,88; 2,99] p=0,1230	1,42 [0,91; 2,21] p=0,1261	9,60% [-2,50%; 21,70%] p=0,1199	1,36 [0,80; 2,30] p=0,2571
nein	9/31 (29,0%)	NA [6,18; NA]	13/31 (41,9%)	NA [2,92; NA]	0,57 [0,20; 1,63] p=0,2923	0,69 [0,35; 1,38] p=0,2954	-12,90% [-36,50%; 10,70%] p=0,2839	0,58 [0,24; 1,35] p=0,2059
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/135 (48,9%)	7,39 [3,71; 13,73]	70/135 (51,9%)	5,62 [3,71; 7,49]	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6755	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6749	-2,60% [-14,50%; 9,40%] p=0,6753	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2101

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3674								
<65 Jahre	26/56 (46,4%)	6,54 [2,83; NA]	28/47 (59,6%)	3,71 [2,79; 7,66]	0,59 [0,27; 1,29] p=0,1855	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1829	-13,10% [-32,30%; 6,00%] p=0,1789	0,62 [0,36; 1,07] p=0,0878
>=65 Jahre	40/79 (50,6%)	9,46 [3,09; NA]	42/88 (47,7%)	6,01 [3,29; 8,44]	1,12 [0,61; 2,06] p=0,7085	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7074	2,90% [-12,30%; 18,10%] p=0,7075	0,91 [0,59; 1,42] p=0,6782
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0454								
männlich	29/70 (41,4%)	NA [3,75; NA]	41/72 (56,9%)	3,88 [2,83; 7,66]	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0654	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0694	-15,50% [-31,80%; 0,70%] p=0,0612	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0242
weiblich	37/65 (56,9%)	4,01 [2,83; 10,25]	29/63 (46,0%)	6,54 [3,71; 10,84]	1,55 [0,77; 3,11] p=0,2195	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2221	10,90% [-6,30%; 28,10%] p=0,2150	1,13 [0,69; 1,86] p=0,6268
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2797								
weiß	56/119 (47,1%)	9,23 [3,88; NA]	64/120 (53,3%)	5,62 [3,71; 7,66]	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3331	0,88 [0,69; 1,14] p=0,3334	-6,30% [-18,90%; 6,40%] p=0,3311	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0964
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	2,89 [0,99; NA]	6/15 (40,0%)	4,63 [1,02; NA]	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2288	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987	1,50 [0,53; 4,27] p=0,4452

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4279								
I	31/59 (52,5%)	6,54 [2,89; NA]	34/58 (58,6%)	4,67 [3,02; 8,44]	0,78 [0,38; 1,62] p=0,5101	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5090	-6,10% [-24,10%; 11,90%] p=0,5074	0,75 [0,45; 1,23] p=0,2469
II	25/45 (55,6%)	5,58 [1,94; 13,73]	20/47 (42,6%)	5,91 [3,71; NA]	1,69 [0,74; 3,85] p=0,2148	1,31 [0,86; 1,99] p=0,2163	13,00% [-7,30%; 33,30%] p=0,2085	1,04 [0,57; 1,92] p=0,8919
III	10/31 (32,3%)	NA [2,79; NA]	16/30 (53,3%)	2,89 [1,94; 12,95]	0,42 [0,15; 1,18] p=0,0989	0,60 [0,33; 1,11] p=0,1063	-21,10% [-45,40%; 3,20%] p=0,0889	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1893
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1443								
I	11/24 (45,8%)	10,25 [2,83; NA]	15/20 (75,0%)	3,78 [1,87; 7,66]	0,28 [0,08; 1,03] p=0,0528	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0551	-29,20% [-56,70%; -1,60%] p=0,0378	0,47 [0,21; 1,03] p=0,0594
II	39/65 (60,0%)	4,17 [2,79; 11,83]	37/80 (46,3%)	6,01 [3,71; 8,64]	1,74 [0,90; 3,38] p=0,1004	1,30 [0,95; 1,77] p=0,0983	13,80% [-2,40%; 29,90%] p=0,0954	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7715
III	4/18 (22,2%)	NA [1,91; NA]	6/12 (50,0%)	6,90 [1,02; 12,95]	0,29 [0,06; 1,40] p=0,1201	0,44 [0,16; 1,25] p=0,1239	-27,80% [-62,00%; 6,40%] p=0,1113	0,66 [0,17; 2,51] p=0,5418
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1233								
2-3	54/114 (47,4%)	6,54 [3,09; NA]	57/113 (50,4%)	6,54 [3,75; 8,44]	0,88 [0,53; 1,49] p=0,6439	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6433	-3,10% [-16,10%; 9,90%] p=0,6430	0,89 [0,61; 1,30] p=0,5546

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	12/21 (57,1%)	11,83 [2,83; NA]	13/22 (59,1%)	2,96 [1,87; 4,67]	0,92 [0,28; 3,10] p=0,8982	0,97 [0,58; 1,61] p=0,8971	-1,90% [-31,40%; 27,50%] p=0,8970	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0335
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2057								
IgG	35/69 (50,7%)	7,39 [2,92; NA]	39/69 (56,5%)	4,67 [3,71; 8,35]	0,79 [0,41; 1,55] p=0,4963	0,90 [0,66; 1,23] p=0,4957	-5,80% [-22,40%; 10,80%] p=0,4940	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1433
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	3,71 [1,05; NA]	12/27 (44,4%)	6,90 [2,14; NA]	1,34 [0,47; 3,83] p=0,5893	1,16 [0,67; 2,02] p=0,5882	7,30% [-18,80%; 33,40%] p=0,5848	1,35 [0,62; 2,95] p=0,4494
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5549								
Hochrisiko	18/36 (50,0%)	5,58 [3,71; 12,26]	14/30 (46,7%)	6,54 [2,89; 10,84]	1,14 [0,43; 3,02] p=0,7889	1,07 [0,65; 1,77] p=0,7881	3,30% [-20,90%; 27,50%] p=0,7872	1,00 [0,49; 2,06] p=0,9980
Standardrisiko	32/58 (55,2%)	4,17 [2,17; NA]	37/63 (58,7%)	4,67 [2,83; 7,49]	0,86 [0,42; 1,78] p=0,6941	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6936	-3,60% [-21,20%; 14,10%] p=0,6928	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3704
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4340								
normal	63/121 (52,1%)	5,58 [2,92; 12,26]	61/112 (54,5%)	4,67 [3,29; 7,49]	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7145	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7138	-2,40% [-15,20%; 10,40%] p=0,7138	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2174
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,83; NA]	9/23 (39,1%)	12,95 [1,91; NA]	0,42 [0,09; 1,95] p=0,2712	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2942	-17,70% [-47,00%; 11,60%] p=0,2367	0,45 [0,12; 1,67] p=0,2307

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6491								
ECOG-PS 0	40/80 (50,0%)	7,39 [2,92; NA]	33/66 (50,0%)	5,91 [2,89; 8,64]	1,00 [0,52; 1,92] p=1,0000	1,00 [0,72; 1,39] p=1,0000	0,00% [-16,30%; 16,30%] p=1,0000	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6192
ECOG-PS >=1	26/55 (47,3%)	7,39 [2,79; NA]	37/69 (53,6%)	4,67 [3,71; 7,49]	0,78 [0,38; 1,58] p=0,4840	0,88 [0,62; 1,26] p=0,4865	-6,40% [-24,00%; 11,30%] p=0,4814	0,71 [0,43; 1,19] p=0,1924
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9037								
=<60 ml/min	16/38 (42,1%)	9,46 [2,92; NA]	22/44 (50,0%)	5,62 [2,83; 8,44]	0,73 [0,30; 1,74] p=0,4774	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4789	-7,90% [-29,50%; 13,70%] p=0,4729	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4359
>60 ml/min	50/97 (51,5%)	6,54 [3,09; NA]	48/91 (52,7%)	5,91 [3,02; 8,35]	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8695	0,98 [0,74; 1,28] p=0,8691	-1,20% [-15,50%; 13,10%] p=0,8691	0,81 [0,54; 1,21] p=0,3092
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8478								
<65 kg	20/42 (47,6%)	6,54 [2,92; NA]	13/28 (46,4%)	7,49 [3,78; 16,56]	1,05 [0,40; 2,73] p=0,9227	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9223	1,20% [-22,70%; 25,10%] p=0,9221	0,95 [0,47; 1,93] p=0,8886
65 bis <85 kg	34/60 (56,7%)	4,76 [2,40; 10,25]	44/78 (56,4%)	3,71 [2,86; 6,90]	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9761	1,00 [0,75; 1,35] p=0,9760	0,30% [-16,40%; 16,90%] p=0,9760	0,82 [0,52; 1,30] p=0,3945
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [2,17; NA]	13/29 (44,8%)	8,64 [3,22; 12,95]	0,70 [0,25; 1,95] p=0,5013	0,81 [0,44; 1,49] p=0,4982	-8,50% [-32,90%; 16,00%] p=0,4972	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4344

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,6456								
ja	46/104 (44,2%)	9,46 [3,88; NA]	50/104 (48,1%)	4,67 [3,29; 7,49]	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5789	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5784	-3,80% [-17,40%; 9,70%] p=0,5777	0,76 [0,51; 1,15] p=0,1914
nein	20/31 (64,5%)	3,75 [1,91; NA]	20/31 (64,5%)	6,01 [2,23; 8,64]	1,00 [0,35; 2,83] p=1,0000	1,00 [0,69; 1,45] p=1,0000	0,00% [-23,80%; 23,80%] p=1,0000	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7138
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/135 (31,9%)	NA [NA; NA]	37/135 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4136	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4176	4,60% [-6,40%; 15,60%] p=0,4145	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8497
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2394								
<65 Jahre	15/56 (26,8%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,68; 4,67] p=0,2382	1,57 [0,73; 3,38] p=0,2457	9,80% [-6,00%; 25,60%] p=0,2261	1,66 [0,70; 3,92] p=0,2504
>=65 Jahre	28/79 (35,4%)	NA [8,05; NA]	29/88 (33,0%)	NA [5,55; NA]	1,12 [0,59; 2,12] p=0,7357	1,08 [0,71; 1,64] p=0,7348	2,50% [-11,90%; 16,90%] p=0,7350	0,90 [0,53; 1,51] p=0,6815
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0682								
männlich	25/70 (35,7%)	NA [5,19; NA]	15/72 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,00; 4,47] p=0,0495	1,71 [0,99; 2,97] p=0,0544	14,90% [0,30%; 29,50%] p=0,0462	1,62 [0,85; 3,10] p=0,1416

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	18/65 (27,7%)	NA [NA; NA]	22/63 (34,9%)	NA [4,86; NA]	0,71 [0,34; 1,51] p=0,3796	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3799	-7,20% [-23,30%; 8,80%] p=0,3768	0,70 [0,37; 1,31] p=0,2659
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0691								
weiß	34/119 (28,6%)	NA [NA; NA]	34/120 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,77] p=0,9675	1,01 [0,68; 1,51] p=0,9675	0,20% [-11,20%; 11,70%] p=0,9675	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6569
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	2,23 [0,99; NA]	3/15 (20,0%)	NA [2,83; NA]	5,14 [1,03; 25,60] p=0,0416	2,81 [0,94; 8,45] p=0,0655	36,30% [4,60%; 67,90%] p=0,0247	3,38 [0,90; 12,68] p=0,0712
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6672								
I	17/59 (28,8%)	NA [NA; NA]	18/58 (31,0%)	NA [5,62; NA]	0,90 [0,41; 1,99] p=0,7939	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7932	-2,20% [-18,80%; 14,40%] p=0,7931	0,86 [0,44; 1,67] p=0,6502
II	17/45 (37,8%)	NA [4,21; NA]	13/47 (27,7%)	NA [3,75; NA]	1,59 [0,66; 3,82] p=0,3034	1,37 [0,75; 2,48] p=0,3047	10,10% [-9,00%; 29,20%] p=0,2987	1,23 [0,59; 2,55] p=0,5816
III	9/31 (29,0%)	NA [3,78; NA]	6/30 (20,0%)	NA [4,67; NA]	1,64 [0,50; 5,35] p=0,4166	1,45 [0,59; 3,58] p=0,4185	9,00% [-12,40%; 30,50%] p=0,4092	1,33 [0,47; 3,78] p=0,5867
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7584								
I	9/24 (37,5%)	NA [4,43; NA]	8/20 (40,0%)	NA [2,83; NA]	0,90 [0,27; 3,04] p=0,8669	0,94 [0,45; 1,98] p=0,8652	-2,50% [-31,40%; 26,40%] p=0,8654	0,84 [0,32; 2,18] p=0,7144

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	22/65 (33,8%)	NA [6,77; NA]	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,85; 3,67] p=0,1298	1,50 [0,89; 2,56] p=0,1311	11,30% [-3,40%; 26,00%] p=0,1303	1,34 [0,71; 2,50] p=0,3623
III	3/18 (16,7%)	NA [1,94; NA]	2/12 (16,7%)	NA [3,15; NA]	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	0,00% [-27,20%; 27,20%] p=1,0000	1,22 [0,20; 7,36] p=0,8255
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1279								
2-3	33/114 (28,9%)	NA [NA; NA]	33/113 (29,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,56; 1,75] p=0,9662	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9661	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9661	0,90 [0,56; 1,47] p=0,6803
>=4	10/21 (47,6%)	9,04 [2,23; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	4,09 [1,03; 16,28] p=0,0418	2,62 [0,97; 7,07] p=0,0575	29,40% [2,70%; 56,20%] p=0,0311	2,42 [0,76; 7,74] p=0,1370
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7353								
IgG	24/69 (34,8%)	NA [8,05; NA]	19/69 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,68; 2,90] p=0,3598	1,26 [0,77; 2,08] p=0,3606	7,20% [-8,20%; 22,70%] p=0,3566	1,13 [0,61; 2,06] p=0,7029
nicht-IgG	9/29 (31,0%)	NA [3,71; NA]	8/27 (29,6%)	NA [3,15; NA]	1,07 [0,34; 3,34] p=0,9099	1,05 [0,47; 2,32] p=0,9091	1,40% [-22,70%; 25,50%] p=0,9090	1,00 [0,38; 2,64] p=0,9957
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5907								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [5,19; NA]	7/30 (23,3%)	NA [3,15; NA]	1,09 [0,35; 3,40] p=0,8759	1,07 [0,45; 2,53] p=0,8752	1,70% [-19,00%; 22,40%] p=0,8747	0,88 [0,33; 2,36] p=0,7931

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	20/58 (34,5%)	NA [6,77; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,66; 3,10] p=0,3731	1,28 [0,74; 2,19] p=0,3728	7,50% [-8,90%; 23,90%] p=0,3709	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5341
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8125								
normal	38/121 (31,4%)	NA [NA; NA]	28/112 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,77; 2,44] p=0,2794	1,26 [0,83; 1,90] p=0,2814	6,40% [-5,10%; 17,90%] p=0,2758	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5728
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	NA [0,99; NA]	9/23 (39,1%)	NA [1,68; NA]	0,86 [0,22; 3,42] p=0,8376	0,91 [0,38; 2,17] p=0,8366	-3,40% [-35,50%; 28,60%] p=0,8346	0,90 [0,29; 2,77] p=0,8515
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5991								
ECOG-PS 0	21/80 (26,3%)	NA [NA; NA]	17/66 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,49; 2,16] p=0,9464	1,02 [0,59; 1,77] p=0,9462	0,50% [-13,80%; 14,80%] p=0,9462	0,98 [0,52; 1,88] p=0,9618
ECOG-PS >=1	22/55 (40,0%)	11,53 [4,86; NA]	20/69 (29,0%)	NA [5,62; NA]	1,63 [0,77; 3,46] p=0,1997	1,38 [0,84; 2,25] p=0,1986	11,00% [-5,80%; 27,80%] p=0,1988	1,24 [0,67; 2,28] p=0,4913
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6520								
=<60 ml/min	13/38 (34,2%)	NA [3,71; NA]	12/44 (27,3%)	NA [4,76; NA]	1,39 [0,54; 3,56] p=0,4988	1,25 [0,65; 2,41] p=0,4967	6,90% [-13,10%; 27,00%] p=0,4969	1,25 [0,57; 2,74] p=0,5832
>60 ml/min	30/97 (30,9%)	NA [NA; NA]	25/91 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,63; 2,22] p=0,6037	1,13 [0,72; 1,76] p=0,6035	3,50% [-9,50%; 16,40%] p=0,6021	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9767

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6179								
<65 kg	12/42 (28,6%)	NA [9,04; NA]	8/28 (28,6%)	NA [5,62; NA]	1,00 [0,35; 2,88] p=1,0000	1,00 [0,47; 2,13] p=1,0000	0,00% [-21,60%; 21,60%] p=1,0000	0,98 [0,40; 2,42] p=0,9718
65 bis <85 kg	17/60 (28,3%)	NA [NA; NA]	21/78 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,51; 2,28] p=0,8547	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8540	1,40% [-13,70%; 16,50%] p=0,8544	0,90 [0,47; 1,71] p=0,7390
>=85 kg	14/33 (42,4%)	8,05 [2,14; NA]	8/29 (27,6%)	NA [3,75; NA]	1,93 [0,67; 5,63] p=0,2268	1,54 [0,76; 3,13] p=0,2355	14,80% [-8,60%; 38,30%] p=0,2145	1,53 [0,63; 3,71] p=0,3462
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0922								
ja	34/104 (32,7%)	NA [9,04; NA]	24/104 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,88; 2,99] p=0,1230	1,42 [0,91; 2,21] p=0,1261	9,60% [-2,50%; 21,70%] p=0,1199	1,36 [0,80; 2,30] p=0,2571
nein	9/31 (29,0%)	NA [6,18; NA]	13/31 (41,9%)	NA [2,92; NA]	0,57 [0,20; 1,63] p=0,2923	0,69 [0,35; 1,38] p=0,2954	-12,90% [-36,50%; 10,70%] p=0,2839	0,58 [0,24; 1,35] p=0,2059
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/135 (48,9%)	7,39 [3,71; 13,73]	70/135 (51,9%)	5,62 [3,71; 7,49]	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6755	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6749	-2,60% [-14,50%; 9,40%] p=0,6753	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2101

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3674								
<65 Jahre	26/56 (46,4%)	6,54 [2,83; NA]	28/47 (59,6%)	3,71 [2,79; 7,66]	0,59 [0,27; 1,29] p=0,1855	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1829	-13,10% [-32,30%; 6,00%] p=0,1789	0,62 [0,36; 1,07] p=0,0878
>=65 Jahre	40/79 (50,6%)	9,46 [3,09; NA]	42/88 (47,7%)	6,01 [3,29; 8,44]	1,12 [0,61; 2,06] p=0,7085	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7074	2,90% [-12,30%; 18,10%] p=0,7075	0,91 [0,59; 1,42] p=0,6782
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0454								
männlich	29/70 (41,4%)	NA [3,75; NA]	41/72 (56,9%)	3,88 [2,83; 7,66]	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0654	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0694	-15,50% [-31,80%; 0,70%] p=0,0612	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0242
weiblich	37/65 (56,9%)	4,01 [2,83; 10,25]	29/63 (46,0%)	6,54 [3,71; 10,84]	1,55 [0,77; 3,11] p=0,2195	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2221	10,90% [-6,30%; 28,10%] p=0,2150	1,13 [0,69; 1,86] p=0,6268
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2797								
weiß	56/119 (47,1%)	9,23 [3,88; NA]	64/120 (53,3%)	5,62 [3,71; 7,66]	0,78 [0,47; 1,29] p=0,3331	0,88 [0,69; 1,14] p=0,3334	-6,30% [-18,90%; 6,40%] p=0,3311	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0964
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	2,89 [0,99; NA]	6/15 (40,0%)	4,63 [1,02; NA]	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2288	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987	1,50 [0,53; 4,27] p=0,4452

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4279								
I	31/59 (52,5%)	6,54 [2,89; NA]	34/58 (58,6%)	4,67 [3,02; 8,44]	0,78 [0,38; 1,62] p=0,5101	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5090	-6,10% [-24,10%; 11,90%] p=0,5074	0,75 [0,45; 1,23] p=0,2469
II	25/45 (55,6%)	5,58 [1,94; 13,73]	20/47 (42,6%)	5,91 [3,71; NA]	1,69 [0,74; 3,85] p=0,2148	1,31 [0,86; 1,99] p=0,2163	13,00% [-7,30%; 33,30%] p=0,2085	1,04 [0,57; 1,92] p=0,8919
III	10/31 (32,3%)	NA [2,79; NA]	16/30 (53,3%)	2,89 [1,94; 12,95]	0,42 [0,15; 1,18] p=0,0989	0,60 [0,33; 1,11] p=0,1063	-21,10% [-45,40%; 3,20%] p=0,0889	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1893
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1443								
I	11/24 (45,8%)	10,25 [2,83; NA]	15/20 (75,0%)	3,78 [1,87; 7,66]	0,28 [0,08; 1,03] p=0,0528	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0551	-29,20% [-56,70%; -1,60%] p=0,0378	0,47 [0,21; 1,03] p=0,0594
II	39/65 (60,0%)	4,17 [2,79; 11,83]	37/80 (46,3%)	6,01 [3,71; 8,64]	1,74 [0,90; 3,38] p=0,1004	1,30 [0,95; 1,77] p=0,0983	13,80% [-2,40%; 29,90%] p=0,0954	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7715
III	4/18 (22,2%)	NA [1,91; NA]	6/12 (50,0%)	6,90 [1,02; 12,95]	0,29 [0,06; 1,40] p=0,1201	0,44 [0,16; 1,25] p=0,1239	-27,80% [-62,00%; 6,40%] p=0,1113	0,66 [0,17; 2,51] p=0,5418
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1233								
2-3	54/114 (47,4%)	6,54 [3,09; NA]	57/113 (50,4%)	6,54 [3,75; 8,44]	0,88 [0,53; 1,49] p=0,6439	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6433	-3,10% [-16,10%; 9,90%] p=0,6430	0,89 [0,61; 1,30] p=0,5546

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	12/21 (57,1%)	11,83 [2,83; NA]	13/22 (59,1%)	2,96 [1,87; 4,67]	0,92 [0,28; 3,10] p=0,8982	0,97 [0,58; 1,61] p=0,8971	-1,90% [-31,40%; 27,50%] p=0,8970	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0335
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2057								
IgG	35/69 (50,7%)	7,39 [2,92; NA]	39/69 (56,5%)	4,67 [3,71; 8,35]	0,79 [0,41; 1,55] p=0,4963	0,90 [0,66; 1,23] p=0,4957	-5,80% [-22,40%; 10,80%] p=0,4940	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1433
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	3,71 [1,05; NA]	12/27 (44,4%)	6,90 [2,14; NA]	1,34 [0,47; 3,83] p=0,5893	1,16 [0,67; 2,02] p=0,5882	7,30% [-18,80%; 33,40%] p=0,5848	1,35 [0,62; 2,95] p=0,4494
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5549								
Hochrisiko	18/36 (50,0%)	5,58 [3,71; 12,26]	14/30 (46,7%)	6,54 [2,89; 10,84]	1,14 [0,43; 3,02] p=0,7889	1,07 [0,65; 1,77] p=0,7881	3,30% [-20,90%; 27,50%] p=0,7872	1,00 [0,49; 2,06] p=0,9980
Standardrisiko	32/58 (55,2%)	4,17 [2,17; NA]	37/63 (58,7%)	4,67 [2,83; 7,49]	0,86 [0,42; 1,78] p=0,6941	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6936	-3,60% [-21,20%; 14,10%] p=0,6928	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3704
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4340								
normal	63/121 (52,1%)	5,58 [2,92; 12,26]	61/112 (54,5%)	4,67 [3,29; 7,49]	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7145	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7138	-2,40% [-15,20%; 10,40%] p=0,7138	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2174
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,83; NA]	9/23 (39,1%)	12,95 [1,91; NA]	0,42 [0,09; 1,95] p=0,2712	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2942	-17,70% [-47,00%; 11,60%] p=0,2367	0,45 [0,12; 1,67] p=0,2307

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6491								
ECOG-PS 0	40/80 (50,0%)	7,39 [2,92; NA]	33/66 (50,0%)	5,91 [2,89; 8,64]	1,00 [0,52; 1,92] p=1,0000	1,00 [0,72; 1,39] p=1,0000	0,00% [-16,30%; 16,30%] p=1,0000	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6192
ECOG-PS >=1	26/55 (47,3%)	7,39 [2,79; NA]	37/69 (53,6%)	4,67 [3,71; 7,49]	0,78 [0,38; 1,58] p=0,4840	0,88 [0,62; 1,26] p=0,4865	-6,40% [-24,00%; 11,30%] p=0,4814	0,71 [0,43; 1,19] p=0,1924
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9037								
=<60 ml/min	16/38 (42,1%)	9,46 [2,92; NA]	22/44 (50,0%)	5,62 [2,83; 8,44]	0,73 [0,30; 1,74] p=0,4774	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4789	-7,90% [-29,50%; 13,70%] p=0,4729	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4359
>60 ml/min	50/97 (51,5%)	6,54 [3,09; NA]	48/91 (52,7%)	5,91 [3,02; 8,35]	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8695	0,98 [0,74; 1,28] p=0,8691	-1,20% [-15,50%; 13,10%] p=0,8691	0,81 [0,54; 1,21] p=0,3092
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8478								
<65 kg	20/42 (47,6%)	6,54 [2,92; NA]	13/28 (46,4%)	7,49 [3,78; 16,56]	1,05 [0,40; 2,73] p=0,9227	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9223	1,20% [-22,70%; 25,10%] p=0,9221	0,95 [0,47; 1,93] p=0,8886
65 bis <85 kg	34/60 (56,7%)	4,76 [2,40; 10,25]	44/78 (56,4%)	3,71 [2,86; 6,90]	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9761	1,00 [0,75; 1,35] p=0,9760	0,30% [-16,40%; 16,90%] p=0,9760	0,82 [0,52; 1,30] p=0,3945
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [2,17; NA]	13/29 (44,8%)	8,64 [3,22; 12,95]	0,70 [0,25; 1,95] p=0,5013	0,81 [0,44; 1,49] p=0,4982	-8,50% [-32,90%; 16,00%] p=0,4972	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4344

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,6456								
ja	46/104 (44,2%)	9,46 [3,88; NA]	50/104 (48,1%)	4,67 [3,29; 7,49]	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5789	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5784	-3,80% [-17,40%; 9,70%] p=0,5777	0,76 [0,51; 1,15] p=0,1914
nein	20/31 (64,5%)	3,75 [1,91; NA]	20/31 (64,5%)	6,01 [2,23; 8,64]	1,00 [0,35; 2,83] p=1,0000	1,00 [0,69; 1,45] p=1,0000	0,00% [-23,80%; 23,80%] p=1,0000	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7138

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit

Anhang 4-J Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4462	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4545	3,90% [-6,20%; 13,90%] p=0,4519	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6751
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5608								
<65 Jahre	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,40; 2,37] p=0,9509	0,98 [0,50; 1,91] p=0,9506	-0,50% [-17,40%; 16,30%] p=0,9507	0,89 [0,41; 1,94] p=0,7619
>=65 Jahre	18/79 (22,8%)	NA [NA; NA]	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,67; 3,09] p=0,3538	1,34 [0,72; 2,47] p=0,3544	5,70% [-6,40%; 17,90%] p=0,3540	1,15 [0,58; 2,30] p=0,6848
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9271								
männlich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	11/72 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,52; 3,05] p=0,6019	1,22 [0,58; 2,53] p=0,6014	3,30% [-9,00%; 15,60%] p=0,6006	1,09 [0,48; 2,44] p=0,8419
weiblich	19/65 (29,2%)	NA [NA; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,56; 2,65] p=0,6279	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6273	3,80% [-11,60%; 19,30%] p=0,6260	1,02 [0,52; 1,99] p=0,9625

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4509								
weiß	27/119 (22,7%)	NA [NA; NA]	25/120 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7286	1,09 [0,67; 1,76] p=0,7282	1,90% [-8,60%; 12,30%] p=0,7281	0,97 [0,56; 1,68] p=0,9167
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [1,87; NA]	2/15 (13,3%)	NA [0,99; NA]	2,96 [0,48; 18,34] p=0,2408	2,34 [0,53; 10,30] p=0,2596	17,90% [-10,60%; 46,40%] p=0,2177	1,97 [0,37; 10,39] p=0,4247
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0199								
I	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,14; 1,11] p=0,0738	0,45 [0,18; 1,11] p=0,0842	-12,20% [-25,50%; 1,00%] p=0,0694	0,36 [0,14; 0,96] p=0,0420
II	14/45 (31,1%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,73; 4,99] p=0,1877	1,63 [0,78; 3,37] p=0,1931	12,00% [-5,60%; 29,60%] p=0,1826	1,48 [0,64; 3,43] p=0,3662
III	12/31 (38,7%)	11,79 [2,30; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,95; 10,50] p=0,0569	2,32 [0,93; 5,80] p=0,0709	22,00% [0,30%; 43,80%] p=0,0467	2,56 [0,90; 7,32] p=0,0785
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9808								
I	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,19; 8,57] p=0,7970	1,25 [0,23; 6,76] p=0,7955	2,50% [-16,20%; 21,20%] p=0,7928	1,17 [0,19; 7,04] p=0,8682
II	18/65 (27,7%)	NA [NA; NA]	17/80 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,66; 3,04] p=0,3689	1,30 [0,73; 2,32] p=0,3679	6,40% [-7,70%; 20,50%] p=0,3704	1,07 [0,55; 2,09] p=0,8370

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	5/18 (27,8%)	NA [1,91; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	1,15 [0,22; 6,10] p=0,8684	1,11 [0,32; 3,81] p=0,8668	2,80% [-29,30%; 34,80%] p=0,8652	1,21 [0,28; 5,17] p=0,7932
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0762								
2-3	24/114 (21,1%)	NA [NA; NA]	25/113 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,50; 1,77] p=0,8448	0,95 [0,58; 1,56] p=0,8445	-1,10% [-11,80%; 9,60%] p=0,8445	0,84 [0,48; 1,47] p=0,5390
>=4	8/21 (38,1%)	NA [2,23; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	6,15 [1,13; 33,67] p=0,0261	4,19 [1,00; 17,50] p=0,0495	29,00% [5,00%; 53,00%] p=0,0178	4,04 [0,85; 19,15] p=0,0786
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5659								
IgG	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,58; 2,79] p=0,5508	1,20 [0,66; 2,18] p=0,5504	4,30% [-9,90%; 18,60%] p=0,5488	1,02 [0,51; 2,04] p=0,9451
nicht-IgG	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,47; 7,13] p=0,3845	1,63 [0,54; 4,95] p=0,3891	9,30% [-11,20%; 29,90%] p=0,3738	1,64 [0,48; 5,66] p=0,4303
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7997								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [8,35; NA]	1,33 [0,41; 4,30] p=0,6320	1,25 [0,50; 3,11] p=0,6317	5,00% [-15,10%; 25,10%] p=0,6263	1,04 [0,37; 2,95] p=0,9431
Standardrisiko	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,47] p=0,9909	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9908	-0,10% [-14,10%; 13,90%] p=0,9908	0,87 [0,38; 1,98] p=0,7404

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3165								
normal	29/121 (24,0%)	NA [NA; NA]	20/112 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,77; 2,75] p=0,2539	1,34 [0,81; 2,23] p=0,2566	6,10% [-4,30%; 16,50%] p=0,2496	1,22 [0,69; 2,17] p=0,4955
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,89; NA]	7/23 (30,4%)	NA [1,68; NA]	0,62 [0,13; 2,95] p=0,5551	0,70 [0,22; 2,29] p=0,5594	-9,00% [-37,60%; 19,60%] p=0,5365	0,57 [0,15; 2,24] p=0,4250
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5416								
ECOG-PS 0	15/80 (18,8%)	NA [NA; NA]	12/66 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,45; 2,41] p=0,9301	1,03 [0,52; 2,05] p=0,9299	0,60% [-12,10%; 13,20%] p=0,9298	0,94 [0,44; 2,01] p=0,8709
ECOG-PS >=1	17/55 (30,9%)	NA [11,79; NA]	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,72; 3,62] p=0,2482	1,42 [0,78; 2,58] p=0,2480	9,20% [-6,40%; 24,80%] p=0,2498	1,28 [0,63; 2,58] p=0,4932
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9449								
=<60 ml/min	8/38 (21,1%)	NA [11,79; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,40; 3,58] p=0,7451	1,16 [0,48; 2,79] p=0,7436	2,90% [-14,40%; 20,10%] p=0,7444	1,04 [0,39; 2,79] p=0,9358
>60 ml/min	24/97 (24,7%)	NA [NA; NA]	19/91 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,63; 2,47] p=0,5296	1,19 [0,70; 2,01] p=0,5298	3,90% [-8,10%; 15,80%] p=0,5273	1,04 [0,57; 1,92] p=0,8880

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6895								
<65 kg	11/42 (26,2%)	NA [11,79; NA]	8/28 (28,6%)	NA [1,22; NA]	0,89 [0,30; 2,59] p=0,8275	0,92 [0,42; 1,99] p=0,8258	-2,40% [-23,80%; 19,00%] p=0,8272	0,72 [0,29; 1,79] p=0,4771
65 bis <85 kg	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,56; 2,91] p=0,5590	1,21 [0,64; 2,31] p=0,5574	4,10% [-9,70%; 17,90%] p=0,5607	1,12 [0,54; 2,33] p=0,7696
>=85 kg	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,44; 6,46] p=0,4492	1,54 [0,50; 4,73] p=0,4524	7,40% [-11,30%; 26,20%] p=0,4383	1,41 [0,41; 4,87] p=0,5900
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8199								
ja	23/104 (22,1%)	NA [NA; NA]	20/104 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,61; 2,34] p=0,6084	1,15 [0,67; 1,96] p=0,6080	2,90% [-8,10%; 13,90%] p=0,6073	1,03 [0,56; 1,88] p=0,9317
nein	9/31 (29,0%)	NA [11,79; NA]	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,45; 4,41] p=0,5648	1,29 [0,55; 3,02] p=0,5637	6,50% [-15,30%; 28,20%] p=0,5605	1,11 [0,41; 3,02] p=0,8303
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/135 (45,9%)	9,23 [5,58; NA]	68/135 (50,4%)	7,42 [4,83; 11,47]	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4437	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4402	-4,70% [-16,50%; 7,20%] p=0,4391	0,81 [0,57; 1,15] p=0,2463

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6108								
<65 Jahre	19/56 (33,9%)	NA [5,72; NA]	20/47 (42,6%)	8,67 [3,98; 16,82]	0,69 [0,31; 1,54] p=0,3711	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3687	-8,60% [-27,40%; 10,20%] p=0,3687	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3305
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	6,80 [3,09; 14,32]	48/88 (54,5%)	6,01 [3,71; 9,53]	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9881	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9881	-0,10% [-15,20%; 15,00%] p=0,9881	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5575
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3409								
männlich	36/70 (51,4%)	6,80 [3,75; 13,96]	37/72 (51,4%)	7,42 [3,48; 14,06]	1,00 [0,52; 1,93] p=0,9962	1,00 [0,73; 1,38] p=0,9962	0,00% [-16,40%; 16,50%] p=0,9962	0,96 [0,60; 1,52] p=0,8573
weiblich	26/65 (40,0%)	NA [4,17; NA]	31/63 (49,2%)	6,96 [4,86; 15,87]	0,69 [0,34; 1,39] p=0,2967	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2971	-9,20% [-26,40%; 7,90%] p=0,2928	0,71 [0,42; 1,20] p=0,1982
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1804								
weiß	56/119 (47,1%)	8,84 [4,73; NA]	60/120 (50,0%)	7,66 [4,89; 13,24]	0,89 [0,54; 1,48] p=0,6499	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6494	-2,90% [-15,60%; 9,70%] p=0,6490	0,88 [0,61; 1,27] p=0,5057
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,08; NA]	8/15 (53,3%)	3,71 [1,02; NA]	0,53 [0,13; 2,20] p=0,3838	0,70 [0,32; 1,55] p=0,3822	-15,80% [-50,50%; 18,80%] p=0,3704	0,49 [0,17; 1,44] p=0,1938

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7288								
I	29/59 (49,2%)	8,87 [3,71; NA]	30/58 (51,7%)	9,33 [4,89; 15,87]	0,90 [0,44; 1,86] p=0,7818	0,95 [0,66; 1,36] p=0,7809	-2,60% [-20,70%; 15,50%] p=0,7808	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7116
II	21/45 (46,7%)	11,40 [3,65; NA]	24/47 (51,1%)	4,83 [2,89; 8,67]	0,84 [0,37; 1,90] p=0,6749	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6739	-4,40% [-24,80%; 16,00%] p=0,6729	0,67 [0,37; 1,22] p=0,1886
III	12/31 (38,7%)	8,12 [3,09; NA]	14/30 (46,7%)	5,62 [1,97; NA]	0,72 [0,26; 2,00] p=0,5332	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5313	-8,00% [-32,70%; 16,80%] p=0,5287	0,82 [0,38; 1,78] p=0,6120
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7197								
I	12/24 (50,0%)	8,87 [1,91; NA]	13/20 (65,0%)	6,96 [3,71; 16,99]	0,54 [0,16; 1,82] p=0,3228	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3164	-15,00% [-43,90%; 13,90%] p=0,3096	0,79 [0,36; 1,74] p=0,5553
II	32/65 (49,2%)	11,40 [3,65; NA]	37/80 (46,3%)	7,95 [3,78; 15,87]	1,13 [0,58; 2,17] p=0,7217	1,06 [0,76; 1,50] p=0,7201	3,00% [-13,40%; 19,30%] p=0,7207	0,88 [0,54; 1,41] p=0,5822
III	5/18 (27,8%)	4,17 [1,91; NA]	7/12 (58,3%)	2,00 [1,12; NA]	0,28 [0,06; 1,28] p=0,0999	0,48 [0,20; 1,15] p=0,1004	-30,60% [-65,30%; 4,20%] p=0,0846	0,45 [0,14; 1,46] p=0,1833
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1571								
2-3	52/114 (45,6%)	8,87 [5,58; NA]	54/113 (47,8%)	7,66 [5,09; 14,06]	0,92 [0,54; 1,54] p=0,7433	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7428	-2,20% [-15,20%; 10,80%] p=0,7427	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5948

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	10/21 (47,6%)	12,26 [2,96; NA]	14/22 (63,6%)	3,71 [2,76; 8,67]	0,52 [0,15; 1,76] p=0,2961	0,75 [0,43; 1,29] p=0,3003	-16,00% [-45,30%; 13,30%] p=0,2845	0,53 [0,23; 1,20] p=0,1266
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9471								
IgG	34/69 (49,3%)	5,82 [3,32; NA]	37/69 (53,6%)	5,58 [3,75; 9,33]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6107	0,92 [0,66; 1,27] p=0,6098	-4,30% [-21,00%; 12,30%] p=0,6090	0,86 [0,54; 1,38] p=0,5365
nicht-IgG	14/29 (48,3%)	8,87 [3,71; NA]	12/27 (44,4%)	9,53 [3,48; NA]	1,17 [0,41; 3,34] p=0,7759	1,09 [0,62; 1,91] p=0,7744	3,80% [-22,30%; 29,90%] p=0,7737	0,86 [0,39; 1,91] p=0,7154
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9075								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	8,84 [3,65; NA]	14/30 (46,7%)	8,67 [2,96; NA]	1,02 [0,39; 2,70] p=0,9644	1,01 [0,60; 1,69] p=0,9641	0,60% [-23,60%; 24,70%] p=0,9641	0,92 [0,45; 1,88] p=0,8210
Standardrisiko	29/58 (50,0%)	9,23 [2,86; NA]	34/63 (54,0%)	7,42 [3,88; 14,36]	0,85 [0,42; 1,74] p=0,6638	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6633	-4,00% [-21,80%; 13,80%] p=0,6623	0,88 [0,54; 1,46] p=0,6260
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6643								
normal	58/121 (47,9%)	8,87 [4,73; NA]	56/112 (50,0%)	7,42 [4,89; 13,24]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7531	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7525	-2,10% [-14,90%; 10,80%] p=0,7526	0,83 [0,57; 1,20] p=0,3120
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [1,91; NA]	12/23 (52,2%)	4,83 [2,76; NA]	0,37 [0,09; 1,52] p=0,1656	0,55 [0,22; 1,37] p=0,1976	-23,60% [-54,90%; 7,70%] p=0,1388	0,60 [0,19; 1,89] p=0,3840

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4445								
ECOG-PS 0	39/80 (48,8%)	8,87 [3,65; NA]	34/66 (51,5%)	6,96 [3,98; 14,06]	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7403	0,95 [0,68; 1,31] p=0,7389	-2,80% [-19,10%; 13,50%] p=0,7394	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7917
ECOG-PS >=1	23/55 (41,8%)	11,40 [5,72; NA]	34/69 (49,3%)	7,42 [3,71; 13,24]	0,74 [0,36; 1,51] p=0,4097	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4132	-7,50% [-25,00%; 10,10%] p=0,4058	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1863
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1061								
=<60 ml/min	23/38 (60,5%)	2,96 [1,91; 8,12]	23/44 (52,3%)	5,62 [2,83; 15,87]	1,40 [0,58; 3,37] p=0,4554	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4515	8,30% [-13,20%; 29,70%] p=0,4504	1,23 [0,69; 2,21] p=0,4862
>60 ml/min	39/97 (40,2%)	13,96 [6,80; NA]	45/91 (49,5%)	7,42 [4,83; 14,06]	0,69 [0,39; 1,23] p=0,2038	0,81 [0,59; 1,12] p=0,2042	-9,20% [-23,40%; 4,90%] p=0,2009	0,69 [0,45; 1,07] p=0,0981
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4604								
<65 kg	21/42 (50,0%)	5,82 [2,96; NA]	16/28 (57,1%)	5,62 [1,91; 15,87]	0,75 [0,29; 1,96] p=0,5604	0,88 [0,56; 1,36] p=0,5527	-7,10% [-30,90%; 16,60%] p=0,5557	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4813
65 bis <85 kg	29/60 (48,3%)	11,40 [3,75; NA]	36/78 (46,2%)	9,53 [3,98; 14,36]	1,09 [0,56; 2,14] p=0,8000	1,05 [0,73; 1,49] p=0,7988	2,20% [-14,60%; 19,00%] p=0,7993	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7654
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [4,63; NA]	16/29 (55,2%)	5,58 [2,83; 8,67]	0,46 [0,17; 1,29] p=0,1408	0,66 [0,38; 1,15] p=0,1431	-18,80% [-43,20%; 5,60%] p=0,1313	0,54 [0,25; 1,14] p=0,1078

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,4706								
ja	46/104 (44,2%)	8,12 [3,75; NA]	49/104 (47,1%)	7,66 [3,78; 14,06]	0,89 [0,52; 1,54] p=0,6770	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6764	-2,90% [-16,40%; 10,60%] p=0,6761	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5664
nein	16/31 (51,6%)	13,96 [2,86; NA]	19/31 (61,3%)	5,62 [3,71; 15,87]	0,67 [0,25; 1,85] p=0,4459	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4449	-9,70% [-34,20%; 14,90%] p=0,4400	0,63 [0,32; 1,23] p=0,1740
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4462	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4545	3,90% [-6,20%; 13,90%] p=0,4519	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6751
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5608								
<65 Jahre	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,40; 2,37] p=0,9509	0,98 [0,50; 1,91] p=0,9506	-0,50% [-17,40%; 16,30%] p=0,9507	0,89 [0,41; 1,94] p=0,7619
>=65 Jahre	18/79 (22,8%)	NA [NA; NA]	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,67; 3,09] p=0,3538	1,34 [0,72; 2,47] p=0,3544	5,70% [-6,40%; 17,90%] p=0,3540	1,15 [0,58; 2,30] p=0,6848
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9271								
männlich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	11/72 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,52; 3,05] p=0,6019	1,22 [0,58; 2,53] p=0,6014	3,30% [-9,00%; 15,60%] p=0,6006	1,09 [0,48; 2,44] p=0,8419

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	19/65 (29,2%)	NA [NA; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,56; 2,65] p=0,6279	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6273	3,80% [-11,60%; 19,30%] p=0,6260	1,02 [0,52; 1,99] p=0,9625
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4509								
weiß	27/119 (22,7%)	NA [NA; NA]	25/120 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7286	1,09 [0,67; 1,76] p=0,7282	1,90% [-8,60%; 12,30%] p=0,7281	0,97 [0,56; 1,68] p=0,9167
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [1,87; NA]	2/15 (13,3%)	NA [0,99; NA]	2,96 [0,48; 18,34] p=0,2408	2,34 [0,53; 10,30] p=0,2596	17,90% [-10,60%; 46,40%] p=0,2177	1,97 [0,37; 10,39] p=0,4247
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0199								
I	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,14; 1,11] p=0,0738	0,45 [0,18; 1,11] p=0,0842	-12,20% [-25,50%; 1,00%] p=0,0694	0,36 [0,14; 0,96] p=0,0420
II	14/45 (31,1%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,73; 4,99] p=0,1877	1,63 [0,78; 3,37] p=0,1931	12,00% [-5,60%; 29,60%] p=0,1826	1,48 [0,64; 3,43] p=0,3662
III	12/31 (38,7%)	11,79 [2,30; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,95; 10,50] p=0,0569	2,32 [0,93; 5,80] p=0,0709	22,00% [0,30%; 43,80%] p=0,0467	2,56 [0,90; 7,32] p=0,0785
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9808								
I	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,19; 8,57] p=0,7970	1,25 [0,23; 6,76] p=0,7955	2,50% [-16,20%; 21,20%] p=0,7928	1,17 [0,19; 7,04] p=0,8682

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	18/65 (27,7%)	NA [NA; NA]	17/80 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,66; 3,04] p=0,3689	1,30 [0,73; 2,32] p=0,3679	6,40% [-7,70%; 20,50%] p=0,3704	1,07 [0,55; 2,09] p=0,8370
III	5/18 (27,8%)	NA [1,91; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	1,15 [0,22; 6,10] p=0,8684	1,11 [0,32; 3,81] p=0,8668	2,80% [-29,30%; 34,80%] p=0,8652	1,21 [0,28; 5,17] p=0,7932
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0762								
2-3	24/114 (21,1%)	NA [NA; NA]	25/113 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,50; 1,77] p=0,8448	0,95 [0,58; 1,56] p=0,8445	-1,10% [-11,80%; 9,60%] p=0,8445	0,84 [0,48; 1,47] p=0,5390
>=4	8/21 (38,1%)	NA [2,23; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	6,15 [1,13; 33,67] p=0,0261	4,19 [1,00; 17,50] p=0,0495	29,00% [5,00%; 53,00%] p=0,0178	4,04 [0,85; 19,15] p=0,0786
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5659								
IgG	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,58; 2,79] p=0,5508	1,20 [0,66; 2,18] p=0,5504	4,30% [-9,90%; 18,60%] p=0,5488	1,02 [0,51; 2,04] p=0,9451
nicht-IgG	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,47; 7,13] p=0,3845	1,63 [0,54; 4,95] p=0,3891	9,30% [-11,20%; 29,90%] p=0,3738	1,64 [0,48; 5,66] p=0,4303
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7997								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [8,35; NA]	1,33 [0,41; 4,30] p=0,6320	1,25 [0,50; 3,11] p=0,6317	5,00% [-15,10%; 25,10%] p=0,6263	1,04 [0,37; 2,95] p=0,9431

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,47] p=0,9909	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9908	-0,10% [-14,10%; 13,90%] p=0,9908	0,87 [0,38; 1,98] p=0,7404
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3165								
normal	29/121 (24,0%)	NA [NA; NA]	20/112 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,77; 2,75] p=0,2539	1,34 [0,81; 2,23] p=0,2566	6,10% [-4,30%; 16,50%] p=0,2496	1,22 [0,69; 2,17] p=0,4955
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,89; NA]	7/23 (30,4%)	NA [1,68; NA]	0,62 [0,13; 2,95] p=0,5551	0,70 [0,22; 2,29] p=0,5594	-9,00% [-37,60%; 19,60%] p=0,5365	0,57 [0,15; 2,24] p=0,4250
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5416								
ECOG-PS 0	15/80 (18,8%)	NA [NA; NA]	12/66 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,45; 2,41] p=0,9301	1,03 [0,52; 2,05] p=0,9299	0,60% [-12,10%; 13,20%] p=0,9298	0,94 [0,44; 2,01] p=0,8709
ECOG-PS >=1	17/55 (30,9%)	NA [11,79; NA]	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,72; 3,62] p=0,2482	1,42 [0,78; 2,58] p=0,2480	9,20% [-6,40%; 24,80%] p=0,2498	1,28 [0,63; 2,58] p=0,4932
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9449								
=<60 ml/min	8/38 (21,1%)	NA [11,79; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,40; 3,58] p=0,7451	1,16 [0,48; 2,79] p=0,7436	2,90% [-14,40%; 20,10%] p=0,7444	1,04 [0,39; 2,79] p=0,9358
>60 ml/min	24/97 (24,7%)	NA [NA; NA]	19/91 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,63; 2,47] p=0,5296	1,19 [0,70; 2,01] p=0,5298	3,90% [-8,10%; 15,80%] p=0,5273	1,04 [0,57; 1,92] p=0,8880

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6895								
<65 kg	11/42 (26,2%)	NA [11,79; NA]	8/28 (28,6%)	NA [1,22; NA]	0,89 [0,30; 2,59] p=0,8275	0,92 [0,42; 1,99] p=0,8258	-2,40% [-23,80%; 19,00%] p=0,8272	0,72 [0,29; 1,79] p=0,4771
65 bis <85 kg	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,56; 2,91] p=0,5590	1,21 [0,64; 2,31] p=0,5574	4,10% [-9,70%; 17,90%] p=0,5607	1,12 [0,54; 2,33] p=0,7696
>=85 kg	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,44; 6,46] p=0,4492	1,54 [0,50; 4,73] p=0,4524	7,40% [-11,30%; 26,20%] p=0,4383	1,41 [0,41; 4,87] p=0,5900
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8199								
ja	23/104 (22,1%)	NA [NA; NA]	20/104 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,61; 2,34] p=0,6084	1,15 [0,67; 1,96] p=0,6080	2,90% [-8,10%; 13,90%] p=0,6073	1,03 [0,56; 1,88] p=0,9317
nein	9/31 (29,0%)	NA [11,79; NA]	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,45; 4,41] p=0,5648	1,29 [0,55; 3,02] p=0,5637	6,50% [-15,30%; 28,20%] p=0,5605	1,11 [0,41; 3,02] p=0,8303
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/135 (45,9%)	9,23 [5,58; NA]	68/135 (50,4%)	7,42 [4,83; 11,47]	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4437	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4402	-4,70% [-16,50%; 7,20%] p=0,4391	0,81 [0,57; 1,15] p=0,2463

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6108								
<65 Jahre	19/56 (33,9%)	NA [5,72; NA]	20/47 (42,6%)	8,67 [3,98; 16,82]	0,69 [0,31; 1,54] p=0,3711	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3687	-8,60% [-27,40%; 10,20%] p=0,3687	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3305
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	6,80 [3,09; 14,32]	48/88 (54,5%)	6,01 [3,71; 9,53]	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9881	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9881	-0,10% [-15,20%; 15,00%] p=0,9881	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5575
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3409								
männlich	36/70 (51,4%)	6,80 [3,75; 13,96]	37/72 (51,4%)	7,42 [3,48; 14,06]	1,00 [0,52; 1,93] p=0,9962	1,00 [0,73; 1,38] p=0,9962	0,00% [-16,40%; 16,50%] p=0,9962	0,96 [0,60; 1,52] p=0,8573
weiblich	26/65 (40,0%)	NA [4,17; NA]	31/63 (49,2%)	6,96 [4,86; 15,87]	0,69 [0,34; 1,39] p=0,2967	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2971	-9,20% [-26,40%; 7,90%] p=0,2928	0,71 [0,42; 1,20] p=0,1982
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1804								
weiß	56/119 (47,1%)	8,84 [4,73; NA]	60/120 (50,0%)	7,66 [4,89; 13,24]	0,89 [0,54; 1,48] p=0,6499	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6494	-2,90% [-15,60%; 9,70%] p=0,6490	0,88 [0,61; 1,27] p=0,5057
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,08; NA]	8/15 (53,3%)	3,71 [1,02; NA]	0,53 [0,13; 2,20] p=0,3838	0,70 [0,32; 1,55] p=0,3822	-15,80% [-50,50%; 18,80%] p=0,3704	0,49 [0,17; 1,44] p=0,1938

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7288								
I	29/59 (49,2%)	8,87 [3,71; NA]	30/58 (51,7%)	9,33 [4,89; 15,87]	0,90 [0,44; 1,86] p=0,7818	0,95 [0,66; 1,36] p=0,7809	-2,60% [-20,70%; 15,50%] p=0,7808	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7116
II	21/45 (46,7%)	11,40 [3,65; NA]	24/47 (51,1%)	4,83 [2,89; 8,67]	0,84 [0,37; 1,90] p=0,6749	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6739	-4,40% [-24,80%; 16,00%] p=0,6729	0,67 [0,37; 1,22] p=0,1886
III	12/31 (38,7%)	8,12 [3,09; NA]	14/30 (46,7%)	5,62 [1,97; NA]	0,72 [0,26; 2,00] p=0,5332	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5313	-8,00% [-32,70%; 16,80%] p=0,5287	0,82 [0,38; 1,78] p=0,6120
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7197								
I	12/24 (50,0%)	8,87 [1,91; NA]	13/20 (65,0%)	6,96 [3,71; 16,99]	0,54 [0,16; 1,82] p=0,3228	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3164	-15,00% [-43,90%; 13,90%] p=0,3096	0,79 [0,36; 1,74] p=0,5553
II	32/65 (49,2%)	11,40 [3,65; NA]	37/80 (46,3%)	7,95 [3,78; 15,87]	1,13 [0,58; 2,17] p=0,7217	1,06 [0,76; 1,50] p=0,7201	3,00% [-13,40%; 19,30%] p=0,7207	0,88 [0,54; 1,41] p=0,5822
III	5/18 (27,8%)	4,17 [1,91; NA]	7/12 (58,3%)	2,00 [1,12; NA]	0,28 [0,06; 1,28] p=0,0999	0,48 [0,20; 1,15] p=0,1004	-30,60% [-65,30%; 4,20%] p=0,0846	0,45 [0,14; 1,46] p=0,1833
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1571								
2-3	52/114 (45,6%)	8,87 [5,58; NA]	54/113 (47,8%)	7,66 [5,09; 14,06]	0,92 [0,54; 1,54] p=0,7433	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7428	-2,20% [-15,20%; 10,80%] p=0,7427	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5948

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	10/21 (47,6%)	12,26 [2,96; NA]	14/22 (63,6%)	3,71 [2,76; 8,67]	0,52 [0,15; 1,76] p=0,2961	0,75 [0,43; 1,29] p=0,3003	-16,00% [-45,30%; 13,30%] p=0,2845	0,53 [0,23; 1,20] p=0,1266
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9471								
IgG	34/69 (49,3%)	5,82 [3,32; NA]	37/69 (53,6%)	5,58 [3,75; 9,33]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6107	0,92 [0,66; 1,27] p=0,6098	-4,30% [-21,00%; 12,30%] p=0,6090	0,86 [0,54; 1,38] p=0,5365
nicht-IgG	14/29 (48,3%)	8,87 [3,71; NA]	12/27 (44,4%)	9,53 [3,48; NA]	1,17 [0,41; 3,34] p=0,7759	1,09 [0,62; 1,91] p=0,7744	3,80% [-22,30%; 29,90%] p=0,7737	0,86 [0,39; 1,91] p=0,7154
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9075								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	8,84 [3,65; NA]	14/30 (46,7%)	8,67 [2,96; NA]	1,02 [0,39; 2,70] p=0,9644	1,01 [0,60; 1,69] p=0,9641	0,60% [-23,60%; 24,70%] p=0,9641	0,92 [0,45; 1,88] p=0,8210
Standardrisiko	29/58 (50,0%)	9,23 [2,86; NA]	34/63 (54,0%)	7,42 [3,88; 14,36]	0,85 [0,42; 1,74] p=0,6638	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6633	-4,00% [-21,80%; 13,80%] p=0,6623	0,88 [0,54; 1,46] p=0,6260
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6643								
normal	58/121 (47,9%)	8,87 [4,73; NA]	56/112 (50,0%)	7,42 [4,89; 13,24]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7531	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7525	-2,10% [-14,90%; 10,80%] p=0,7526	0,83 [0,57; 1,20] p=0,3120
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [1,91; NA]	12/23 (52,2%)	4,83 [2,76; NA]	0,37 [0,09; 1,52] p=0,1656	0,55 [0,22; 1,37] p=0,1976	-23,60% [-54,90%; 7,70%] p=0,1388	0,60 [0,19; 1,89] p=0,3840

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4445								
ECOG-PS 0	39/80 (48,8%)	8,87 [3,65; NA]	34/66 (51,5%)	6,96 [3,98; 14,06]	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7403	0,95 [0,68; 1,31] p=0,7389	-2,80% [-19,10%; 13,50%] p=0,7394	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7917
ECOG-PS >=1	23/55 (41,8%)	11,40 [5,72; NA]	34/69 (49,3%)	7,42 [3,71; 13,24]	0,74 [0,36; 1,51] p=0,4097	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4132	-7,50% [-25,00%; 10,10%] p=0,4058	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1863
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1061								
=<60 ml/min	23/38 (60,5%)	2,96 [1,91; 8,12]	23/44 (52,3%)	5,62 [2,83; 15,87]	1,40 [0,58; 3,37] p=0,4554	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4515	8,30% [-13,20%; 29,70%] p=0,4504	1,23 [0,69; 2,21] p=0,4862
>60 ml/min	39/97 (40,2%)	13,96 [6,80; NA]	45/91 (49,5%)	7,42 [4,83; 14,06]	0,69 [0,39; 1,23] p=0,2038	0,81 [0,59; 1,12] p=0,2042	-9,20% [-23,40%; 4,90%] p=0,2009	0,69 [0,45; 1,07] p=0,0981
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4604								
<65 kg	21/42 (50,0%)	5,82 [2,96; NA]	16/28 (57,1%)	5,62 [1,91; 15,87]	0,75 [0,29; 1,96] p=0,5604	0,88 [0,56; 1,36] p=0,5527	-7,10% [-30,90%; 16,60%] p=0,5557	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4813
65 bis <85 kg	29/60 (48,3%)	11,40 [3,75; NA]	36/78 (46,2%)	9,53 [3,98; 14,36]	1,09 [0,56; 2,14] p=0,8000	1,05 [0,73; 1,49] p=0,7988	2,20% [-14,60%; 19,00%] p=0,7993	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7654
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [4,63; NA]	16/29 (55,2%)	5,58 [2,83; 8,67]	0,46 [0,17; 1,29] p=0,1408	0,66 [0,38; 1,15] p=0,1431	-18,80% [-43,20%; 5,60%] p=0,1313	0,54 [0,25; 1,14] p=0,1078

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,4706								
ja	46/104 (44,2%)	8,12 [3,75; NA]	49/104 (47,1%)	7,66 [3,78; 14,06]	0,89 [0,52; 1,54] p=0,6770	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6764	-2,90% [-16,40%; 10,60%] p=0,6761	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5664
nein	16/31 (51,6%)	13,96 [2,86; NA]	19/31 (61,3%)	5,62 [3,71; 15,87]	0,67 [0,25; 1,85] p=0,4459	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4449	-9,70% [-34,20%; 14,90%] p=0,4400	0,63 [0,32; 1,23] p=0,1740

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie

Anhang 4-J Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie*
Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	50/135 (37,0%)	NA [6,90; NA]	48/135 (35,6%)	NA [5,06; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8908	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8924	0,80% [-10,80%; 12,40%] p=0,8922	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5425
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8939								
<65 Jahre	17/56 (30,4%)	NA [4,99; NA]	14/47 (29,8%)	NA [4,04; NA]	1,03 [0,44; 2,39] p=0,9502	1,02 [0,56; 1,84] p=0,9499	0,60% [-17,20%; 18,30%] p=0,9499	0,96 [0,47; 1,96] p=0,9107
>=65 Jahre	33/79 (41,8%)	NA [4,21; NA]	34/88 (38,6%)	NA [4,63; NA]	1,14 [0,61; 2,12] p=0,6807	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6796	3,10% [-11,80%; 18,00%] p=0,6798	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6934
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5295								
männlich	28/70 (40,0%)	NA [3,42; NA]	25/72 (34,7%)	NA [4,04; NA]	1,25 [0,63; 2,48] p=0,5171	1,15 [0,75; 1,77] p=0,5163	5,30% [-10,60%; 21,20%] p=0,5152	1,03 [0,60; 1,77] p=0,9202
weiblich	22/65 (33,8%)	NA [4,99; NA]	23/63 (36,5%)	NA [4,63; NA]	0,89 [0,43; 1,84] p=0,7535	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7526	-2,70% [-19,20%; 13,90%] p=0,7525	0,81 [0,45; 1,45] p=0,4727

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1877								
weiß	48/119 (40,3%)	NA [3,42; NA]	44/120 (36,7%)	NA [5,06; NA]	1,17 [0,69; 1,97] p=0,5608	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5603	3,70% [-8,70%; 16,00%] p=0,5597	1,00 [0,67; 1,52] p=0,9808
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7%)	NA [0,99; NA]	0,39 [0,06; 2,55] p=0,3263	0,47 [0,10; 2,20] p=0,3362	-14,20% [-41,80%; 13,50%] p=0,3149	0,33 [0,06; 1,80] p=0,1976
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3617								
I	21/59 (35,6%)	NA [4,99; NA]	22/58 (37,9%)	NA [5,06; NA]	0,90 [0,43; 1,92] p=0,7940	0,94 [0,58; 1,51] p=0,7932	-2,30% [-19,80%; 15,10%] p=0,7931	0,81 [0,45; 1,49] p=0,5052
II	18/45 (40,0%)	NA [3,38; NA]	18/47 (38,3%)	NA [1,91; NA]	1,07 [0,47; 2,48] p=0,8679	1,04 [0,63; 1,74] p=0,8672	1,70% [-18,20%; 21,70%] p=0,8672	0,78 [0,40; 1,51] p=0,4566
III	11/31 (35,5%)	NA [1,08; NA]	8/30 (26,7%)	NA [2,83; NA]	1,51 [0,51; 4,51] p=0,4609	1,33 [0,62; 2,85] p=0,4612	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4546	1,66 [0,66; 4,18] p=0,2836
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2211								
I	6/24 (25,0%)	NA [6,74; NA]	9/20 (45,0%)	8,35 [1,94; NA]	0,41 [0,11; 1,46] p=0,1683	0,56 [0,24; 1,29] p=0,1730	-20,00% [-47,80%; 7,80%] p=0,1592	0,42 [0,15; 1,20] p=0,1057
II	28/65 (43,1%)	NA [3,09; NA]	26/80 (32,5%)	NA [4,80; NA]	1,57 [0,80; 3,10] p=0,1917	1,32 [0,87; 2,02] p=0,1904	10,60% [-5,20%; 26,40%] p=0,1900	1,11 [0,65; 1,91] p=0,7054

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	3/18 (16,7%)	NA [1,15; NA]	1/12 (8,3%)	NA [1,15; NA]	2,20 [0,20; 24,09] p=0,5178	2,00 [0,23; 17,03] p=0,5259	8,30% [-14,90%; 31,60%] p=0,4825	2,67 [0,27; 26,48] p=0,4025
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0095								
2-3	36/114 (31,6%)	NA [NA; NA]	43/113 (38,1%)	NA [4,76; NA]	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3070	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3076	-6,50% [-18,80%; 5,90%] p=0,3049	0,70 [0,45; 1,10] p=0,1209
>=4	14/21 (66,7%)	2,79 [1,25; NA]	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	6,80 [1,77; 26,18] p=0,0042	2,93 [1,28; 6,71] p=0,0108	43,90% [17,20%; 70,60%] p=0,0013	2,98 [1,06; 8,38] p=0,0389
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5725								
IgG	29/69 (42,0%)	NA [3,42; NA]	28/69 (40,6%)	8,35 [4,04; NA]	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8632	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8628	1,40% [-15,00%; 17,90%] p=0,8627	0,88 [0,52; 1,49] p=0,6362
nicht-IgG	10/29 (34,5%)	NA [2,99; NA]	7/27 (25,9%)	NA [4,63; NA]	1,50 [0,47; 4,76] p=0,4904	1,33 [0,59; 2,99] p=0,4908	8,60% [-15,40%; 32,50%] p=0,4833	1,30 [0,49; 3,44] p=0,6026
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5027								
Hochrisiko	11/36 (30,6%)	NA [2,86; NA]	10/30 (33,3%)	6,60 [1,18; NA]	0,88 [0,31; 2,49] p=0,8108	0,92 [0,45; 1,86] p=0,8092	-2,80% [-25,40%; 19,80%] p=0,8097	0,71 [0,30; 1,70] p=0,4465
Standardrisiko	21/58 (36,2%)	NA [5,62; NA]	21/63 (33,3%)	NA [5,06; NA]	1,14 [0,54; 2,40] p=0,7411	1,09 [0,67; 1,77] p=0,7401	2,90% [-14,10%; 19,90%] p=0,7402	1,01 [0,55; 1,85] p=0,9782

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2146								
normal	47/121 (38,8%)	NA [5,62; NA]	39/112 (34,8%)	NA [5,06; NA]	1,19 [0,70; 2,03] p=0,5259	1,11 [0,80; 1,56] p=0,5261	4,00% [-8,40%; 16,40%] p=0,5243	1,00 [0,65; 1,54] p=0,9857
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,86; NA]	9/23 (39,1%)	NA [1,02; NA]	0,42 [0,09; 1,95] p=0,2712	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2942	-17,70% [-47,00%; 11,60%] p=0,2367	0,43 [0,11; 1,61] p=0,2095
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3389								
ECOG-PS 0	30/80 (37,5%)	NA [4,21; NA]	20/66 (30,3%)	NA [6,60; NA]	1,38 [0,69; 2,76] p=0,3634	1,24 [0,78; 1,97] p=0,3665	7,20% [-8,10%; 22,50%] p=0,3580	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6367
ECOG-PS >=1	20/55 (36,4%)	NA [2,83; NA]	28/69 (40,6%)	8,35 [2,83; NA]	0,84 [0,40; 1,74] p=0,6334	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6338	-4,20% [-21,40%; 13,00%] p=0,6309	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3811
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9044								
=<60 ml/min	10/38 (26,3%)	NA [4,21; NA]	13/44 (29,5%)	NA [4,80; NA]	0,85 [0,32; 2,25] p=0,7470	0,89 [0,44; 1,79] p=0,7462	-3,20% [-22,70%; 16,20%] p=0,7447	0,86 [0,38; 1,97] p=0,7219
>60 ml/min	40/97 (41,2%)	NA [3,42; NA]	35/91 (38,5%)	NA [4,04; NA]	1,12 [0,63; 2,02] p=0,6985	1,07 [0,75; 1,52] p=0,6981	2,80% [-11,20%; 16,80%] p=0,6975	0,91 [0,57; 1,44] p=0,6792

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8941								
<65 kg	14/42 (33,3%)	NA [3,09; NA]	10/28 (35,7%)	NA [3,25; NA]	0,90 [0,33; 2,46] p=0,8383	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8366	-2,40% [-25,10%; 20,40%] p=0,8376	0,94 [0,41; 2,12] p=0,8737
65 bis <85 kg	24/60 (40,0%)	NA [4,21; NA]	30/78 (38,5%)	NA [4,04; NA]	1,07 [0,54; 2,13] p=0,8549	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8541	1,50% [-14,90%; 18,00%] p=0,8545	0,86 [0,50; 1,49] p=0,5957
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [2,86; NA]	8/29 (27,6%)	NA [2,83; NA]	1,50 [0,51; 4,42] p=0,4643	1,32 [0,63; 2,77] p=0,4659	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4566	1,10 [0,44; 2,72] p=0,8373
Insomnie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1753								
ja	35/104 (33,7%)	NA [8,84; NA]	38/104 (36,5%)	NA [4,04; NA]	0,88 [0,50; 1,56] p=0,6637	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6632	-2,90% [-15,90%; 10,10%] p=0,6628	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2881
nein	15/31 (48,4%)	6,74 [2,83; NA]	10/31 (32,3%)	NA [4,76; NA]	1,97 [0,70; 5,52] p=0,1991	1,50 [0,80; 2,81] p=0,2046	16,10% [-8,00%; 40,20%] p=0,1894	1,45 [0,65; 3,24] p=0,3650
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/135 (46,7%)	8,35 [3,88; NA]	56/135 (41,5%)	7,42 [5,58; 13,21]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3379	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3402	5,80% [-6,00%; 17,50%] p=0,3387	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8406

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5869								
<65 Jahre	27/56 (48,2%)	3,65 [2,83; NA]	20/47 (42,6%)	3,98 [3,71; NA]	1,26 [0,58; 2,74] p=0,5675	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5682	5,70% [-13,60%; 24,90%] p=0,5646	1,16 [0,65; 2,09] p=0,6156
>=65 Jahre	36/79 (45,6%)	17,58 [5,58; NA]	36/88 (40,9%)	7,66 [5,78; NA]	1,21 [0,66; 2,23] p=0,5449	1,11 [0,79; 1,58] p=0,5435	4,70% [-10,40%; 19,70%] p=0,5436	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6204
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1954								
männlich	29/70 (41,4%)	17,58 [5,58; NA]	32/72 (44,4%)	6,64 [3,98; 13,21]	0,88 [0,46; 1,72] p=0,7176	0,93 [0,64; 1,36] p=0,7169	-3,00% [-19,30%; 13,30%] p=0,7165	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3084
weiblich	34/65 (52,3%)	4,01 [3,09; NA]	24/63 (38,1%)	8,44 [3,91; NA]	1,78 [0,88; 3,60] p=0,1077	1,37 [0,93; 2,03] p=0,1121	14,20% [-2,90%; 31,30%] p=0,1026	1,33 [0,78; 2,25] p=0,2944
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0623								
weiß	50/119 (42,0%)	17,58 [5,58; NA]	51/120 (42,5%)	7,42 [5,36; 13,21]	0,98 [0,59; 1,64] p=0,9399	0,99 [0,73; 1,33] p=0,9397	-0,50% [-13,00%; 12,00%] p=0,9397	0,85 [0,58; 1,27] p=0,4372
nicht-weiß	13/16 (81,3%)	2,86 [1,02; 3,71]	5/15 (33,3%)	6,47 [0,99; NA]	8,67 [1,66; 45,21] p=0,0079	2,44 [1,15; 5,18] p=0,0205	47,90% [17,30%; 78,50%] p=0,0021	2,53 [0,89; 7,25] p=0,0832

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6645								
I	29/59 (49,2%)	4,99 [2,83; NA]	32/58 (55,2%)	6,47 [3,71; 9,46]	0,79 [0,38; 1,63] p=0,5164	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5153	-6,00% [-24,10%; 12,10%] p=0,5138	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6087
II	23/45 (51,1%)	10,41 [3,88; 20,60]	16/47 (34,0%)	7,42 [3,98; NA]	2,03 [0,87; 4,69] p=0,0996	1,50 [0,92; 2,45] p=0,1040	17,10% [-2,90%; 37,00%] p=0,0931	1,06 [0,56; 2,03] p=0,8563
III	11/31 (35,5%)	NA [2,79; NA]	8/30 (26,7%)	NA [3,91; NA]	1,51 [0,51; 4,51] p=0,4609	1,33 [0,62; 2,85] p=0,4612	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4546	1,37 [0,55; 3,43] p=0,5011
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5443								
I	13/24 (54,2%)	3,55 [1,22; NA]	11/20 (55,0%)	5,36 [1,97; NA]	0,97 [0,29; 3,19] p=0,9564	0,98 [0,57; 1,69] p=0,9559	-0,80% [-30,40%; 28,70%] p=0,9559	1,08 [0,48; 2,44] p=0,8539
II	31/65 (47,7%)	10,41 [4,73; NA]	32/80 (40,0%)	7,16 [3,98; NA]	1,37 [0,71; 2,65] p=0,3544	1,19 [0,82; 1,73] p=0,3514	7,70% [-8,50%; 23,90%] p=0,3522	0,86 [0,52; 1,41] p=0,5440
III	8/18 (44,4%)	3,09 [1,05; 6,50]	4/12 (33,3%)	3,98 [0,99; NA]	1,60 [0,35; 7,30] p=0,5496	1,33 [0,51; 3,46] p=0,5538	11,10% [-24,10%; 46,30%] p=0,5360	1,63 [0,48; 5,48] p=0,4304
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0123								
2-3	56/114 (49,1%)	6,50 [3,22; 20,60]	44/113 (38,9%)	7,66 [5,78; NA]	1,51 [0,89; 2,56] p=0,1231	1,26 [0,94; 1,70] p=0,1252	10,20% [-2,70%; 23,00%] p=0,1202	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3170

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	7/21 (33,3%)	NA [3,88; NA]	12/22 (54,5%)	3,94 [2,14; 9,46]	0,42 [0,12; 1,43] p=0,1664	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1771	-21,20% [-50,20%; 7,80%] p=0,1513	0,34 [0,13; 0,89] p=0,0283
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6658								
IgG	35/69 (50,7%)	6,50 [2,86; NA]	30/69 (43,5%)	7,16 [3,98; NA]	1,34 [0,69; 2,62] p=0,3956	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3955	7,20% [-9,40%; 23,90%] p=0,3926	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7833
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	7,95 [3,02; NA]	12/27 (44,4%)	5,36 [2,86; NA]	1,02 [0,35; 2,92] p=0,9772	1,01 [0,56; 1,81] p=0,9770	0,40% [-25,70%; 26,40%] p=0,9770	0,91 [0,41; 2,01] p=0,8101
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4888								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	4,73 [3,09; NA]	11/30 (36,7%)	8,44 [2,86; NA]	1,54 [0,57; 4,16] p=0,3912	1,29 [0,72; 2,31] p=0,3954	10,60% [-13,20%; 34,30%] p=0,3834	1,14 [0,53; 2,45] p=0,7394
Standardrisiko	28/58 (48,3%)	8,77 [3,22; NA]	30/63 (47,6%)	6,50 [3,91; 13,21]	1,03 [0,50; 2,10] p=0,9426	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9424	0,70% [-17,20%; 18,50%] p=0,9424	0,84 [0,49; 1,42] p=0,5050
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2454								
normal	59/121 (48,8%)	8,35 [3,55; 20,60]	46/112 (41,1%)	7,66 [5,68; 13,21]	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2396	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2418	7,70% [-5,10%; 20,40%] p=0,2369	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7037
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [3,71; NA]	10/23 (43,5%)	3,98 [1,02; NA]	0,52 [0,13; 2,16] p=0,3711	0,66 [0,25; 1,70] p=0,3865	-14,90% [-46,10%; 16,20%] p=0,3483	0,51 [0,16; 1,66] p=0,2645

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9781								
ECOG-PS 0	36/80 (45,0%)	10,41 [4,01; NA]	25/66 (37,9%)	8,44 [3,94; NA]	1,34 [0,69; 2,61] p=0,3869	1,19 [0,80; 1,76] p=0,3898	7,10% [-8,90%; 23,10%] p=0,3828	1,04 [0,62; 1,74] p=0,8821
ECOG-PS >=1	27/55 (49,1%)	6,50 [2,83; NA]	31/69 (44,9%)	6,64 [3,98; 11,99]	1,18 [0,58; 2,40] p=0,6457	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6433	4,20% [-13,50%; 21,80%] p=0,6443	1,00 [0,59; 1,68] p=0,9914
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6668								
=<60 ml/min	16/38 (42,1%)	10,41 [3,02; NA]	16/44 (36,4%)	8,44 [3,98; NA]	1,27 [0,52; 3,10] p=0,5973	1,16 [0,68; 1,99] p=0,5948	5,70% [-15,40%; 26,90%] p=0,5951	1,15 [0,57; 2,31] p=0,6998
>60 ml/min	47/97 (48,5%)	8,35 [3,71; NA]	40/91 (44,0%)	7,42 [3,94; NA]	1,20 [0,68; 2,13] p=0,5376	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5376	4,50% [-9,70%; 18,70%] p=0,5360	0,95 [0,62; 1,45] p=0,8051
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7822								
<65 kg	17/42 (40,5%)	7,95 [3,09; NA]	9/28 (32,1%)	11,99 [3,91; NA]	1,44 [0,53; 3,92] p=0,4828	1,26 [0,66; 2,42] p=0,4878	8,30% [-14,50%; 31,10%] p=0,4737	1,27 [0,56; 2,86] p=0,5696
65 bis <85 kg	30/60 (50,0%)	6,50 [3,32; NA]	35/78 (44,9%)	6,47 [3,75; NA]	1,23 [0,63; 2,41] p=0,5511	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5478	5,10% [-11,70%; 21,90%] p=0,5494	0,91 [0,56; 1,50] p=0,7180
>=85 kg	16/33 (48,5%)	12,75 [1,28; NA]	12/29 (41,4%)	7,42 [2,40; NA]	1,33 [0,49; 3,65] p=0,5779	1,17 [0,67; 2,05] p=0,5778	7,10% [-17,60%; 31,80%] p=0,5735	1,08 [0,50; 2,33] p=0,8487

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8890								
ja	43/104 (41,3%)	17,58 [4,01; NA]	37/104 (35,6%)	9,46 [5,58; NA]	1,28 [0,73; 2,23] p=0,3936	1,16 [0,82; 1,64] p=0,3937	5,80% [-7,40%; 19,00%] p=0,3916	1,02 [0,66; 1,59] p=0,9234
nein	20/31 (64,5%)	3,55 [1,91; NA]	19/31 (61,3%)	5,68 [1,94; 8,44]	1,15 [0,41; 3,22] p=0,7943	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7928	3,20% [-20,80%; 27,30%] p=0,7925	0,94 [0,50; 1,79] p=0,8619
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	50/135 (37,0%)	NA [6,90; NA]	48/135 (35,6%)	NA [5,06; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,8908	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8924	0,80% [-10,80%; 12,40%] p=0,8922	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5425
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8939								
<65 Jahre	17/56 (30,4%)	NA [4,99; NA]	14/47 (29,8%)	NA [4,04; NA]	1,03 [0,44; 2,39] p=0,9502	1,02 [0,56; 1,84] p=0,9499	0,60% [-17,20%; 18,30%] p=0,9499	0,96 [0,47; 1,96] p=0,9107
>=65 Jahre	33/79 (41,8%)	NA [4,21; NA]	34/88 (38,6%)	NA [4,63; NA]	1,14 [0,61; 2,12] p=0,6807	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6796	3,10% [-11,80%; 18,00%] p=0,6798	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6934
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5295								
männlich	28/70 (40,0%)	NA [3,42; NA]	25/72 (34,7%)	NA [4,04; NA]	1,25 [0,63; 2,48] p=0,5171	1,15 [0,75; 1,77] p=0,5163	5,30% [-10,60%; 21,20%] p=0,5152	1,03 [0,60; 1,77] p=0,9202

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	22/65 (33,8%)	NA [4,99; NA]	23/63 (36,5%)	NA [4,63; NA]	0,89 [0,43; 1,84] p=0,7535	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7526	-2,70% [-19,20%; 13,90%] p=0,7525	0,81 [0,45; 1,45] p=0,4727
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1877								
weiß	48/119 (40,3%)	NA [3,42; NA]	44/120 (36,7%)	NA [5,06; NA]	1,17 [0,69; 1,97] p=0,5608	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5603	3,70% [-8,70%; 16,00%] p=0,5597	1,00 [0,67; 1,52] p=0,9808
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7%)	NA [0,99; NA]	0,39 [0,06; 2,55] p=0,3263	0,47 [0,10; 2,20] p=0,3362	-14,20% [-41,80%; 13,50%] p=0,3149	0,33 [0,06; 1,80] p=0,1976
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3617								
I	21/59 (35,6%)	NA [4,99; NA]	22/58 (37,9%)	NA [5,06; NA]	0,90 [0,43; 1,92] p=0,7940	0,94 [0,58; 1,51] p=0,7932	-2,30% [-19,80%; 15,10%] p=0,7931	0,81 [0,45; 1,49] p=0,5052
II	18/45 (40,0%)	NA [3,38; NA]	18/47 (38,3%)	NA [1,91; NA]	1,07 [0,47; 2,48] p=0,8679	1,04 [0,63; 1,74] p=0,8672	1,70% [-18,20%; 21,70%] p=0,8672	0,78 [0,40; 1,51] p=0,4566
III	11/31 (35,5%)	NA [1,08; NA]	8/30 (26,7%)	NA [2,83; NA]	1,51 [0,51; 4,51] p=0,4609	1,33 [0,62; 2,85] p=0,4612	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4546	1,66 [0,66; 4,18] p=0,2836
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2211								
I	6/24 (25,0%)	NA [6,74; NA]	9/20 (45,0%)	8,35 [1,94; NA]	0,41 [0,11; 1,46] p=0,1683	0,56 [0,24; 1,29] p=0,1730	-20,00% [-47,80%; 7,80%] p=0,1592	0,42 [0,15; 1,20] p=0,1057

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	28/65 (43,1%)	NA [3,09; NA]	26/80 (32,5%)	NA [4,80; NA]	1,57 [0,80; 3,10] p=0,1917	1,32 [0,87; 2,02] p=0,1904	10,60% [-5,20%; 26,40%] p=0,1900	1,11 [0,65; 1,91] p=0,7054
III	3/18 (16,7%)	NA [1,15; NA]	1/12 (8,3%)	NA [1,15; NA]	2,20 [0,20; 24,09] p=0,5178	2,00 [0,23; 17,03] p=0,5259	8,30% [-14,90%; 31,60%] p=0,4825	2,67 [0,27; 26,48] p=0,4025
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0095								
2-3	36/114 (31,6%)	NA [NA; NA]	43/113 (38,1%)	NA [4,76; NA]	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3070	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3076	-6,50% [-18,80%; 5,90%] p=0,3049	0,70 [0,45; 1,10] p=0,1209
>=4	14/21 (66,7%)	2,79 [1,25; NA]	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	6,80 [1,77; 26,18] p=0,0042	2,93 [1,28; 6,71] p=0,0108	43,90% [17,20%; 70,60%] p=0,0013	2,98 [1,06; 8,38] p=0,0389
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5725								
IgG	29/69 (42,0%)	NA [3,42; NA]	28/69 (40,6%)	8,35 [4,04; NA]	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8632	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8628	1,40% [-15,00%; 17,90%] p=0,8627	0,88 [0,52; 1,49] p=0,6362
nicht-IgG	10/29 (34,5%)	NA [2,99; NA]	7/27 (25,9%)	NA [4,63; NA]	1,50 [0,47; 4,76] p=0,4904	1,33 [0,59; 2,99] p=0,4908	8,60% [-15,40%; 32,50%] p=0,4833	1,30 [0,49; 3,44] p=0,6026
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5027								
Hochrisiko	11/36 (30,6%)	NA [2,86; NA]	10/30 (33,3%)	6,60 [1,18; NA]	0,88 [0,31; 2,49] p=0,8108	0,92 [0,45; 1,86] p=0,8092	-2,80% [-25,40%; 19,80%] p=0,8097	0,71 [0,30; 1,70] p=0,4465

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	21/58 (36,2%)	NA [5,62; NA]	21/63 (33,3%)	NA [5,06; NA]	1,14 [0,54; 2,40] p=0,7411	1,09 [0,67; 1,77] p=0,7401	2,90% [-14,10%; 19,90%] p=0,7402	1,01 [0,55; 1,85] p=0,9782
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2146								
normal	47/121 (38,8%)	NA [5,62; NA]	39/112 (34,8%)	NA [5,06; NA]	1,19 [0,70; 2,03] p=0,5259	1,11 [0,80; 1,56] p=0,5261	4,00% [-8,40%; 16,40%] p=0,5243	1,00 [0,65; 1,54] p=0,9857
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,86; NA]	9/23 (39,1%)	NA [1,02; NA]	0,42 [0,09; 1,95] p=0,2712	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2942	-17,70% [-47,00%; 11,60%] p=0,2367	0,43 [0,11; 1,61] p=0,2095
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3389								
ECOG-PS 0	30/80 (37,5%)	NA [4,21; NA]	20/66 (30,3%)	NA [6,60; NA]	1,38 [0,69; 2,76] p=0,3634	1,24 [0,78; 1,97] p=0,3665	7,20% [-8,10%; 22,50%] p=0,3580	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6367
ECOG-PS >=1	20/55 (36,4%)	NA [2,83; NA]	28/69 (40,6%)	8,35 [2,83; NA]	0,84 [0,40; 1,74] p=0,6334	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6338	-4,20% [-21,40%; 13,00%] p=0,6309	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3811
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9044								
=<60 ml/min	10/38 (26,3%)	NA [4,21; NA]	13/44 (29,5%)	NA [4,80; NA]	0,85 [0,32; 2,25] p=0,7470	0,89 [0,44; 1,79] p=0,7462	-3,20% [-22,70%; 16,20%] p=0,7447	0,86 [0,38; 1,97] p=0,7219
>60 ml/min	40/97 (41,2%)	NA [3,42; NA]	35/91 (38,5%)	NA [4,04; NA]	1,12 [0,63; 2,02] p=0,6985	1,07 [0,75; 1,52] p=0,6981	2,80% [-11,20%; 16,80%] p=0,6975	0,91 [0,57; 1,44] p=0,6792

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8941								
<65 kg	14/42 (33,3%)	NA [3,09; NA]	10/28 (35,7%)	NA [3,25; NA]	0,90 [0,33; 2,46] p=0,8383	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8366	-2,40% [-25,10%; 20,40%] p=0,8376	0,94 [0,41; 2,12] p=0,8737
65 bis <85 kg	24/60 (40,0%)	NA [4,21; NA]	30/78 (38,5%)	NA [4,04; NA]	1,07 [0,54; 2,13] p=0,8549	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8541	1,50% [-14,90%; 18,00%] p=0,8545	0,86 [0,50; 1,49] p=0,5957
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [2,86; NA]	8/29 (27,6%)	NA [2,83; NA]	1,50 [0,51; 4,42] p=0,4643	1,32 [0,63; 2,77] p=0,4659	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4566	1,10 [0,44; 2,72] p=0,8373
Insomnie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1753								
ja	35/104 (33,7%)	NA [8,84; NA]	38/104 (36,5%)	NA [4,04; NA]	0,88 [0,50; 1,56] p=0,6637	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6632	-2,90% [-15,90%; 10,10%] p=0,6628	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2881
nein	15/31 (48,4%)	6,74 [2,83; NA]	10/31 (32,3%)	NA [4,76; NA]	1,97 [0,70; 5,52] p=0,1991	1,50 [0,80; 2,81] p=0,2046	16,10% [-8,00%; 40,20%] p=0,1894	1,45 [0,65; 3,24] p=0,3650
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/135 (46,7%)	8,35 [3,88; NA]	56/135 (41,5%)	7,42 [5,58; 13,21]	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3379	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3402	5,80% [-6,00%; 17,50%] p=0,3387	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8406

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5869								
<65 Jahre	27/56 (48,2%)	3,65 [2,83; NA]	20/47 (42,6%)	3,98 [3,71; NA]	1,26 [0,58; 2,74] p=0,5675	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5682	5,70% [-13,60%; 24,90%] p=0,5646	1,16 [0,65; 2,09] p=0,6156
>=65 Jahre	36/79 (45,6%)	17,58 [5,58; NA]	36/88 (40,9%)	7,66 [5,78; NA]	1,21 [0,66; 2,23] p=0,5449	1,11 [0,79; 1,58] p=0,5435	4,70% [-10,40%; 19,70%] p=0,5436	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6204
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1954								
männlich	29/70 (41,4%)	17,58 [5,58; NA]	32/72 (44,4%)	6,64 [3,98; 13,21]	0,88 [0,46; 1,72] p=0,7176	0,93 [0,64; 1,36] p=0,7169	-3,00% [-19,30%; 13,30%] p=0,7165	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3084
weiblich	34/65 (52,3%)	4,01 [3,09; NA]	24/63 (38,1%)	8,44 [3,91; NA]	1,78 [0,88; 3,60] p=0,1077	1,37 [0,93; 2,03] p=0,1121	14,20% [-2,90%; 31,30%] p=0,1026	1,33 [0,78; 2,25] p=0,2944
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0623								
weiß	50/119 (42,0%)	17,58 [5,58; NA]	51/120 (42,5%)	7,42 [5,36; 13,21]	0,98 [0,59; 1,64] p=0,9399	0,99 [0,73; 1,33] p=0,9397	-0,50% [-13,00%; 12,00%] p=0,9397	0,85 [0,58; 1,27] p=0,4372
nicht-weiß	13/16 (81,3%)	2,86 [1,02; 3,71]	5/15 (33,3%)	6,47 [0,99; NA]	8,67 [1,66; 45,21] p=0,0079	2,44 [1,15; 5,18] p=0,0205	47,90% [17,30%; 78,50%] p=0,0021	2,53 [0,89; 7,25] p=0,0832

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6645								
I	29/59 (49,2%)	4,99 [2,83; NA]	32/58 (55,2%)	6,47 [3,71; 9,46]	0,79 [0,38; 1,63] p=0,5164	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5153	-6,00% [-24,10%; 12,10%] p=0,5138	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6087
II	23/45 (51,1%)	10,41 [3,88; 20,60]	16/47 (34,0%)	7,42 [3,98; NA]	2,03 [0,87; 4,69] p=0,0996	1,50 [0,92; 2,45] p=0,1040	17,10% [-2,90%; 37,00%] p=0,0931	1,06 [0,56; 2,03] p=0,8563
III	11/31 (35,5%)	NA [2,79; NA]	8/30 (26,7%)	NA [3,91; NA]	1,51 [0,51; 4,51] p=0,4609	1,33 [0,62; 2,85] p=0,4612	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4546	1,37 [0,55; 3,43] p=0,5011
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5443								
I	13/24 (54,2%)	3,55 [1,22; NA]	11/20 (55,0%)	5,36 [1,97; NA]	0,97 [0,29; 3,19] p=0,9564	0,98 [0,57; 1,69] p=0,9559	-0,80% [-30,40%; 28,70%] p=0,9559	1,08 [0,48; 2,44] p=0,8539
II	31/65 (47,7%)	10,41 [4,73; NA]	32/80 (40,0%)	7,16 [3,98; NA]	1,37 [0,71; 2,65] p=0,3544	1,19 [0,82; 1,73] p=0,3514	7,70% [-8,50%; 23,90%] p=0,3522	0,86 [0,52; 1,41] p=0,5440
III	8/18 (44,4%)	3,09 [1,05; 6,50]	4/12 (33,3%)	3,98 [0,99; NA]	1,60 [0,35; 7,30] p=0,5496	1,33 [0,51; 3,46] p=0,5538	11,10% [-24,10%; 46,30%] p=0,5360	1,63 [0,48; 5,48] p=0,4304
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0123								
2-3	56/114 (49,1%)	6,50 [3,22; 20,60]	44/113 (38,9%)	7,66 [5,78; NA]	1,51 [0,89; 2,56] p=0,1231	1,26 [0,94; 1,70] p=0,1252	10,20% [-2,70%; 23,00%] p=0,1202	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3170

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	7/21 (33,3%)	NA [3,88; NA]	12/22 (54,5%)	3,94 [2,14; 9,46]	0,42 [0,12; 1,43] p=0,1664	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1771	-21,20% [-50,20%; 7,80%] p=0,1513	0,34 [0,13; 0,89] p=0,0283
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6658								
IgG	35/69 (50,7%)	6,50 [2,86; NA]	30/69 (43,5%)	7,16 [3,98; NA]	1,34 [0,69; 2,62] p=0,3956	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3955	7,20% [-9,40%; 23,90%] p=0,3926	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7833
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	7,95 [3,02; NA]	12/27 (44,4%)	5,36 [2,86; NA]	1,02 [0,35; 2,92] p=0,9772	1,01 [0,56; 1,81] p=0,9770	0,40% [-25,70%; 26,40%] p=0,9770	0,91 [0,41; 2,01] p=0,8101
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4888								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	4,73 [3,09; NA]	11/30 (36,7%)	8,44 [2,86; NA]	1,54 [0,57; 4,16] p=0,3912	1,29 [0,72; 2,31] p=0,3954	10,60% [-13,20%; 34,30%] p=0,3834	1,14 [0,53; 2,45] p=0,7394
Standardrisiko	28/58 (48,3%)	8,77 [3,22; NA]	30/63 (47,6%)	6,50 [3,91; 13,21]	1,03 [0,50; 2,10] p=0,9426	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9424	0,70% [-17,20%; 18,50%] p=0,9424	0,84 [0,49; 1,42] p=0,5050
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2454								
normal	59/121 (48,8%)	8,35 [3,55; 20,60]	46/112 (41,1%)	7,66 [5,68; 13,21]	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2396	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2418	7,70% [-5,10%; 20,40%] p=0,2369	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7037
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [3,71; NA]	10/23 (43,5%)	3,98 [1,02; NA]	0,52 [0,13; 2,16] p=0,3711	0,66 [0,25; 1,70] p=0,3865	-14,90% [-46,10%; 16,20%] p=0,3483	0,51 [0,16; 1,66] p=0,2645

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9781								
ECOG-PS 0	36/80 (45,0%)	10,41 [4,01; NA]	25/66 (37,9%)	8,44 [3,94; NA]	1,34 [0,69; 2,61] p=0,3869	1,19 [0,80; 1,76] p=0,3898	7,10% [-8,90%; 23,10%] p=0,3828	1,04 [0,62; 1,74] p=0,8821
ECOG-PS >=1	27/55 (49,1%)	6,50 [2,83; NA]	31/69 (44,9%)	6,64 [3,98; 11,99]	1,18 [0,58; 2,40] p=0,6457	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6433	4,20% [-13,50%; 21,80%] p=0,6443	1,00 [0,59; 1,68] p=0,9914
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6668								
=<60 ml/min	16/38 (42,1%)	10,41 [3,02; NA]	16/44 (36,4%)	8,44 [3,98; NA]	1,27 [0,52; 3,10] p=0,5973	1,16 [0,68; 1,99] p=0,5948	5,70% [-15,40%; 26,90%] p=0,5951	1,15 [0,57; 2,31] p=0,6998
>60 ml/min	47/97 (48,5%)	8,35 [3,71; NA]	40/91 (44,0%)	7,42 [3,94; NA]	1,20 [0,68; 2,13] p=0,5376	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5376	4,50% [-9,70%; 18,70%] p=0,5360	0,95 [0,62; 1,45] p=0,8051
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7822								
<65 kg	17/42 (40,5%)	7,95 [3,09; NA]	9/28 (32,1%)	11,99 [3,91; NA]	1,44 [0,53; 3,92] p=0,4828	1,26 [0,66; 2,42] p=0,4878	8,30% [-14,50%; 31,10%] p=0,4737	1,27 [0,56; 2,86] p=0,5696
65 bis <85 kg	30/60 (50,0%)	6,50 [3,32; NA]	35/78 (44,9%)	6,47 [3,75; NA]	1,23 [0,63; 2,41] p=0,5511	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5478	5,10% [-11,70%; 21,90%] p=0,5494	0,91 [0,56; 1,50] p=0,7180
>=85 kg	16/33 (48,5%)	12,75 [1,28; NA]	12/29 (41,4%)	7,42 [2,40; NA]	1,33 [0,49; 3,65] p=0,5779	1,17 [0,67; 2,05] p=0,5778	7,10% [-17,60%; 31,80%] p=0,5735	1,08 [0,50; 2,33] p=0,8487

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Insomnie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8890								
ja	43/104 (41,3%)	17,58 [4,01; NA]	37/104 (35,6%)	9,46 [5,58; NA]	1,28 [0,73; 2,23] p=0,3936	1,16 [0,82; 1,64] p=0,3937	5,80% [-7,40%; 19,00%] p=0,3916	1,02 [0,66; 1,59] p=0,9234
nein	20/31 (64,5%)	3,55 [1,91; NA]	19/31 (61,3%)	5,68 [1,94; 8,44]	1,15 [0,41; 3,22] p=0,7943	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7928	3,20% [-20,80%; 27,30%] p=0,7925	0,94 [0,50; 1,79] p=0,8619

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation

Anhang 4-J Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation*
Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation>= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	27/135 (20,0%)	NA [23,46; NA]	25/135 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,60; 2,02] p=0,7671	1,08 [0,66; 1,75] p=0,7651	1,40% [-7,90%; 10,80%] p=0,7652	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8293
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1828								
<65 Jahre	12/56 (21,4%)	23,46 [17,25; 23,46]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,64; 5,42] p=0,2512	1,68 [0,68; 4,13] p=0,2593	8,70% [-5,70%; 23,00%] p=0,2374	1,62 [0,61; 4,35] p=0,3353
>=65 Jahre	15/79 (19,0%)	NA [NA; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,40; 1,82] p=0,6775	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6772	-2,60% [-14,80%; 9,60%] p=0,6756	0,71 [0,36; 1,40] p=0,3205
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1636								
männlich	11/70 (15,7%)	NA [23,46; NA]	14/72 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,32; 1,84] p=0,5610	0,81 [0,39; 1,66] p=0,5609	-3,70% [-16,20%; 8,80%] p=0,5586	0,63 [0,28; 1,39] p=0,2482
weiblich	16/65 (24,6%)	NA [17,25; NA]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,65; 3,65] p=0,3231	1,41 [0,71; 2,80] p=0,3258	7,20% [-6,90%; 21,20%] p=0,3184	1,30 [0,60; 2,83] p=0,5019

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9828								
weiß	21/119 (17,6%)	NA [23,46; NA]	25/120 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,43; 1,55] p=0,5330	0,85 [0,50; 1,43] p=0,5330	-3,20% [-13,20%; 6,80%] p=0,5317	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2319
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,87; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	37,50% [13,80%; 61,20%] p=0,0019	NA [NA; NA] NA
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6947								
I	11/59 (18,6%)	NA [23,46; NA]	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,39; 2,48] p=0,9647	0,98 [0,46; 2,09] p=0,9645	-0,30% [-14,50%; 13,80%] p=0,9645	0,78 [0,34; 1,81] p=0,5616
II	8/45 (17,8%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,36; 3,10] p=0,9242	1,04 [0,43; 2,54] p=0,9238	0,80% [-14,70%; 16,30%] p=0,9238	0,87 [0,33; 2,33] p=0,7842
III	8/31 (25,8%)	NA [3,94; NA]	6/30 (20,0%)	NA [10,61; NA]	1,39 [0,42; 4,63] p=0,5929	1,29 [0,51; 3,28] p=0,5919	5,80% [-15,20%; 26,80%] p=0,5883	1,38 [0,47; 4,01] p=0,5540
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8866								
I	4/24 (16,7%)	23,46 [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,29; 11,03] p=0,5259	1,67 [0,34; 8,18] p=0,5290	6,70% [-13,20%; 26,50%] p=0,5110	1,17 [0,19; 7,06] p=0,8653
II	12/65 (18,5%)	NA [NA; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,49; 2,77] p=0,7268	1,14 [0,56; 2,32] p=0,7258	2,20% [-10,20%; 14,60%] p=0,7271	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8664

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	3/18 (16,7%)	NA [1,91; NA]	2/12 (16,7%)	NA [0,99; NA]	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	0,00% [-27,20%; 27,20%] p=1,0000	1,10 [0,18; 6,62] p=0,9141
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1037								
2-3	23/114 (20,2%)	NA [NA; NA]	18/113 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,68; 2,63] p=0,4067	1,27 [0,72; 2,22] p=0,4075	4,20% [-5,70%; 14,20%] p=0,4048	1,14 [0,61; 2,12] p=0,6771
>=4	4/21 (19,0%)	23,46 [23,46; NA]	7/22 (31,8%)	NA [1,18; NA]	0,50 [0,12; 2,07] p=0,3430	0,60 [0,20; 1,75] p=0,3487	-12,80% [-38,50%; 12,90%] p=0,3302	0,34 [0,09; 1,31] p=0,1173
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4304								
IgG	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	13/69 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,47; 2,54] p=0,8307	1,08 [0,55; 2,12] p=0,8302	1,40% [-11,80%; 14,70%] p=0,8301	0,87 [0,41; 1,87] p=0,7250
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [3,94; NA]	5/27 (18,5%)	NA [10,61; NA]	1,68 [0,47; 5,95] p=0,4261	1,49 [0,56; 4,00] p=0,4286	9,10% [-12,80%; 31,00%] p=0,4169	1,47 [0,48; 4,50] p=0,5050
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3046								
Hochrisiko	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,52; 15,04] p=0,2187	2,50 [0,54; 11,49] p=0,2390	10,00% [-5,10%; 25,10%] p=0,1942	2,29 [0,46; 11,37] p=0,3124
Standardrisiko	11/58 (19,0%)	NA [23,46; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,47] p=0,9909	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9908	-0,10% [-14,10%; 13,90%] p=0,9908	0,86 [0,38; 1,97] p=0,7198

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4671								
normal	23/121 (19,0%)	NA [23,46; NA]	21/112 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9599	1,01 [0,59; 1,73] p=0,9599	0,30% [-9,80%; 10,30%] p=0,9599	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6018
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [1,94; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,39; 9,26] p=0,4294	1,64 [0,49; 5,54] p=0,4237	11,20% [-17,10%; 39,50%] p=0,4385	1,42 [0,34; 5,86] p=0,6274
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7802								
ECOG-PS 0	10/80 (12,5%)	NA [23,46; NA]	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,38; 2,79] p=0,9450	1,03 [0,43; 2,46] p=0,9448	0,40% [-10,30%; 11,10%] p=0,9447	0,89 [0,35; 2,28] p=0,8141
ECOG-PS >=1	17/55 (30,9%)	17,25 [9,10; NA]	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,62; 3,02] p=0,4386	1,25 [0,71; 2,22] p=0,4366	6,30% [-9,60%; 22,20%] p=0,4392	1,09 [0,56; 2,16] p=0,7955
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4571								
=<60 ml/min	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,43; 4,70] p=0,5566	1,35 [0,50; 3,67] p=0,5557	4,80% [-11,20%; 20,70%] p=0,5568	1,27 [0,43; 3,80] p=0,6660
>60 ml/min	20/97 (20,6%)	NA [23,46; NA]	19/91 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,49; 1,99] p=0,9650	0,99 [0,56; 1,73] p=0,9649	-0,30% [-11,90%; 11,30%] p=0,9649	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5179

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4483								
<65 kg	12/42 (28,6%)	NA [8,18; NA]	7/28 (25,0%)	NA [5,09; NA]	1,20 [0,41; 3,56] p=0,7438	1,14 [0,51; 2,54] p=0,7436	3,60% [-17,50%; 24,60%] p=0,7397	1,10 [0,43; 2,80] p=0,8444
65 bis <85 kg	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	14/78 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,23; 1,60] p=0,3102	0,65 [0,28; 1,51] p=0,3163	-6,30% [-18,10%; 5,50%] p=0,2955	0,56 [0,23; 1,41] p=0,2183
>=85 kg	8/33 (24,2%)	NA [23,46; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,53; 7,50] p=0,3027	1,76 [0,59; 5,24] p=0,3113	10,40% [-8,80%; 29,70%] p=0,2878	1,18 [0,34; 4,05] p=0,7940
Obstipation Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0957								
ja	17/104 (16,3%)	NA [NA; NA]	11/104 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,73; 3,72] p=0,2240	1,54 [0,76; 3,14] p=0,2282	5,80% [-3,50%; 15,00%] p=0,2212	1,39 [0,65; 2,98] p=0,3944
nein	10/31 (32,3%)	23,46 [17,25; NA]	14/31 (45,2%)	NA [1,94; NA]	0,58 [0,21; 1,63] p=0,3009	0,71 [0,38; 1,36] p=0,3034	-12,90% [-36,90%; 11,10%] p=0,2927	0,54 [0,24; 1,22] p=0,1371
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/135 (47,4%)	6,74 [4,67; 16,43]	65/135 (48,1%)	5,22 [3,29; 8,57]	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9658	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9658	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9658	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5830

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0272								
<65 Jahre	27/56 (48,2%)	3,71 [2,83; NA]	18/47 (38,3%)	11,11 [3,38; NA]	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3145	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3193	9,90% [-9,20%; 29,00%] p=0,3086	1,49 [0,82; 2,73] p=0,1919
>=65 Jahre	37/79 (46,8%)	10,71 [6,47; NA]	47/88 (53,4%)	4,73 [2,96; 8,35]	0,77 [0,42; 1,41] p=0,3977	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3993	-6,60% [-21,70%; 8,60%] p=0,3953	0,63 [0,41; 0,97] p=0,0369
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9285								
männlich	31/70 (44,3%)	9,92 [4,70; NA]	34/72 (47,2%)	6,47 [2,99; NA]	0,89 [0,46; 1,72] p=0,7264	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7257	-2,90% [-19,30%; 13,40%] p=0,7253	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4606
weiblich	33/65 (50,8%)	5,78 [2,86; NA]	31/63 (49,2%)	4,99 [3,15; 8,57]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8602	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8597	1,60% [-15,80%; 18,90%] p=0,8596	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5708
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0498								
weiß	58/119 (48,7%)	6,70 [4,67; 11,40]	56/120 (46,7%)	5,55 [3,75; 11,11]	1,09 [0,65; 1,81] p=0,7489	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7484	2,10% [-10,60%; 14,70%] p=0,7483	0,95 [0,65; 1,37] p=0,7675
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,94; NA]	9/15 (60,0%)	1,87 [0,95; NA]	0,40 [0,09; 1,70] p=0,2178	0,63 [0,29; 1,33] p=0,2228	-22,50% [-56,80%; 11,80%] p=0,1987	0,38 [0,13; 1,11] p=0,0762

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3079								
I	35/59 (59,3%)	4,73 [2,83; 9,92]	30/58 (51,7%)	6,47 [2,79; 12,95]	1,36 [0,66; 2,83] p=0,4103	1,15 [0,83; 1,59] p=0,4103	7,60% [-10,40%; 25,60%] p=0,4070	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6807
II	19/45 (42,2%)	11,40 [6,47; NA]	22/47 (46,8%)	3,81 [2,96; NA]	0,83 [0,36; 1,89] p=0,6599	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6589	-4,60% [-24,90%; 15,70%] p=0,6578	0,60 [0,32; 1,13] p=0,1125
III	10/31 (32,3%)	NA [2,86; NA]	13/30 (43,3%)	5,22 [2,86; NA]	0,62 [0,22; 1,77] p=0,3762	0,74 [0,39; 1,43] p=0,3764	-11,10% [-35,30%; 13,10%] p=0,3695	0,82 [0,36; 1,88] p=0,6355
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0973								
I	14/24 (58,3%)	5,82 [1,91; NA]	8/20 (40,0%)	12,95 [3,75; NA]	2,10 [0,63; 7,03] p=0,2312	1,46 [0,77; 2,75] p=0,2437	18,30% [-10,80%; 47,50%] p=0,2178	1,80 [0,75; 4,34] p=0,1877
II	32/65 (49,2%)	6,70 [4,67; NA]	44/80 (55,0%)	3,29 [2,04; 4,99]	0,79 [0,41; 1,53] p=0,4906	0,90 [0,65; 1,23] p=0,4927	-5,80% [-22,10%; 10,60%] p=0,4886	0,60 [0,38; 0,96] p=0,0318
III	4/18 (22,2%)	NA [1,51; NA]	4/12 (33,3%)	11,11 [2,86; 11,11]	0,57 [0,11; 2,93] p=0,5074	0,67 [0,20; 2,17] p=0,4998	-11,10% [-44,00%; 21,80%] p=0,5076	1,21 [0,27; 5,51] p=0,8033
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,7880								
2-3	51/114 (44,7%)	8,05 [4,01; NA]	55/113 (48,7%)	5,39 [3,29; 8,57]	0,85 [0,51; 1,44] p=0,5532	0,92 [0,70; 1,21] p=0,5527	-3,90% [-16,90%; 9,00%] p=0,5520	0,83 [0,56; 1,21] p=0,3308

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	13/21 (61,9%)	6,47 [2,37; NA]	10/22 (45,5%)	3,38 [1,91; NA]	1,95 [0,58; 6,58] p=0,2853	1,36 [0,77; 2,40] p=0,2861	16,50% [-12,90%; 45,80%] p=0,2728	0,95 [0,41; 2,20] p=0,9078
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3012								
IgG	38/69 (55,1%)	5,82 [2,86; 8,05]	34/69 (49,3%)	5,39 [3,25; 12,95]	1,26 [0,65; 2,46] p=0,4970	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4964	5,80% [-10,80%; 22,40%] p=0,4947	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8673
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	9,92 [2,99; NA]	13/27 (48,1%)	3,29 [1,94; NA]	0,88 [0,31; 2,50] p=0,8051	0,93 [0,53; 1,63] p=0,8033	-3,30% [-29,50%; 22,80%] p=0,8033	0,64 [0,29; 1,40] p=0,2627
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1648								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	6,47 [4,01; NA]	15/30 (50,0%)	3,15 [1,94; 8,57]	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3688	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3651	-11,10% [-35,10%; 12,80%] p=0,3632	0,50 [0,23; 1,07] p=0,0729
Standardrisiko	33/58 (56,9%)	5,82 [2,83; 9,92]	33/63 (52,4%)	4,99 [2,96; 12,95]	1,20 [0,59; 2,46] p=0,6197	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6180	4,50% [-13,20%; 22,30%] p=0,6177	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9548
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8364								
normal	59/121 (48,8%)	6,70 [4,01; 16,43]	56/112 (50,0%)	4,99 [3,15; 8,35]	0,95 [0,57; 1,59] p=0,8503	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8500	-1,20% [-14,10%; 11,60%] p=0,8500	0,82 [0,57; 1,19] p=0,2939
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	6,74 [2,83; NA]	9/23 (39,1%)	11,11 [1,94; NA]	0,86 [0,22; 3,42] p=0,8376	0,91 [0,38; 2,17] p=0,8366	-3,40% [-35,50%; 28,60%] p=0,8346	0,97 [0,31; 2,98] p=0,9518

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6565								
ECOG-PS 0	42/80 (52,5%)	6,47 [2,86; 16,43]	35/66 (53,0%)	4,83 [2,86; 8,41]	0,98 [0,51; 1,88] p=0,9492	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9490	-0,50% [-16,80%; 15,70%] p=0,9491	0,89 [0,56; 1,39] p=0,5974
ECOG-PS >=1	22/55 (40,0%)	11,40 [4,67; NA]	30/69 (43,5%)	6,70 [3,25; NA]	0,87 [0,42; 1,78] p=0,6977	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6978	-3,50% [-20,90%; 14,00%] p=0,6960	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3064
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4196								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	6,74 [2,86; NA]	23/44 (52,3%)	3,94 [2,96; 8,41]	0,74 [0,31; 1,77] p=0,4987	0,86 [0,54; 1,34] p=0,4999	-7,50% [-29,20%; 14,10%] p=0,4946	0,63 [0,33; 1,19] p=0,1510
>60 ml/min	47/97 (48,5%)	5,82 [3,71; NA]	42/91 (46,2%)	5,55 [3,25; NA]	1,10 [0,62; 1,95] p=0,7529	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7525	2,30% [-12,00%; 16,60%] p=0,7522	0,94 [0,61; 1,42] p=0,7582
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2379								
<65 kg	15/42 (35,7%)	NA [4,73; NA]	14/28 (50,0%)	4,99 [2,86; NA]	0,56 [0,21; 1,47] p=0,2379	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2300	-14,30% [-37,80%; 9,20%] p=0,2338	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1436
65 bis <85 kg	35/60 (58,3%)	4,01 [2,83; 11,40]	36/78 (46,2%)	5,39 [3,38; NA]	1,63 [0,83; 3,22] p=0,1574	1,26 [0,92; 1,74] p=0,1530	12,20% [-4,50%; 28,90%] p=0,1522	1,15 [0,71; 1,84] p=0,5735
>=85 kg	14/33 (42,4%)	8,05 [2,99; NA]	15/29 (51,7%)	3,02 [1,91; NA]	0,69 [0,25; 1,88] p=0,4676	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4641	-9,30% [-34,10%; 15,50%] p=0,4624	0,67 [0,32; 1,41] p=0,2907

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1604								
ja	45/104 (43,3%)	8,05 [4,93; NA]	50/104 (48,1%)	4,83 [2,96; 8,41]	0,82 [0,48; 1,42] p=0,4875	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4871	-4,80% [-18,30%; 8,70%] p=0,4859	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1238
nein	19/31 (61,3%)	2,86 [1,97; NA]	15/31 (48,4%)	8,57 [2,99; NA]	1,69 [0,62; 4,63] p=0,3113	1,27 [0,80; 2,00] p=0,3125	12,90% [-11,70%; 37,50%] p=0,3032	1,27 [0,64; 2,53] p=0,4908
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	27/135 (20,0%)	NA [23,46; NA]	25/135 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,60; 2,02] p=0,7671	1,08 [0,66; 1,75] p=0,7651	1,40% [-7,90%; 10,80%] p=0,7652	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8293
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1828								
<65 Jahre	12/56 (21,4%)	23,46 [17,25; 23,46]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,64; 5,42] p=0,2512	1,68 [0,68; 4,13] p=0,2593	8,70% [-5,70%; 23,00%] p=0,2374	1,62 [0,61; 4,35] p=0,3353
>=65 Jahre	15/79 (19,0%)	NA [NA; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,40; 1,82] p=0,6775	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6772	-2,60% [-14,80%; 9,60%] p=0,6756	0,71 [0,36; 1,40] p=0,3205
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1636								
männlich	11/70 (15,7%)	NA [23,46; NA]	14/72 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,32; 1,84] p=0,5610	0,81 [0,39; 1,66] p=0,5609	-3,70% [-16,20%; 8,80%] p=0,5586	0,63 [0,28; 1,39] p=0,2482

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	16/65 (24,6%)	NA [17,25; NA]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,65; 3,65] p=0,3231	1,41 [0,71; 2,80] p=0,3258	7,20% [-6,90%; 21,20%] p=0,3184	1,30 [0,60; 2,83] p=0,5019
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9828								
weiß	21/119 (17,6%)	NA [23,46; NA]	25/120 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,43; 1,55] p=0,5330	0,85 [0,50; 1,43] p=0,5330	-3,20% [-13,20%; 6,80%] p=0,5317	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2319
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,87; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	37,50% [13,80%; 61,20%] p=0,0019	NA [NA; NA] NA
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6947								
I	11/59 (18,6%)	NA [23,46; NA]	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,39; 2,48] p=0,9647	0,98 [0,46; 2,09] p=0,9645	-0,30% [-14,50%; 13,80%] p=0,9645	0,78 [0,34; 1,81] p=0,5616
II	8/45 (17,8%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,36; 3,10] p=0,9242	1,04 [0,43; 2,54] p=0,9238	0,80% [-14,70%; 16,30%] p=0,9238	0,87 [0,33; 2,33] p=0,7842
III	8/31 (25,8%)	NA [3,94; NA]	6/30 (20,0%)	NA [10,61; NA]	1,39 [0,42; 4,63] p=0,5929	1,29 [0,51; 3,28] p=0,5919	5,80% [-15,20%; 26,80%] p=0,5883	1,38 [0,47; 4,01] p=0,5540
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8866								
I	4/24 (16,7%)	23,46 [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,29; 11,03] p=0,5259	1,67 [0,34; 8,18] p=0,5290	6,70% [-13,20%; 26,50%] p=0,5110	1,17 [0,19; 7,06] p=0,8653

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	12/65 (18,5%)	NA [NA; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,49; 2,77] p=0,7268	1,14 [0,56; 2,32] p=0,7258	2,20% [-10,20%; 14,60%] p=0,7271	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8664
III	3/18 (16,7%)	NA [1,91; NA]	2/12 (16,7%)	NA [0,99; NA]	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	0,00% [-27,20%; 27,20%] p=1,0000	1,10 [0,18; 6,62] p=0,9141
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,1037								
2-3	23/114 (20,2%)	NA [NA; NA]	18/113 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,68; 2,63] p=0,4067	1,27 [0,72; 2,22] p=0,4075	4,20% [-5,70%; 14,20%] p=0,4048	1,14 [0,61; 2,12] p=0,6771
>=4	4/21 (19,0%)	23,46 [23,46; NA]	7/22 (31,8%)	NA [1,18; NA]	0,50 [0,12; 2,07] p=0,3430	0,60 [0,20; 1,75] p=0,3487	-12,80% [-38,50%; 12,90%] p=0,3302	0,34 [0,09; 1,31] p=0,1173
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4304								
IgG	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	13/69 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,47; 2,54] p=0,8307	1,08 [0,55; 2,12] p=0,8302	1,40% [-11,80%; 14,70%] p=0,8301	0,87 [0,41; 1,87] p=0,7250
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [3,94; NA]	5/27 (18,5%)	NA [10,61; NA]	1,68 [0,47; 5,95] p=0,4261	1,49 [0,56; 4,00] p=0,4286	9,10% [-12,80%; 31,00%] p=0,4169	1,47 [0,48; 4,50] p=0,5050
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3046								
Hochrisiko	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,52; 15,04] p=0,2187	2,50 [0,54; 11,49] p=0,2390	10,00% [-5,10%; 25,10%] p=0,1942	2,29 [0,46; 11,37] p=0,3124

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	11/58 (19,0%)	NA [23,46; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,47] p=0,9909	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9908	-0,10% [-14,10%; 13,90%] p=0,9908	0,86 [0,38; 1,97] p=0,7198
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4671								
normal	23/121 (19,0%)	NA [23,46; NA]	21/112 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9599	1,01 [0,59; 1,73] p=0,9599	0,30% [-9,80%; 10,30%] p=0,9599	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6018
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [1,94; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,39; 9,26] p=0,4294	1,64 [0,49; 5,54] p=0,4237	11,20% [-17,10%; 39,50%] p=0,4385	1,42 [0,34; 5,86] p=0,6274
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7802								
ECOG-PS 0	10/80 (12,5%)	NA [23,46; NA]	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,38; 2,79] p=0,9450	1,03 [0,43; 2,46] p=0,9448	0,40% [-10,30%; 11,10%] p=0,9447	0,89 [0,35; 2,28] p=0,8141
ECOG-PS >=1	17/55 (30,9%)	17,25 [9,10; NA]	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,62; 3,02] p=0,4386	1,25 [0,71; 2,22] p=0,4366	6,30% [-9,60%; 22,20%] p=0,4392	1,09 [0,56; 2,16] p=0,7955
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4571								
=<60 ml/min	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,43; 4,70] p=0,5566	1,35 [0,50; 3,67] p=0,5557	4,80% [-11,20%; 20,70%] p=0,5568	1,27 [0,43; 3,80] p=0,6660
>60 ml/min	20/97 (20,6%)	NA [23,46; NA]	19/91 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,49; 1,99] p=0,9650	0,99 [0,56; 1,73] p=0,9649	-0,30% [-11,90%; 11,30%] p=0,9649	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5179

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4483								
<65 kg	12/42 (28,6%)	NA [8,18; NA]	7/28 (25,0%)	NA [5,09; NA]	1,20 [0,41; 3,56] p=0,7438	1,14 [0,51; 2,54] p=0,7436	3,60% [-17,50%; 24,60%] p=0,7397	1,10 [0,43; 2,80] p=0,8444
65 bis <85 kg	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	14/78 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,23; 1,60] p=0,3102	0,65 [0,28; 1,51] p=0,3163	-6,30% [-18,10%; 5,50%] p=0,2955	0,56 [0,23; 1,41] p=0,2183
>=85 kg	8/33 (24,2%)	NA [23,46; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,53; 7,50] p=0,3027	1,76 [0,59; 5,24] p=0,3113	10,40% [-8,80%; 29,70%] p=0,2878	1,18 [0,34; 4,05] p=0,7940
Obstipation Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0957								
ja	17/104 (16,3%)	NA [NA; NA]	11/104 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,73; 3,72] p=0,2240	1,54 [0,76; 3,14] p=0,2282	5,80% [-3,50%; 15,00%] p=0,2212	1,39 [0,65; 2,98] p=0,3944
nein	10/31 (32,3%)	23,46 [17,25; NA]	14/31 (45,2%)	NA [1,94; NA]	0,58 [0,21; 1,63] p=0,3009	0,71 [0,38; 1,36] p=0,3034	-12,90% [-36,90%; 11,10%] p=0,2927	0,54 [0,24; 1,22] p=0,1371
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation>= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/135 (47,4%)	6,74 [4,67; 16,43]	65/135 (48,1%)	5,22 [3,29; 8,57]	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9658	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9658	-0,30% [-12,10%; 11,60%] p=0,9658	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5830

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0272								
<65 Jahre	27/56 (48,2%)	3,71 [2,83; NA]	18/47 (38,3%)	11,11 [3,38; NA]	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3145	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3193	9,90% [-9,20%; 29,00%] p=0,3086	1,49 [0,82; 2,73] p=0,1919
>=65 Jahre	37/79 (46,8%)	10,71 [6,47; NA]	47/88 (53,4%)	4,73 [2,96; 8,35]	0,77 [0,42; 1,41] p=0,3977	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3993	-6,60% [-21,70%; 8,60%] p=0,3953	0,63 [0,41; 0,97] p=0,0369
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9285								
männlich	31/70 (44,3%)	9,92 [4,70; NA]	34/72 (47,2%)	6,47 [2,99; NA]	0,89 [0,46; 1,72] p=0,7264	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7257	-2,90% [-19,30%; 13,40%] p=0,7253	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4606
weiblich	33/65 (50,8%)	5,78 [2,86; NA]	31/63 (49,2%)	4,99 [3,15; 8,57]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8602	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8597	1,60% [-15,80%; 18,90%] p=0,8596	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5708
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0498								
weiß	58/119 (48,7%)	6,70 [4,67; 11,40]	56/120 (46,7%)	5,55 [3,75; 11,11]	1,09 [0,65; 1,81] p=0,7489	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7484	2,10% [-10,60%; 14,70%] p=0,7483	0,95 [0,65; 1,37] p=0,7675
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [1,94; NA]	9/15 (60,0%)	1,87 [0,95; NA]	0,40 [0,09; 1,70] p=0,2178	0,63 [0,29; 1,33] p=0,2228	-22,50% [-56,80%; 11,80%] p=0,1987	0,38 [0,13; 1,11] p=0,0762

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3079								
I	35/59 (59,3%)	4,73 [2,83; 9,92]	30/58 (51,7%)	6,47 [2,79; 12,95]	1,36 [0,66; 2,83] p=0,4103	1,15 [0,83; 1,59] p=0,4103	7,60% [-10,40%; 25,60%] p=0,4070	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6807
II	19/45 (42,2%)	11,40 [6,47; NA]	22/47 (46,8%)	3,81 [2,96; NA]	0,83 [0,36; 1,89] p=0,6599	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6589	-4,60% [-24,90%; 15,70%] p=0,6578	0,60 [0,32; 1,13] p=0,1125
III	10/31 (32,3%)	NA [2,86; NA]	13/30 (43,3%)	5,22 [2,86; NA]	0,62 [0,22; 1,77] p=0,3762	0,74 [0,39; 1,43] p=0,3764	-11,10% [-35,30%; 13,10%] p=0,3695	0,82 [0,36; 1,88] p=0,6355
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0973								
I	14/24 (58,3%)	5,82 [1,91; NA]	8/20 (40,0%)	12,95 [3,75; NA]	2,10 [0,63; 7,03] p=0,2312	1,46 [0,77; 2,75] p=0,2437	18,30% [-10,80%; 47,50%] p=0,2178	1,80 [0,75; 4,34] p=0,1877
II	32/65 (49,2%)	6,70 [4,67; NA]	44/80 (55,0%)	3,29 [2,04; 4,99]	0,79 [0,41; 1,53] p=0,4906	0,90 [0,65; 1,23] p=0,4927	-5,80% [-22,10%; 10,60%] p=0,4886	0,60 [0,38; 0,96] p=0,0318
III	4/18 (22,2%)	NA [1,51; NA]	4/12 (33,3%)	11,11 [2,86; 11,11]	0,57 [0,11; 2,93] p=0,5074	0,67 [0,20; 2,17] p=0,4998	-11,10% [-44,00%; 21,80%] p=0,5076	1,21 [0,27; 5,51] p=0,8033
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,7880								
2-3	51/114 (44,7%)	8,05 [4,01; NA]	55/113 (48,7%)	5,39 [3,29; 8,57]	0,85 [0,51; 1,44] p=0,5532	0,92 [0,70; 1,21] p=0,5527	-3,90% [-16,90%; 9,00%] p=0,5520	0,83 [0,56; 1,21] p=0,3308

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	13/21 (61,9%)	6,47 [2,37; NA]	10/22 (45,5%)	3,38 [1,91; NA]	1,95 [0,58; 6,58] p=0,2853	1,36 [0,77; 2,40] p=0,2861	16,50% [-12,90%; 45,80%] p=0,2728	0,95 [0,41; 2,20] p=0,9078
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3012								
IgG	38/69 (55,1%)	5,82 [2,86; 8,05]	34/69 (49,3%)	5,39 [3,25; 12,95]	1,26 [0,65; 2,46] p=0,4970	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4964	5,80% [-10,80%; 22,40%] p=0,4947	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8673
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	9,92 [2,99; NA]	13/27 (48,1%)	3,29 [1,94; NA]	0,88 [0,31; 2,50] p=0,8051	0,93 [0,53; 1,63] p=0,8033	-3,30% [-29,50%; 22,80%] p=0,8033	0,64 [0,29; 1,40] p=0,2627
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1648								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	6,47 [4,01; NA]	15/30 (50,0%)	3,15 [1,94; 8,57]	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3688	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3651	-11,10% [-35,10%; 12,80%] p=0,3632	0,50 [0,23; 1,07] p=0,0729
Standardrisiko	33/58 (56,9%)	5,82 [2,83; 9,92]	33/63 (52,4%)	4,99 [2,96; 12,95]	1,20 [0,59; 2,46] p=0,6197	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6180	4,50% [-13,20%; 22,30%] p=0,6177	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9548
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8364								
normal	59/121 (48,8%)	6,70 [4,01; 16,43]	56/112 (50,0%)	4,99 [3,15; 8,35]	0,95 [0,57; 1,59] p=0,8503	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8500	-1,20% [-14,10%; 11,60%] p=0,8500	0,82 [0,57; 1,19] p=0,2939
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	6,74 [2,83; NA]	9/23 (39,1%)	11,11 [1,94; NA]	0,86 [0,22; 3,42] p=0,8376	0,91 [0,38; 2,17] p=0,8366	-3,40% [-35,50%; 28,60%] p=0,8346	0,97 [0,31; 2,98] p=0,9518

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6565								
ECOG-PS 0	42/80 (52,5%)	6,47 [2,86; 16,43]	35/66 (53,0%)	4,83 [2,86; 8,41]	0,98 [0,51; 1,88] p=0,9492	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9490	-0,50% [-16,80%; 15,70%] p=0,9491	0,89 [0,56; 1,39] p=0,5974
ECOG-PS >=1	22/55 (40,0%)	11,40 [4,67; NA]	30/69 (43,5%)	6,70 [3,25; NA]	0,87 [0,42; 1,78] p=0,6977	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6978	-3,50% [-20,90%; 14,00%] p=0,6960	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3064
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4196								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	6,74 [2,86; NA]	23/44 (52,3%)	3,94 [2,96; 8,41]	0,74 [0,31; 1,77] p=0,4987	0,86 [0,54; 1,34] p=0,4999	-7,50% [-29,20%; 14,10%] p=0,4946	0,63 [0,33; 1,19] p=0,1510
>60 ml/min	47/97 (48,5%)	5,82 [3,71; NA]	42/91 (46,2%)	5,55 [3,25; NA]	1,10 [0,62; 1,95] p=0,7529	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7525	2,30% [-12,00%; 16,60%] p=0,7522	0,94 [0,61; 1,42] p=0,7582
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2379								
<65 kg	15/42 (35,7%)	NA [4,73; NA]	14/28 (50,0%)	4,99 [2,86; NA]	0,56 [0,21; 1,47] p=0,2379	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2300	-14,30% [-37,80%; 9,20%] p=0,2338	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1436
65 bis <85 kg	35/60 (58,3%)	4,01 [2,83; 11,40]	36/78 (46,2%)	5,39 [3,38; NA]	1,63 [0,83; 3,22] p=0,1574	1,26 [0,92; 1,74] p=0,1530	12,20% [-4,50%; 28,90%] p=0,1522	1,15 [0,71; 1,84] p=0,5735
>=85 kg	14/33 (42,4%)	8,05 [2,99; NA]	15/29 (51,7%)	3,02 [1,91; NA]	0,69 [0,25; 1,88] p=0,4676	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4641	-9,30% [-34,10%; 15,50%] p=0,4624	0,67 [0,32; 1,41] p=0,2907

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1604								
ja	45/104 (43,3%)	8,05 [4,93; NA]	50/104 (48,1%)	4,83 [2,96; 8,41]	0,82 [0,48; 1,42] p=0,4875	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4871	-4,80% [-18,30%; 8,70%] p=0,4859	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1238
nein	19/31 (61,3%)	2,86 [1,97; NA]	15/31 (48,4%)	8,57 [2,99; NA]	1,69 [0,62; 4,63] p=0,3113	1,27 [0,80; 2,00] p=0,3125	12,90% [-11,70%; 37,50%] p=0,3032	1,27 [0,64; 2,53] p=0,4908

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö

Anhang 4-J Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/135 (29,6%)	NA [NA; NA]	29/135 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1437	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1436	7,70% [-2,50%; 17,90%] p=0,1387	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3081
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1503								
<65 Jahre	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,93; 8,47] p=0,0625	2,35 [0,91; 6,04] p=0,0763	14,40% [0,00%; 28,70%] p=0,0500	2,57 [0,91; 7,29] p=0,0750
>=65 Jahre	26/79 (32,9%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	NA [14,98; NA]	1,31 [0,67; 2,54] p=0,4284	1,21 [0,76; 1,92] p=0,4275	5,60% [-8,30%; 19,60%] p=0,4274	1,08 [0,61; 1,89] p=0,7934
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4456								
männlich	20/70 (28,6%)	NA [NA; NA]	12/72 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,89; 4,49] p=0,0907	1,71 [0,91; 3,24] p=0,0965	11,90% [-1,70%; 25,50%] p=0,0872	1,63 [0,79; 3,37] p=0,1888
weiblich	20/65 (30,8%)	NA [NA; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,56; 2,59] p=0,6381	1,14 [0,66; 1,97] p=0,6374	3,80% [-11,90%; 19,50%] p=0,6362	1,12 [0,58; 2,16] p=0,7314

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7327								
weiß	31/119 (26,1%)	NA [NA; NA]	23/120 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,81; 2,74] p=0,2042	1,36 [0,84; 2,19] p=0,2065	6,90% [-3,70%; 17,50%] p=0,2019	1,34 [0,78; 2,32] p=0,2940
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	4,21 [1,02; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,99; NA]	1,93 [0,46; 8,05] p=0,3734	1,41 [0,66; 2,99] p=0,3765	16,30% [-18,50%; 51,00%] p=0,3590	1,06 [0,36; 3,06] p=0,9178
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8933								
I	19/59 (32,2%)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,72; 3,75] p=0,2370	1,44 [0,78; 2,63] p=0,2406	9,80% [-6,30%; 25,80%] p=0,2316	1,41 [0,69; 2,88] p=0,3498
II	14/45 (31,1%)	NA [4,63; NA]	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,59; 3,73] p=0,4087	1,33 [0,68; 2,61] p=0,4090	7,70% [-10,40%; 25,90%] p=0,4053	1,14 [0,51; 2,55] p=0,7575
III	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,41; 5,23] p=0,5645	1,35 [0,48; 3,80] p=0,5641	5,90% [-13,90%; 25,80%] p=0,5595	1,52 [0,48; 4,84] p=0,4810
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8797								
I	7/24 (29,2%)	NA [2,79; NA]	5/20 (25,0%)	NA [3,75; NA]	1,24 [0,32; 4,72] p=0,7600	1,17 [0,44; 3,12] p=0,7584	4,20% [-22,10%; 30,50%] p=0,7560	1,13 [0,36; 3,58] p=0,8360
II	20/65 (30,8%)	NA [NA; NA]	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,73; 3,22] p=0,2618	1,37 [0,79; 2,36] p=0,2614	8,30% [-6,20%; 22,70%] p=0,2630	1,21 [0,63; 2,31] p=0,5723

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	3/18 (16,7%)	NA [1,28; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,60 [0,10; 3,63] p=0,5826	0,67 [0,16; 2,77] p=0,5768	-8,30% [-38,30%; 21,60%] p=0,5854	0,81 [0,16; 4,01] p=0,7941
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,7531								
2-3	30/114 (26,3%)	NA [NA; NA]	23/113 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,75; 2,60] p=0,2895	1,29 [0,80; 2,08] p=0,2910	6,00% [-5,00%; 16,90%] p=0,2870	1,27 [0,73; 2,20] p=0,3996
>=4	10/21 (47,6%)	NA [1,25; NA]	6/22 (27,3%)	NA [1,05; NA]	2,42 [0,68; 8,63] p=0,1727	1,75 [0,77; 3,95] p=0,1810	20,30% [-8,00%; 48,70%] p=0,1592	1,54 [0,55; 4,37] p=0,4119
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4745								
IgG	22/69 (31,9%)	NA [NA; NA]	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,73; 3,30] p=0,2546	1,38 [0,79; 2,38] p=0,2571	8,70% [-6,10%; 23,50%] p=0,2506	1,29 [0,67; 2,48] p=0,4435
nicht-IgG	9/29 (31,0%)	NA [4,21; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,69; 9,70] p=0,1546	2,10 [0,73; 6,01] p=0,1694	16,20% [-5,30%; 37,70%] p=0,1396	2,11 [0,64; 6,98] p=0,2198
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0887								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	9,67 [1,15; 81,46] p=0,0153	7,50 [1,01; 55,88] p=0,0493	21,70% [6,10%; 37,20%] p=0,0063	7,26 [0,92; 57,61] p=0,0607
Standardrisiko	19/58 (32,8%)	NA [4,63; NA]	18/63 (28,6%)	NA [14,98; NA]	1,22 [0,56; 2,64] p=0,6189	1,15 [0,67; 1,96] p=0,6177	4,20% [-12,30%; 20,60%] p=0,6177	1,11 [0,58; 2,13] p=0,7526

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0959								
normal	38/121 (31,4%)	NA [NA; NA]	22/112 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,02; 3,43] p=0,0407	1,60 [1,01; 2,53] p=0,0446	11,80% [0,70%; 22,80%] p=0,0373	1,60 [0,94; 2,72] p=0,0844
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [4,63; NA]	7/23 (30,4%)	NA [0,99; NA]	0,38 [0,07; 2,17] p=0,2734	0,47 [0,11; 1,95] p=0,2979	-16,10% [-42,40%; 10,10%] p=0,2281	0,40 [0,08; 1,98] p=0,2598
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9530								
ECOG-PS 0	25/80 (31,3%)	NA [NA; NA]	15/66 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,73; 3,25] p=0,2521	1,38 [0,79; 2,38] p=0,2572	8,50% [-5,80%; 22,90%] p=0,2438	1,36 [0,71; 2,60] p=0,3532
ECOG-PS >=1	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,64; 3,39] p=0,3634	1,34 [0,71; 2,54] p=0,3623	7,00% [-8,10%; 22,10%] p=0,3653	1,32 [0,62; 2,78] p=0,4711
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7288								
=<60 ml/min	13/38 (34,2%)	NA [2,79; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,67; 4,68] p=0,2513	1,50 [0,75; 3,03] p=0,2528	11,50% [-8,00%; 31,00%] p=0,2488	1,57 [0,68; 3,63] p=0,2948
>60 ml/min	27/97 (27,8%)	NA [NA; NA]	19/91 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,75; 2,86] p=0,2688	1,33 [0,80; 2,23] p=0,2715	7,00% [-5,30%; 19,20%] p=0,2645	1,26 [0,70; 2,29] p=0,4431

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4909								
<65 kg	11/42 (26,2%)	NA [NA; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,42; 4,05] p=0,6513	1,22 [0,51; 2,92] p=0,6520	4,80% [-15,40%; 25,00%] p=0,6440	1,21 [0,44; 3,29] p=0,7131
65 bis <85 kg	21/60 (35,0%)	NA [4,21; NA]	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,97; 4,48] p=0,0577	1,71 [0,98; 2,98] p=0,0599	14,50% [-0,50%; 29,50%] p=0,0589	1,75 [0,90; 3,40] p=0,0977
>=85 kg	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,31; 3,22] p=0,9924	1,00 [0,41; 2,43] p=0,9924	0,10% [-21,30%; 21,50%] p=0,9924	0,86 [0,30; 2,46] p=0,7803
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3558								
ja	26/104 (25,0%)	NA [NA; NA]	21/104 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,69; 2,53] p=0,4083	1,24 [0,75; 2,06] p=0,4088	4,80% [-6,50%; 16,20%] p=0,4063	1,16 [0,64; 2,07] p=0,6285
nein	14/31 (45,2%)	NA [1,12; NA]	8/31 (25,8%)	NA [14,98; NA]	2,37 [0,81; 6,91] p=0,1142	1,75 [0,86; 3,57] p=0,1234	19,40% [-4,00%; 42,70%] p=0,1039	1,86 [0,76; 4,54] p=0,1720
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/135 (43,7%)	14,26 [6,50; 26,74]	53/135 (39,3%)	6,50 [5,58; NA]	1,21 [0,74; 1,98] p=0,4367	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4387	4,60% [-7,10%; 16,30%] p=0,4372	0,96 [0,65; 1,40] p=0,8222

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6690								
<65 Jahre	26/56 (46,4%)	5,85 [3,75; 15,90]	21/47 (44,7%)	5,55 [3,75; 13,21]	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8599	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8594	1,70% [-17,60%; 21,10%] p=0,8592	1,05 [0,59; 1,88] p=0,8676
>=65 Jahre	33/79 (41,8%)	21,88 [8,18; NA]	32/88 (36,4%)	12,35 [5,62; NA]	1,25 [0,67; 2,34] p=0,4755	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4741	5,40% [-9,40%; 20,20%] p=0,4741	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5762
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6280								
männlich	30/70 (42,9%)	14,32 [4,73; NA]	26/72 (36,1%)	7,42 [5,58; NA]	1,33 [0,68; 2,61] p=0,4125	1,19 [0,79; 1,79] p=0,4122	6,70% [-9,30%; 22,80%] p=0,4099	1,05 [0,62; 1,79] p=0,8504
weiblich	29/65 (44,6%)	12,55 [6,18; NA]	27/63 (42,9%)	5,95 [4,73; 12,95]	1,07 [0,53; 2,16] p=0,8417	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8412	1,80% [-15,40%; 18,90%] p=0,8411	0,83 [0,49; 1,42] p=0,5005
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9555								
weiß	53/119 (44,5%)	12,55 [6,14; 21,88]	49/120 (40,8%)	6,24 [5,09; NA]	1,16 [0,70; 1,94] p=0,5635	1,09 [0,81; 1,46] p=0,5630	3,70% [-8,80%; 16,20%] p=0,5624	0,97 [0,65; 1,43] p=0,8631
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [3,29; NA]	4/15 (26,7%)	12,95 [2,83; NA]	1,65 [0,36; 7,60] p=0,5259	1,41 [0,49; 4,02] p=0,5249	10,80% [-21,80%; 43,40%] p=0,5150	0,84 [0,23; 3,08] p=0,7889

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4814								
I	27/59 (45,8%)	14,26 [5,85; NA]	28/58 (48,3%)	6,24 [4,86; NA]	0,90 [0,44; 1,87] p=0,7863	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7854	-2,50% [-20,60%; 15,60%] p=0,7853	0,84 [0,49; 1,43] p=0,5265
II	20/45 (44,4%)	15,90 [5,55; 26,74]	17/47 (36,2%)	6,50 [3,88; NA]	1,41 [0,61; 3,26] p=0,4210	1,23 [0,74; 2,03] p=0,4202	8,30% [-11,70%; 28,30%] p=0,4171	0,95 [0,49; 1,82] p=0,8736
III	12/31 (38,7%)	7,00 [3,78; 21,88]	8/30 (26,7%)	12,35 [4,83; NA]	1,74 [0,59; 5,14] p=0,3205	1,45 [0,69; 3,04] p=0,3239	12,00% [-11,30%; 35,40%] p=0,3117	1,51 [0,61; 3,78] p=0,3742
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2946								
I	7/24 (29,2%)	NA [12,55; NA]	11/20 (55,0%)	5,82 [2,86; NA]	0,34 [0,10; 1,17] p=0,0862	0,53 [0,25; 1,11] p=0,0924	-25,80% [-54,20%; 2,60%] p=0,0745	0,47 [0,18; 1,22] p=0,1188
II	33/65 (50,8%)	8,35 [4,01; 26,74]	31/80 (38,8%)	6,08 [4,86; NA]	1,63 [0,84; 3,16] p=0,1486	1,31 [0,91; 1,89] p=0,1468	12,00% [-4,20%; 28,20%] p=0,1453	1,07 [0,65; 1,75] p=0,7915
III	4/18 (22,2%)	7,00 [1,94; 7,00]	3/12 (25,0%)	NA [2,00; NA]	0,86 [0,15; 4,76] p=0,8624	0,89 [0,24; 3,28] p=0,8598	-2,80% [-33,90%; 28,40%] p=0,8612	1,13 [0,25; 5,06] p=0,8755
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2133								
2-3	49/114 (43,0%)	12,55 [6,18; NA]	43/113 (38,1%)	7,42 [5,62; NA]	1,23 [0,72; 2,09] p=0,4504	1,13 [0,82; 1,55] p=0,4504	4,90% [-7,80%; 17,70%] p=0,4488	1,03 [0,69; 1,56] p=0,8695

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	10/21 (47,6%)	15,28 [3,75; 21,88]	10/22 (45,5%)	3,81 [2,86; NA]	1,09 [0,33; 3,62] p=0,8882	1,05 [0,55; 1,99] p=0,8869	2,20% [-27,70%; 32,00%] p=0,8869	0,56 [0,22; 1,43] p=0,2248
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3064								
IgG	34/69 (49,3%)	14,26 [4,76; 21,88]	28/69 (40,6%)	6,50 [4,89; NA]	1,42 [0,72; 2,79] p=0,3063	1,21 [0,84; 1,76] p=0,3071	8,70% [-7,80%; 25,20%] p=0,3026	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8703
nicht-IgG	12/29 (41,4%)	12,55 [3,91; NA]	12/27 (44,4%)	11,34 [2,96; 12,95]	0,88 [0,31; 2,54] p=0,8185	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8168	-3,10% [-29,00%; 22,90%] p=0,8168	0,65 [0,28; 1,49] p=0,3048
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7275								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	7,00 [3,78; NA]	15/30 (50,0%)	4,70 [2,79; 6,50]	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3688	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3651	-11,10% [-35,10%; 12,80%] p=0,3632	0,62 [0,30; 1,30] p=0,2060
Standardrisiko	23/58 (39,7%)	15,90 [8,35; NA]	29/63 (46,0%)	5,95 [4,83; 13,21]	0,77 [0,37; 1,59] p=0,4809	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4814	-6,40% [-24,00%; 11,20%] p=0,4778	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2104
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8869								
normal	55/121 (45,5%)	12,55 [6,18; 26,74]	44/112 (39,3%)	6,47 [5,55; NA]	1,29 [0,77; 2,17] p=0,3423	1,16 [0,86; 1,56] p=0,3436	6,20% [-6,50%; 18,80%] p=0,3399	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8147
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	9/23 (39,1%)	12,35 [3,06; NA]	0,62 [0,15; 2,60] p=0,5198	0,73 [0,28; 1,93] p=0,5262	-10,60% [-41,50%; 20,40%] p=0,5037	0,82 [0,25; 2,67] p=0,7384

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2374								
ECOG-PS 0	36/80 (45,0%)	12,55 [6,14; NA]	23/66 (34,8%)	NA [4,89; NA]	1,53 [0,78; 2,99] p=0,2151	1,29 [0,86; 1,94] p=0,2208	10,20% [-5,70%; 26,00%] p=0,2092	1,21 [0,71; 2,05] p=0,4785
ECOG-PS >=1	23/55 (41,8%)	14,26 [4,73; 21,88]	30/69 (43,5%)	5,95 [4,86; 11,34]	0,93 [0,46; 1,91] p=0,8533	0,96 [0,64; 1,45] p=0,8530	-1,70% [-19,20%; 15,90%] p=0,8526	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2102
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8945								
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	12,55 [4,73; NA]	15/44 (34,1%)	5,95 [4,89; NA]	1,13 [0,46; 2,79] p=0,7962	1,08 [0,60; 1,94] p=0,7948	2,80% [-18,00%; 23,50%] p=0,7952	0,89 [0,43; 1,86] p=0,7609
>60 ml/min	45/97 (46,4%)	14,26 [6,14; 26,74]	38/91 (41,8%)	6,50 [4,86; NA]	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5237	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5238	4,60% [-9,50%; 18,80%] p=0,5220	0,96 [0,62; 1,48] p=0,8392
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2084								
<65 kg	18/42 (42,9%)	12,55 [6,18; 21,88]	14/28 (50,0%)	5,62 [4,73; 12,35]	0,75 [0,29; 1,96] p=0,5596	0,86 [0,52; 1,43] p=0,5528	-7,10% [-31,00%; 16,70%] p=0,5566	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1426
65 bis <85 kg	26/60 (43,3%)	15,90 [4,73; NA]	32/78 (41,0%)	6,50 [4,70; NA]	1,10 [0,56; 2,17] p=0,7862	1,06 [0,71; 1,56] p=0,7850	2,30% [-14,30%; 18,90%] p=0,7856	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5695
>=85 kg	15/33 (45,5%)	14,32 [3,09; NA]	7/29 (24,1%)	NA [5,82; NA]	2,62 [0,88; 7,81] p=0,0825	1,88 [0,89; 3,97] p=0,0962	21,30% [-1,70%; 44,40%] p=0,0699	1,84 [0,75; 4,52] p=0,1863

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9959								
ja	44/104 (42,3%)	12,55 [4,76; 26,74]	40/104 (38,5%)	6,08 [4,73; NA]	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5728	1,10 [0,79; 1,53] p=0,5723	3,80% [-9,50%; 17,20%] p=0,5716	0,98 [0,63; 1,50] p=0,9104
nein	15/31 (48,4%)	14,32 [6,14; NA]	13/31 (41,9%)	11,34 [5,62; NA]	1,30 [0,48; 3,54] p=0,6127	1,15 [0,67; 2,00] p=0,6108	6,50% [-18,30%; 31,20%] p=0,6090	0,90 [0,43; 1,91] p=0,7909
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/135 (29,6%)	NA [NA; NA]	29/135 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1437	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1436	7,70% [-2,50%; 17,90%] p=0,1387	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3081
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1503								
<65 Jahre	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,93; 8,47] p=0,0625	2,35 [0,91; 6,04] p=0,0763	14,40% [0,00%; 28,70%] p=0,0500	2,57 [0,91; 7,29] p=0,0750
>=65 Jahre	26/79 (32,9%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	NA [14,98; NA]	1,31 [0,67; 2,54] p=0,4284	1,21 [0,76; 1,92] p=0,4275	5,60% [-8,30%; 19,60%] p=0,4274	1,08 [0,61; 1,89] p=0,7934
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4456								
männlich	20/70 (28,6%)	NA [NA; NA]	12/72 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,89; 4,49] p=0,0907	1,71 [0,91; 3,24] p=0,0965	11,90% [-1,70%; 25,50%] p=0,0872	1,63 [0,79; 3,37] p=0,1888

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	20/65 (30,8%)	NA [NA; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,56; 2,59] p=0,6381	1,14 [0,66; 1,97] p=0,6374	3,80% [-11,90%; 19,50%] p=0,6362	1,12 [0,58; 2,16] p=0,7314
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7327								
weiß	31/119 (26,1%)	NA [NA; NA]	23/120 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,81; 2,74] p=0,2042	1,36 [0,84; 2,19] p=0,2065	6,90% [-3,70%; 17,50%] p=0,2019	1,34 [0,78; 2,32] p=0,2940
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	4,21 [1,02; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,99; NA]	1,93 [0,46; 8,05] p=0,3734	1,41 [0,66; 2,99] p=0,3765	16,30% [-18,50%; 51,00%] p=0,3590	1,06 [0,36; 3,06] p=0,9178
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8933								
I	19/59 (32,2%)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,72; 3,75] p=0,2370	1,44 [0,78; 2,63] p=0,2406	9,80% [-6,30%; 25,80%] p=0,2316	1,41 [0,69; 2,88] p=0,3498
II	14/45 (31,1%)	NA [4,63; NA]	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,59; 3,73] p=0,4087	1,33 [0,68; 2,61] p=0,4090	7,70% [-10,40%; 25,90%] p=0,4053	1,14 [0,51; 2,55] p=0,7575
III	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,41; 5,23] p=0,5645	1,35 [0,48; 3,80] p=0,5641	5,90% [-13,90%; 25,80%] p=0,5595	1,52 [0,48; 4,84] p=0,4810
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8797								
I	7/24 (29,2%)	NA [2,79; NA]	5/20 (25,0%)	NA [3,75; NA]	1,24 [0,32; 4,72] p=0,7600	1,17 [0,44; 3,12] p=0,7584	4,20% [-22,10%; 30,50%] p=0,7560	1,13 [0,36; 3,58] p=0,8360

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	20/65 (30,8%)	NA [NA; NA]	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,73; 3,22] p=0,2618	1,37 [0,79; 2,36] p=0,2614	8,30% [-6,20%; 22,70%] p=0,2630	1,21 [0,63; 2,31] p=0,5723
III	3/18 (16,7%)	NA [1,28; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,60 [0,10; 3,63] p=0,5826	0,67 [0,16; 2,77] p=0,5768	-8,30% [-38,30%; 21,60%] p=0,5854	0,81 [0,16; 4,01] p=0,7941
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,7531								
2-3	30/114 (26,3%)	NA [NA; NA]	23/113 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,75; 2,60] p=0,2895	1,29 [0,80; 2,08] p=0,2910	6,00% [-5,00%; 16,90%] p=0,2870	1,27 [0,73; 2,20] p=0,3996
>=4	10/21 (47,6%)	NA [1,25; NA]	6/22 (27,3%)	NA [1,05; NA]	2,42 [0,68; 8,63] p=0,1727	1,75 [0,77; 3,95] p=0,1810	20,30% [-8,00%; 48,70%] p=0,1592	1,54 [0,55; 4,37] p=0,4119
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4745								
IgG	22/69 (31,9%)	NA [NA; NA]	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,73; 3,30] p=0,2546	1,38 [0,79; 2,38] p=0,2571	8,70% [-6,10%; 23,50%] p=0,2506	1,29 [0,67; 2,48] p=0,4435
nicht-IgG	9/29 (31,0%)	NA [4,21; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,69; 9,70] p=0,1546	2,10 [0,73; 6,01] p=0,1694	16,20% [-5,30%; 37,70%] p=0,1396	2,11 [0,64; 6,98] p=0,2198
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0887								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	9,67 [1,15; 81,46] p=0,0153	7,50 [1,01; 55,88] p=0,0493	21,70% [6,10%; 37,20%] p=0,0063	7,26 [0,92; 57,61] p=0,0607

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	19/58 (32,8%)	NA [4,63; NA]	18/63 (28,6%)	NA [14,98; NA]	1,22 [0,56; 2,64] p=0,6189	1,15 [0,67; 1,96] p=0,6177	4,20% [-12,30%; 20,60%] p=0,6177	1,11 [0,58; 2,13] p=0,7526
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0959								
normal	38/121 (31,4%)	NA [NA; NA]	22/112 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,02; 3,43] p=0,0407	1,60 [1,01; 2,53] p=0,0446	11,80% [0,70%; 22,80%] p=0,0373	1,60 [0,94; 2,72] p=0,0844
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [4,63; NA]	7/23 (30,4%)	NA [0,99; NA]	0,38 [0,07; 2,17] p=0,2734	0,47 [0,11; 1,95] p=0,2979	-16,10% [-42,40%; 10,10%] p=0,2281	0,40 [0,08; 1,98] p=0,2598
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9530								
ECOG-PS 0	25/80 (31,3%)	NA [NA; NA]	15/66 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,73; 3,25] p=0,2521	1,38 [0,79; 2,38] p=0,2572	8,50% [-5,80%; 22,90%] p=0,2438	1,36 [0,71; 2,60] p=0,3532
ECOG-PS >=1	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,64; 3,39] p=0,3634	1,34 [0,71; 2,54] p=0,3623	7,00% [-8,10%; 22,10%] p=0,3653	1,32 [0,62; 2,78] p=0,4711
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7288								
=<60 ml/min	13/38 (34,2%)	NA [2,79; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,67; 4,68] p=0,2513	1,50 [0,75; 3,03] p=0,2528	11,50% [-8,00%; 31,00%] p=0,2488	1,57 [0,68; 3,63] p=0,2948
>60 ml/min	27/97 (27,8%)	NA [NA; NA]	19/91 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,75; 2,86] p=0,2688	1,33 [0,80; 2,23] p=0,2715	7,00% [-5,30%; 19,20%] p=0,2645	1,26 [0,70; 2,29] p=0,4431

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4909								
<65 kg	11/42 (26,2%)	NA [NA; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,42; 4,05] p=0,6513	1,22 [0,51; 2,92] p=0,6520	4,80% [-15,40%; 25,00%] p=0,6440	1,21 [0,44; 3,29] p=0,7131
65 bis <85 kg	21/60 (35,0%)	NA [4,21; NA]	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,97; 4,48] p=0,0577	1,71 [0,98; 2,98] p=0,0599	14,50% [-0,50%; 29,50%] p=0,0589	1,75 [0,90; 3,40] p=0,0977
>=85 kg	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,31; 3,22] p=0,9924	1,00 [0,41; 2,43] p=0,9924	0,10% [-21,30%; 21,50%] p=0,9924	0,86 [0,30; 2,46] p=0,7803
Diarrhö Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3558								
ja	26/104 (25,0%)	NA [NA; NA]	21/104 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,69; 2,53] p=0,4083	1,24 [0,75; 2,06] p=0,4088	4,80% [-6,50%; 16,20%] p=0,4063	1,16 [0,64; 2,07] p=0,6285
nein	14/31 (45,2%)	NA [1,12; NA]	8/31 (25,8%)	NA [14,98; NA]	2,37 [0,81; 6,91] p=0,1142	1,75 [0,86; 3,57] p=0,1234	19,40% [-4,00%; 42,70%] p=0,1039	1,86 [0,76; 4,54] p=0,1720
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/135 (43,7%)	14,26 [6,50; 26,74]	53/135 (39,3%)	6,50 [5,58; NA]	1,21 [0,74; 1,98] p=0,4367	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4387	4,60% [-7,10%; 16,30%] p=0,4372	0,96 [0,65; 1,40] p=0,8222

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6690								
<65 Jahre	26/56 (46,4%)	5,85 [3,75; 15,90]	21/47 (44,7%)	5,55 [3,75; 13,21]	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8599	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8594	1,70% [-17,60%; 21,10%] p=0,8592	1,05 [0,59; 1,88] p=0,8676
>=65 Jahre	33/79 (41,8%)	21,88 [8,18; NA]	32/88 (36,4%)	12,35 [5,62; NA]	1,25 [0,67; 2,34] p=0,4755	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4741	5,40% [-9,40%; 20,20%] p=0,4741	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5762
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6280								
männlich	30/70 (42,9%)	14,32 [4,73; NA]	26/72 (36,1%)	7,42 [5,58; NA]	1,33 [0,68; 2,61] p=0,4125	1,19 [0,79; 1,79] p=0,4122	6,70% [-9,30%; 22,80%] p=0,4099	1,05 [0,62; 1,79] p=0,8504
weiblich	29/65 (44,6%)	12,55 [6,18; NA]	27/63 (42,9%)	5,95 [4,73; 12,95]	1,07 [0,53; 2,16] p=0,8417	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8412	1,80% [-15,40%; 18,90%] p=0,8411	0,83 [0,49; 1,42] p=0,5005
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9555								
weiß	53/119 (44,5%)	12,55 [6,14; 21,88]	49/120 (40,8%)	6,24 [5,09; NA]	1,16 [0,70; 1,94] p=0,5635	1,09 [0,81; 1,46] p=0,5630	3,70% [-8,80%; 16,20%] p=0,5624	0,97 [0,65; 1,43] p=0,8631
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [3,29; NA]	4/15 (26,7%)	12,95 [2,83; NA]	1,65 [0,36; 7,60] p=0,5259	1,41 [0,49; 4,02] p=0,5249	10,80% [-21,80%; 43,40%] p=0,5150	0,84 [0,23; 3,08] p=0,7889

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4814								
I	27/59 (45,8%)	14,26 [5,85; NA]	28/58 (48,3%)	6,24 [4,86; NA]	0,90 [0,44; 1,87] p=0,7863	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7854	-2,50% [-20,60%; 15,60%] p=0,7853	0,84 [0,49; 1,43] p=0,5265
II	20/45 (44,4%)	15,90 [5,55; 26,74]	17/47 (36,2%)	6,50 [3,88; NA]	1,41 [0,61; 3,26] p=0,4210	1,23 [0,74; 2,03] p=0,4202	8,30% [-11,70%; 28,30%] p=0,4171	0,95 [0,49; 1,82] p=0,8736
III	12/31 (38,7%)	7,00 [3,78; 21,88]	8/30 (26,7%)	12,35 [4,83; NA]	1,74 [0,59; 5,14] p=0,3205	1,45 [0,69; 3,04] p=0,3239	12,00% [-11,30%; 35,40%] p=0,3117	1,51 [0,61; 3,78] p=0,3742
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2946								
I	7/24 (29,2%)	NA [12,55; NA]	11/20 (55,0%)	5,82 [2,86; NA]	0,34 [0,10; 1,17] p=0,0862	0,53 [0,25; 1,11] p=0,0924	-25,80% [-54,20%; 2,60%] p=0,0745	0,47 [0,18; 1,22] p=0,1188
II	33/65 (50,8%)	8,35 [4,01; 26,74]	31/80 (38,8%)	6,08 [4,86; NA]	1,63 [0,84; 3,16] p=0,1486	1,31 [0,91; 1,89] p=0,1468	12,00% [-4,20%; 28,20%] p=0,1453	1,07 [0,65; 1,75] p=0,7915
III	4/18 (22,2%)	7,00 [1,94; 7,00]	3/12 (25,0%)	NA [2,00; NA]	0,86 [0,15; 4,76] p=0,8624	0,89 [0,24; 3,28] p=0,8598	-2,80% [-33,90%; 28,40%] p=0,8612	1,13 [0,25; 5,06] p=0,8755
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2133								
2-3	49/114 (43,0%)	12,55 [6,18; NA]	43/113 (38,1%)	7,42 [5,62; NA]	1,23 [0,72; 2,09] p=0,4504	1,13 [0,82; 1,55] p=0,4504	4,90% [-7,80%; 17,70%] p=0,4488	1,03 [0,69; 1,56] p=0,8695

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	10/21 (47,6%)	15,28 [3,75; 21,88]	10/22 (45,5%)	3,81 [2,86; NA]	1,09 [0,33; 3,62] p=0,8882	1,05 [0,55; 1,99] p=0,8869	2,20% [-27,70%; 32,00%] p=0,8869	0,56 [0,22; 1,43] p=0,2248
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3064								
IgG	34/69 (49,3%)	14,26 [4,76; 21,88]	28/69 (40,6%)	6,50 [4,89; NA]	1,42 [0,72; 2,79] p=0,3063	1,21 [0,84; 1,76] p=0,3071	8,70% [-7,80%; 25,20%] p=0,3026	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8703
nicht-IgG	12/29 (41,4%)	12,55 [3,91; NA]	12/27 (44,4%)	11,34 [2,96; 12,95]	0,88 [0,31; 2,54] p=0,8185	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8168	-3,10% [-29,00%; 22,90%] p=0,8168	0,65 [0,28; 1,49] p=0,3048
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7275								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	7,00 [3,78; NA]	15/30 (50,0%)	4,70 [2,79; 6,50]	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3688	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3651	-11,10% [-35,10%; 12,80%] p=0,3632	0,62 [0,30; 1,30] p=0,2060
Standardrisiko	23/58 (39,7%)	15,90 [8,35; NA]	29/63 (46,0%)	5,95 [4,83; 13,21]	0,77 [0,37; 1,59] p=0,4809	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4814	-6,40% [-24,00%; 11,20%] p=0,4778	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2104
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8869								
normal	55/121 (45,5%)	12,55 [6,18; 26,74]	44/112 (39,3%)	6,47 [5,55; NA]	1,29 [0,77; 2,17] p=0,3423	1,16 [0,86; 1,56] p=0,3436	6,20% [-6,50%; 18,80%] p=0,3399	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8147
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	9/23 (39,1%)	12,35 [3,06; NA]	0,62 [0,15; 2,60] p=0,5198	0,73 [0,28; 1,93] p=0,5262	-10,60% [-41,50%; 20,40%] p=0,5037	0,82 [0,25; 2,67] p=0,7384

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2374								
ECOG-PS 0	36/80 (45,0%)	12,55 [6,14; NA]	23/66 (34,8%)	NA [4,89; NA]	1,53 [0,78; 2,99] p=0,2151	1,29 [0,86; 1,94] p=0,2208	10,20% [-5,70%; 26,00%] p=0,2092	1,21 [0,71; 2,05] p=0,4785
ECOG-PS >=1	23/55 (41,8%)	14,26 [4,73; 21,88]	30/69 (43,5%)	5,95 [4,86; 11,34]	0,93 [0,46; 1,91] p=0,8533	0,96 [0,64; 1,45] p=0,8530	-1,70% [-19,20%; 15,90%] p=0,8526	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2102
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8945								
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	12,55 [4,73; NA]	15/44 (34,1%)	5,95 [4,89; NA]	1,13 [0,46; 2,79] p=0,7962	1,08 [0,60; 1,94] p=0,7948	2,80% [-18,00%; 23,50%] p=0,7952	0,89 [0,43; 1,86] p=0,7609
>60 ml/min	45/97 (46,4%)	14,26 [6,14; 26,74]	38/91 (41,8%)	6,50 [4,86; NA]	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5237	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5238	4,60% [-9,50%; 18,80%] p=0,5220	0,96 [0,62; 1,48] p=0,8392
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2084								
<65 kg	18/42 (42,9%)	12,55 [6,18; 21,88]	14/28 (50,0%)	5,62 [4,73; 12,35]	0,75 [0,29; 1,96] p=0,5596	0,86 [0,52; 1,43] p=0,5528	-7,10% [-31,00%; 16,70%] p=0,5566	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1426
65 bis <85 kg	26/60 (43,3%)	15,90 [4,73; NA]	32/78 (41,0%)	6,50 [4,70; NA]	1,10 [0,56; 2,17] p=0,7862	1,06 [0,71; 1,56] p=0,7850	2,30% [-14,30%; 18,90%] p=0,7856	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5695
>=85 kg	15/33 (45,5%)	14,32 [3,09; NA]	7/29 (24,1%)	NA [5,82; NA]	2,62 [0,88; 7,81] p=0,0825	1,88 [0,89; 3,97] p=0,0962	21,30% [-1,70%; 44,40%] p=0,0699	1,84 [0,75; 4,52] p=0,1863

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9959								
ja	44/104 (42,3%)	12,55 [4,76; 26,74]	40/104 (38,5%)	6,08 [4,73; NA]	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5728	1,10 [0,79; 1,53] p=0,5723	3,80% [-9,50%; 17,20%] p=0,5716	0,98 [0,63; 1,50] p=0,9104
nein	15/31 (48,4%)	14,32 [6,14; NA]	13/31 (41,9%)	11,34 [5,62; NA]	1,30 [0,48; 3,54] p=0,6127	1,15 [0,67; 2,00] p=0,6108	6,50% [-18,30%; 31,20%] p=0,6090	0,90 [0,43; 1,91] p=0,7909

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten

Anhang 4-J Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/135 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/135 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,48] p=0,2904	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2954	5,20% [-4,50%; 14,90%] p=0,2925	1,20 [0,70; 2,05] p=0,5128
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9886								
<65 Jahre	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3%)	NA [13,18; NA]	1,23 [0,49; 3,11] p=0,6577	1,18 [0,58; 2,40] p=0,6575	3,70% [-12,60%; 20,00%] p=0,6543	1,20 [0,52; 2,73] p=0,6710
>=65 Jahre	17/79 (21,5%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,66; 3,17] p=0,3533	1,35 [0,71; 2,56] p=0,3541	5,60% [-6,20%; 17,50%] p=0,3536	1,17 [0,58; 2,38] p=0,6623
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2583								
männlich	15/70 (21,4%)	NA [NA; NA]	15/72 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,46; 2,32] p=0,9310	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9308	0,60% [-12,80%; 14,00%] p=0,9308	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7465
weiblich	16/65 (24,6%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,79; 4,84] p=0,1421	1,72 [0,82; 3,61] p=0,1493	10,30% [-3,20%; 23,90%] p=0,1359	1,74 [0,77; 3,98] p=0,1855

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3825								
weiß	27/119 (22,7%)	NA [NA; NA]	20/120 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,77; 2,79] p=0,2425	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2446	6,00% [-4,00%; 16,10%] p=0,2404	1,29 [0,72; 2,31] p=0,3865
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [1,97; NA]	4/15 (26,7%)	NA [0,99; NA]	0,92 [0,18; 4,58] p=0,9170	0,94 [0,28; 3,09] p=0,9156	-1,70% [-32,50%; 29,20%] p=0,9156	0,70 [0,17; 2,84] p=0,6204
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0259								
I	15/59 (25,4%)	NA [NA; NA]	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,55; 3,10] p=0,5451	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5449	4,70% [-10,50%; 20,00%] p=0,5425	1,17 [0,55; 2,53] p=0,6828
II	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [13,18; NA]	7,28 [1,51; 35,03] p=0,0057	5,74 [1,35; 24,49] p=0,0181	20,20% [6,40%; 34,00%] p=0,0042	5,14 [1,14; 23,32] p=0,0336
III	5/31 (16,1%)	NA [8,15; NA]	10/30 (33,3%)	NA [1,84; NA]	0,39 [0,11; 1,30] p=0,1218	0,48 [0,19; 1,25] p=0,1338	-17,20% [-38,50%; 4,10%] p=0,1128	0,42 [0,14; 1,23] p=0,1118
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1171								
I	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0%)	NA [5,65; NA]	0,79 [0,19; 3,24] p=0,7455	0,83 [0,28; 2,47] p=0,7426	-4,20% [-29,10%; 20,80%] p=0,7437	0,85 [0,24; 2,94] p=0,7949
II	18/65 (27,7%)	NA [NA; NA]	9/80 (11,3%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,25; 7,29] p=0,0117	2,46 [1,19; 5,11] p=0,0156	16,40% [3,50%; 29,30%] p=0,0124	2,11 [0,95; 4,72] p=0,0679

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	1/18 (5,6%)	NA [3,02; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,18 [0,02; 1,95] p=0,1313	0,22 [0,03; 1,89] p=0,1687	-19,40% [-46,10%; 7,20%] p=0,1533	0,19 [0,02; 1,89] p=0,1575
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3510								
2-3	24/114 (21,1%)	NA [NA; NA]	21/113 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,61; 2,25] p=0,6416	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6413	2,50% [-7,90%; 12,80%] p=0,6407	1,05 [0,58; 1,90] p=0,8613
>=4	7/21 (33,3%)	NA [3,19; NA]	3/22 (13,6%)	NA [9,30; NA]	3,17 [0,69; 14,46] p=0,1309	2,44 [0,73; 8,22] p=0,1487	19,70% [-5,00%; 44,40%] p=0,1187	2,18 [0,56; 8,45] p=0,2612
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1154								
IgG	22/69 (31,9%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,00; 4,96] p=0,0490	1,83 [0,99; 3,40] p=0,0550	14,50% [0,30%; 28,70%] p=0,0451	1,75 [0,86; 3,55] p=0,1210
nicht-IgG	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,07; 2,54] p=0,3428	0,47 [0,09; 2,34] p=0,3533	-7,90% [-24,20%; 8,30%] p=0,3400	0,44 [0,08; 2,41] p=0,3416
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1600								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [7,03; NA]	2/30 (6,7%)	NA [13,18; NA]	4,67 [0,92; 23,60] p=0,0483	3,75 [0,88; 16,04] p=0,0747	18,30% [1,60%; 35,10%] p=0,0317	3,55 [0,77; 16,46] p=0,1048
Standardrisiko	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,65] p=0,8126	1,09 [0,55; 2,15] p=0,8119	1,80% [-12,90%; 16,40%] p=0,8121	1,03 [0,48; 2,24] p=0,9329

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4720								
normal	28/121 (23,1%)	NA [NA; NA]	18/112 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,81; 3,04] p=0,1765	1,44 [0,84; 2,46] p=0,1804	7,10% [-3,10%; 17,20%] p=0,1716	1,35 [0,75; 2,46] p=0,3190
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [1,97; NA]	6/23 (26,1%)	13,18 [9,30; NA]	0,77 [0,16; 3,75] p=0,7520	0,82 [0,24; 2,77] p=0,7512	-4,70% [-32,70%; 23,30%] p=0,7444	0,90 [0,21; 3,78] p=0,8830
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9788								
ECOG-PS 0	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,59; 3,33] p=0,4476	1,32 [0,64; 2,71] p=0,4496	4,80% [-7,50%; 17,20%] p=0,4403	1,29 [0,58; 2,84] p=0,5347
ECOG-PS >=1	15/55 (27,3%)	NA [8,15; NA]	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,64; 3,39] p=0,3634	1,34 [0,71; 2,54] p=0,3623	7,00% [-8,10%; 22,10%] p=0,3653	1,24 [0,59; 2,58] p=0,5699
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4279								
=<60 ml/min	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,26; 2,69] p=0,7754	0,87 [0,33; 2,28] p=0,7746	-2,40% [-18,60%; 13,90%] p=0,7730	0,81 [0,28; 2,32] p=0,6881
>60 ml/min	25/97 (25,8%)	NA [NA; NA]	16/91 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,80; 3,30] p=0,1753	1,47 [0,84; 2,56] p=0,1796	8,20% [-3,50%; 19,90%] p=0,1701	1,35 [0,72; 2,54] p=0,3545

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4584								
<65 kg	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,60; 15,63] p=0,1662	2,67 [0,61; 11,64] p=0,1921	11,90% [-3,30%; 27,10%] p=0,1256	2,89 [0,61; 13,64] p=0,1807
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,45; 2,45] p=0,9104	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9100	0,80% [-12,60%; 14,10%] p=0,9103	0,89 [0,42; 1,92] p=0,7743
>=85 kg	11/33 (33,3%)	NA [2,79; NA]	7/29 (24,1%)	NA [2,79; NA]	1,57 [0,51; 4,80] p=0,4298	1,38 [0,62; 3,09] p=0,4323	9,20% [-13,20%; 31,60%] p=0,4208	1,15 [0,44; 3,01] p=0,7842
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0972								
ja	24/104 (23,1%)	NA [NA; NA]	14/104 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,93; 3,98] p=0,0734	1,71 [0,94; 3,13] p=0,0785	9,60% [-0,80%; 20,00%] p=0,0705	1,64 [0,84; 3,18] p=0,1437
nein	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	10/31 (32,3%)	NA [9,30; NA]	0,61 [0,20; 1,90] p=0,3969	0,70 [0,31; 1,60] p=0,3983	-9,70% [-31,80%; 12,40%] p=0,3903	0,60 [0,23; 1,59] p=0,3064
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten>= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/135 (33,3%)	NA [17,71; NA]	55/135 (40,7%)	7,95 [4,70; NA]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2252	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2292	-7,20% [-18,90%; 4,50%] p=0,2254	0,61 [0,41; 0,91] p=0,0166

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8715								
<65 Jahre	18/56 (32,1%)	NA [6,01; NA]	19/47 (40,4%)	5,58 [3,48; NA]	0,70 [0,31; 1,57] p=0,3852	0,80 [0,47; 1,33] p=0,3829	-8,30% [-26,90%; 10,30%] p=0,3831	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2140
>=65 Jahre	27/79 (34,2%)	NA [11,53; NA]	36/88 (40,9%)	9,72 [3,71; NA]	0,75 [0,40; 1,41] p=0,3716	0,83 [0,56; 1,24] p=0,3734	-6,70% [-21,40%; 7,90%] p=0,3681	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0422
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2955								
männlich	24/70 (34,3%)	19,68 [11,53; NA]	34/72 (47,2%)	5,58 [2,92; 10,19]	0,58 [0,30; 1,15] p=0,1182	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1222	-12,90% [-29,00%; 3,10%] p=0,1135	0,50 [0,29; 0,85] p=0,0102
weiblich	21/65 (32,3%)	NA [9,04; NA]	21/63 (33,3%)	NA [4,83; NA]	0,95 [0,46; 2,00] p=0,9021	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9017	-1,00% [-17,30%; 15,20%] p=0,9017	0,80 [0,43; 1,47] p=0,4671
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5764								
weiß	42/119 (35,3%)	19,68 [11,53; NA]	53/120 (44,2%)	6,50 [3,71; NA]	0,69 [0,41; 1,16] p=0,1620	0,80 [0,58; 1,10] p=0,1638	-8,90% [-21,20%; 3,50%] p=0,1593	0,60 [0,40; 0,91] p=0,0148
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [9,27; NA]	2/15 (13,3%)	NA [3,71; NA]	1,50 [0,21; 10,52] p=0,6869	1,41 [0,27; 7,28] p=0,6845	5,40% [-20,30%; 31,10%] p=0,6798	0,95 [0,15; 6,01] p=0,9539

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0867								
I	18/59 (30,5%)	NA [17,71; NA]	21/58 (36,2%)	NA [4,70; NA]	0,77 [0,36; 1,67] p=0,5151	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5144	-5,70% [-22,80%; 11,40%] p=0,5127	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2045
II	13/45 (28,9%)	NA [19,68; NA]	23/47 (48,9%)	6,50 [2,86; 10,19]	0,42 [0,18; 1,00] p=0,0501	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0574	-20,00% [-39,50%; -0,60%] p=0,0437	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0037
III	14/31 (45,2%)	4,63 [2,00; NA]	11/30 (36,7%)	NA [1,94; NA]	1,42 [0,51; 3,97] p=0,5036	1,23 [0,67; 2,27] p=0,5029	8,50% [-16,10%; 33,10%] p=0,4982	1,19 [0,53; 2,64] p=0,6731
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2926								
I	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0%)	NA [4,70; NA]	0,62 [0,17; 2,28] p=0,4742	0,71 [0,29; 1,78] p=0,4710	-10,00% [-37,10%; 17,10%] p=0,4703	0,69 [0,23; 2,05] p=0,5019
II	17/65 (26,2%)	NA [19,68; NA]	33/80 (41,3%)	7,16 [3,48; NA]	0,50 [0,25; 1,03] p=0,0580	0,63 [0,39; 1,03] p=0,0656	-15,10% [-30,30%; 0,10%] p=0,0513	0,42 [0,23; 0,77] p=0,0045
III	7/18 (38,9%)	3,19 [1,05; NA]	4/12 (33,3%)	3,15 [1,74; NA]	1,27 [0,28; 5,87] p=0,7610	1,17 [0,43; 3,13] p=0,7597	5,60% [-29,40%; 40,50%] p=0,7551	1,31 [0,38; 4,55] p=0,6670
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,5013								
2-3	36/114 (31,6%)	NA [19,68; NA]	47/113 (41,6%)	7,95 [3,98; NA]	0,65 [0,38; 1,12] p=0,1181	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1203	-10,00% [-22,50%; 2,50%] p=0,1154	0,57 [0,37; 0,89] p=0,0127

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	17,71 [5,03; NA]	8/22 (36,4%)	NA [2,00; NA]	1,31 [0,39; 4,47] p=0,6670	1,18 [0,56; 2,47] p=0,6640	6,50% [-22,70%; 35,70%] p=0,6628	0,83 [0,32; 2,18] p=0,7032
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2275								
IgG	22/69 (31,9%)	NA [9,04; NA]	32/69 (46,4%)	5,75 [3,71; NA]	0,54 [0,27; 1,08] p=0,0822	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0863	-14,50% [-30,60%; 1,60%] p=0,0778	0,47 [0,27; 0,81] p=0,0071
nicht-IgG	12/29 (41,4%)	17,71 [2,10; NA]	11/27 (40,7%)	7,16 [2,30; NA]	1,03 [0,35; 2,98] p=0,9616	1,02 [0,54; 1,90] p=0,9613	0,60% [-25,10%; 26,40%] p=0,9613	0,92 [0,40; 2,10] p=0,8364
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4081								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [6,54; NA]	12/30 (40,0%)	4,89 [2,00; NA]	0,50 [0,17; 1,43] p=0,1961	0,63 [0,31; 1,28] p=0,1980	-15,00% [-37,50%; 7,50%] p=0,1918	0,42 [0,18; 1,01] p=0,0522
Standardrisiko	18/58 (31,0%)	NA [19,68; NA]	24/63 (38,1%)	15,01 [3,98; NA]	0,73 [0,34; 1,55] p=0,4170	0,81 [0,50; 1,34] p=0,4182	-7,10% [-24,00%; 9,80%] p=0,4128	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2072
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5613								
normal	42/121 (34,7%)	NA [17,71; NA]	45/112 (40,2%)	7,95 [4,70; NA]	0,79 [0,47; 1,35] p=0,3897	0,86 [0,62; 1,21] p=0,3890	-5,50% [-17,90%; 7,00%] p=0,3884	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0373
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	10/23 (43,5%)	4,83 [1,74; NA]	0,35 [0,08; 1,62] p=0,1789	0,49 [0,16; 1,49] p=0,2099	-22,00% [-51,60%; 7,50%] p=0,1434	0,40 [0,11; 1,47] p=0,1681

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3217								
ECOG-PS 0	22/80 (27,5%)	NA [19,68; NA]	26/66 (39,4%)	10,19 [4,89; NA]	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1292	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1297	-11,90% [-27,20%; 3,40%] p=0,1281	0,51 [0,29; 0,91] p=0,0220
ECOG-PS >=1	23/55 (41,8%)	9,27 [3,78; NA]	29/69 (42,0%)	5,58 [2,96; NA]	0,99 [0,48; 2,03] p=0,9812	0,99 [0,66; 1,51] p=0,9811	-0,20% [-17,70%; 17,30%] p=0,9811	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3496
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3009								
=<60 ml/min	12/38 (31,6%)	NA [4,63; NA]	14/44 (31,8%)	NA [2,99; NA]	0,99 [0,39; 2,51] p=0,9816	0,99 [0,53; 1,88] p=0,9815	-0,20% [-20,40%; 20,00%] p=0,9815	0,90 [0,41; 1,95] p=0,7852
>60 ml/min	33/97 (34,0%)	NA [11,53; NA]	41/91 (45,1%)	6,50 [3,71; NA]	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1227	0,76 [0,53; 1,08] p=0,1242	-11,00% [-24,90%; 2,90%] p=0,1199	0,54 [0,34; 0,85] p=0,0082
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3524								
<65 kg	10/42 (23,8%)	NA [9,04; NA]	12/28 (42,9%)	7,16 [0,99; NA]	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0950	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0948	-19,00% [-41,50%; 3,40%] p=0,0956	0,38 [0,16; 0,88] p=0,0236
65 bis <85 kg	23/60 (38,3%)	NA [6,54; NA]	33/78 (42,3%)	7,95 [3,71; NA]	0,85 [0,43; 1,69] p=0,6386	0,91 [0,60; 1,37] p=0,6393	-4,00% [-20,50%; 12,50%] p=0,6364	0,73 [0,43; 1,25] p=0,2551
>=85 kg	12/33 (36,4%)	11,53 [7,13; NA]	10/29 (34,5%)	9,72 [3,48; NA]	1,09 [0,38; 3,08] p=0,8782	1,05 [0,54; 2,07] p=0,8774	1,90% [-22,00%; 25,70%] p=0,8771	0,72 [0,31; 1,69] p=0,4520

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2434								
ja	30/104 (28,8%)	NA [17,71; NA]	42/104 (40,4%)	7,16 [3,71; NA]	0,60 [0,34; 1,07] p=0,0810	0,71 [0,49; 1,05] p=0,0840	-11,50% [-24,40%; 1,30%] p=0,0781	0,52 [0,33; 0,84] p=0,0074
nein	15/31 (48,4%)	NA [3,19; NA]	13/31 (41,9%)	NA [1,94; NA]	1,30 [0,48; 3,54] p=0,6127	1,15 [0,67; 2,00] p=0,6108	6,50% [-18,30%; 31,20%] p=0,6090	0,91 [0,43; 1,92] p=0,7995
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/135 (23,0%)	NA [NA; NA]	24/135 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,48] p=0,2904	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2954	5,20% [-4,50%; 14,90%] p=0,2925	1,20 [0,70; 2,05] p=0,5128
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9886								
<65 Jahre	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3%)	NA [13,18; NA]	1,23 [0,49; 3,11] p=0,6577	1,18 [0,58; 2,40] p=0,6575	3,70% [-12,60%; 20,00%] p=0,6543	1,20 [0,52; 2,73] p=0,6710
>=65 Jahre	17/79 (21,5%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,66; 3,17] p=0,3533	1,35 [0,71; 2,56] p=0,3541	5,60% [-6,20%; 17,50%] p=0,3536	1,17 [0,58; 2,38] p=0,6623
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2583								
männlich	15/70 (21,4%)	NA [NA; NA]	15/72 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,46; 2,32] p=0,9310	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9308	0,60% [-12,80%; 14,00%] p=0,9308	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7465

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	16/65 (24,6%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,79; 4,84] p=0,1421	1,72 [0,82; 3,61] p=0,1493	10,30% [-3,20%; 23,90%] p=0,1359	1,74 [0,77; 3,98] p=0,1855
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3825								
weiß	27/119 (22,7%)	NA [NA; NA]	20/120 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,77; 2,79] p=0,2425	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2446	6,00% [-4,00%; 16,10%] p=0,2404	1,29 [0,72; 2,31] p=0,3865
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [1,97; NA]	4/15 (26,7%)	NA [0,99; NA]	0,92 [0,18; 4,58] p=0,9170	0,94 [0,28; 3,09] p=0,9156	-1,70% [-32,50%; 29,20%] p=0,9156	0,70 [0,17; 2,84] p=0,6204
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0259								
I	15/59 (25,4%)	NA [NA; NA]	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,55; 3,10] p=0,5451	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5449	4,70% [-10,50%; 20,00%] p=0,5425	1,17 [0,55; 2,53] p=0,6828
II	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [13,18; NA]	7,28 [1,51; 35,03] p=0,0057	5,74 [1,35; 24,49] p=0,0181	20,20% [6,40%; 34,00%] p=0,0042	5,14 [1,14; 23,32] p=0,0336
III	5/31 (16,1%)	NA [8,15; NA]	10/30 (33,3%)	NA [1,84; NA]	0,39 [0,11; 1,30] p=0,1218	0,48 [0,19; 1,25] p=0,1338	-17,20% [-38,50%; 4,10%] p=0,1128	0,42 [0,14; 1,23] p=0,1118
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1171								
I	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0%)	NA [5,65; NA]	0,79 [0,19; 3,24] p=0,7455	0,83 [0,28; 2,47] p=0,7426	-4,20% [-29,10%; 20,80%] p=0,7437	0,85 [0,24; 2,94] p=0,7949

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	18/65 (27,7%)	NA [NA; NA]	9/80 (11,3%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,25; 7,29] p=0,0117	2,46 [1,19; 5,11] p=0,0156	16,40% [3,50%; 29,30%] p=0,0124	2,11 [0,95; 4,72] p=0,0679
III	1/18 (5,6%)	NA [3,02; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,18 [0,02; 1,95] p=0,1313	0,22 [0,03; 1,89] p=0,1687	-19,40% [-46,10%; 7,20%] p=0,1533	0,19 [0,02; 1,89] p=0,1575
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3510								
2-3	24/114 (21,1%)	NA [NA; NA]	21/113 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,61; 2,25] p=0,6416	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6413	2,50% [-7,90%; 12,80%] p=0,6407	1,05 [0,58; 1,90] p=0,8613
>=4	7/21 (33,3%)	NA [3,19; NA]	3/22 (13,6%)	NA [9,30; NA]	3,17 [0,69; 14,46] p=0,1309	2,44 [0,73; 8,22] p=0,1487	19,70% [-5,00%; 44,40%] p=0,1187	2,18 [0,56; 8,45] p=0,2612
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1154								
IgG	22/69 (31,9%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,00; 4,96] p=0,0490	1,83 [0,99; 3,40] p=0,0550	14,50% [0,30%; 28,70%] p=0,0451	1,75 [0,86; 3,55] p=0,1210
nicht-IgG	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,07; 2,54] p=0,3428	0,47 [0,09; 2,34] p=0,3533	-7,90% [-24,20%; 8,30%] p=0,3400	0,44 [0,08; 2,41] p=0,3416
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1600								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [7,03; NA]	2/30 (6,7%)	NA [13,18; NA]	4,67 [0,92; 23,60] p=0,0483	3,75 [0,88; 16,04] p=0,0747	18,30% [1,60%; 35,10%] p=0,0317	3,55 [0,77; 16,46] p=0,1048

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,65] p=0,8126	1,09 [0,55; 2,15] p=0,8119	1,80% [-12,90%; 16,40%] p=0,8121	1,03 [0,48; 2,24] p=0,9329
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4720								
normal	28/121 (23,1%)	NA [NA; NA]	18/112 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,81; 3,04] p=0,1765	1,44 [0,84; 2,46] p=0,1804	7,10% [-3,10%; 17,20%] p=0,1716	1,35 [0,75; 2,46] p=0,3190
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [1,97; NA]	6/23 (26,1%)	13,18 [9,30; NA]	0,77 [0,16; 3,75] p=0,7520	0,82 [0,24; 2,77] p=0,7512	-4,70% [-32,70%; 23,30%] p=0,7444	0,90 [0,21; 3,78] p=0,8830
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9788								
ECOG-PS 0	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,59; 3,33] p=0,4476	1,32 [0,64; 2,71] p=0,4496	4,80% [-7,50%; 17,20%] p=0,4403	1,29 [0,58; 2,84] p=0,5347
ECOG-PS >=1	15/55 (27,3%)	NA [8,15; NA]	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,64; 3,39] p=0,3634	1,34 [0,71; 2,54] p=0,3623	7,00% [-8,10%; 22,10%] p=0,3653	1,24 [0,59; 2,58] p=0,5699
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4279								
=<60 ml/min	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,26; 2,69] p=0,7754	0,87 [0,33; 2,28] p=0,7746	-2,40% [-18,60%; 13,90%] p=0,7730	0,81 [0,28; 2,32] p=0,6881
>60 ml/min	25/97 (25,8%)	NA [NA; NA]	16/91 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,80; 3,30] p=0,1753	1,47 [0,84; 2,56] p=0,1796	8,20% [-3,50%; 19,90%] p=0,1701	1,35 [0,72; 2,54] p=0,3545

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4584								
<65 kg	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,60; 15,63] p=0,1662	2,67 [0,61; 11,64] p=0,1921	11,90% [-3,30%; 27,10%] p=0,1256	2,89 [0,61; 13,64] p=0,1807
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,45; 2,45] p=0,9104	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9100	0,80% [-12,60%; 14,10%] p=0,9103	0,89 [0,42; 1,92] p=0,7743
>=85 kg	11/33 (33,3%)	NA [2,79; NA]	7/29 (24,1%)	NA [2,79; NA]	1,57 [0,51; 4,80] p=0,4298	1,38 [0,62; 3,09] p=0,4323	9,20% [-13,20%; 31,60%] p=0,4208	1,15 [0,44; 3,01] p=0,7842
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0972								
ja	24/104 (23,1%)	NA [NA; NA]	14/104 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,93; 3,98] p=0,0734	1,71 [0,94; 3,13] p=0,0785	9,60% [-0,80%; 20,00%] p=0,0705	1,64 [0,84; 3,18] p=0,1437
nein	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	10/31 (32,3%)	NA [9,30; NA]	0,61 [0,20; 1,90] p=0,3969	0,70 [0,31; 1,60] p=0,3983	-9,70% [-31,80%; 12,40%] p=0,3903	0,60 [0,23; 1,59] p=0,3064
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten>= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/135 (33,3%)	NA [17,71; NA]	55/135 (40,7%)	7,95 [4,70; NA]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2252	0,82 [0,60; 1,13] p=0,2292	-7,20% [-18,90%; 4,50%] p=0,2254	0,61 [0,41; 0,91] p=0,0166

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8715								
<65 Jahre	18/56 (32,1%)	NA [6,01; NA]	19/47 (40,4%)	5,58 [3,48; NA]	0,70 [0,31; 1,57] p=0,3852	0,80 [0,47; 1,33] p=0,3829	-8,30% [-26,90%; 10,30%] p=0,3831	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2140
>=65 Jahre	27/79 (34,2%)	NA [11,53; NA]	36/88 (40,9%)	9,72 [3,71; NA]	0,75 [0,40; 1,41] p=0,3716	0,83 [0,56; 1,24] p=0,3734	-6,70% [-21,40%; 7,90%] p=0,3681	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0422
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2955								
männlich	24/70 (34,3%)	19,68 [11,53; NA]	34/72 (47,2%)	5,58 [2,92; 10,19]	0,58 [0,30; 1,15] p=0,1182	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1222	-12,90% [-29,00%; 3,10%] p=0,1135	0,50 [0,29; 0,85] p=0,0102
weiblich	21/65 (32,3%)	NA [9,04; NA]	21/63 (33,3%)	NA [4,83; NA]	0,95 [0,46; 2,00] p=0,9021	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9017	-1,00% [-17,30%; 15,20%] p=0,9017	0,80 [0,43; 1,47] p=0,4671
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5764								
weiß	42/119 (35,3%)	19,68 [11,53; NA]	53/120 (44,2%)	6,50 [3,71; NA]	0,69 [0,41; 1,16] p=0,1620	0,80 [0,58; 1,10] p=0,1638	-8,90% [-21,20%; 3,50%] p=0,1593	0,60 [0,40; 0,91] p=0,0148
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [9,27; NA]	2/15 (13,3%)	NA [3,71; NA]	1,50 [0,21; 10,52] p=0,6869	1,41 [0,27; 7,28] p=0,6845	5,40% [-20,30%; 31,10%] p=0,6798	0,95 [0,15; 6,01] p=0,9539

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0867								
I	18/59 (30,5%)	NA [17,71; NA]	21/58 (36,2%)	NA [4,70; NA]	0,77 [0,36; 1,67] p=0,5151	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5144	-5,70% [-22,80%; 11,40%] p=0,5127	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2045
II	13/45 (28,9%)	NA [19,68; NA]	23/47 (48,9%)	6,50 [2,86; 10,19]	0,42 [0,18; 1,00] p=0,0501	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0574	-20,00% [-39,50%; -0,60%] p=0,0437	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0037
III	14/31 (45,2%)	4,63 [2,00; NA]	11/30 (36,7%)	NA [1,94; NA]	1,42 [0,51; 3,97] p=0,5036	1,23 [0,67; 2,27] p=0,5029	8,50% [-16,10%; 33,10%] p=0,4982	1,19 [0,53; 2,64] p=0,6731
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2926								
1	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0%)	NA [4,70; NA]	0,62 [0,17; 2,28] p=0,4742	0,71 [0,29; 1,78] p=0,4710	-10,00% [-37,10%; 17,10%] p=0,4703	0,69 [0,23; 2,05] p=0,5019
II	17/65 (26,2%)	NA [19,68; NA]	33/80 (41,3%)	7,16 [3,48; NA]	0,50 [0,25; 1,03] p=0,0580	0,63 [0,39; 1,03] p=0,0656	-15,10% [-30,30%; 0,10%] p=0,0513	0,42 [0,23; 0,77] p=0,0045
III	7/18 (38,9%)	3,19 [1,05; NA]	4/12 (33,3%)	3,15 [1,74; NA]	1,27 [0,28; 5,87] p=0,7610	1,17 [0,43; 3,13] p=0,7597	5,60% [-29,40%; 40,50%] p=0,7551	1,31 [0,38; 4,55] p=0,6670
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,5013								
2-3	36/114 (31,6%)	NA [19,68; NA]	47/113 (41,6%)	7,95 [3,98; NA]	0,65 [0,38; 1,12] p=0,1181	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1203	-10,00% [-22,50%; 2,50%] p=0,1154	0,57 [0,37; 0,89] p=0,0127

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	17,71 [5,03; NA]	8/22 (36,4%)	NA [2,00; NA]	1,31 [0,39; 4,47] p=0,6670	1,18 [0,56; 2,47] p=0,6640	6,50% [-22,70%; 35,70%] p=0,6628	0,83 [0,32; 2,18] p=0,7032
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2275								
IgG	22/69 (31,9%)	NA [9,04; NA]	32/69 (46,4%)	5,75 [3,71; NA]	0,54 [0,27; 1,08] p=0,0822	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0863	-14,50% [-30,60%; 1,60%] p=0,0778	0,47 [0,27; 0,81] p=0,0071
nicht-IgG	12/29 (41,4%)	17,71 [2,10; NA]	11/27 (40,7%)	7,16 [2,30; NA]	1,03 [0,35; 2,98] p=0,9616	1,02 [0,54; 1,90] p=0,9613	0,60% [-25,10%; 26,40%] p=0,9613	0,92 [0,40; 2,10] p=0,8364
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4081								
Hochrisiko	9/36 (25,0%)	NA [6,54; NA]	12/30 (40,0%)	4,89 [2,00; NA]	0,50 [0,17; 1,43] p=0,1961	0,63 [0,31; 1,28] p=0,1980	-15,00% [-37,50%; 7,50%] p=0,1918	0,42 [0,18; 1,01] p=0,0522
Standardrisiko	18/58 (31,0%)	NA [19,68; NA]	24/63 (38,1%)	15,01 [3,98; NA]	0,73 [0,34; 1,55] p=0,4170	0,81 [0,50; 1,34] p=0,4182	-7,10% [-24,00%; 9,80%] p=0,4128	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2072
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5613								
normal	42/121 (34,7%)	NA [17,71; NA]	45/112 (40,2%)	7,95 [4,70; NA]	0,79 [0,47; 1,35] p=0,3897	0,86 [0,62; 1,21] p=0,3890	-5,50% [-17,90%; 7,00%] p=0,3884	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0373
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	10/23 (43,5%)	4,83 [1,74; NA]	0,35 [0,08; 1,62] p=0,1789	0,49 [0,16; 1,49] p=0,2099	-22,00% [-51,60%; 7,50%] p=0,1434	0,40 [0,11; 1,47] p=0,1681

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3217								
ECOG-PS 0	22/80 (27,5%)	NA [19,68; NA]	26/66 (39,4%)	10,19 [4,89; NA]	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1292	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1297	-11,90% [-27,20%; 3,40%] p=0,1281	0,51 [0,29; 0,91] p=0,0220
ECOG-PS >=1	23/55 (41,8%)	9,27 [3,78; NA]	29/69 (42,0%)	5,58 [2,96; NA]	0,99 [0,48; 2,03] p=0,9812	0,99 [0,66; 1,51] p=0,9811	-0,20% [-17,70%; 17,30%] p=0,9811	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3496
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3009								
=<60 ml/min	12/38 (31,6%)	NA [4,63; NA]	14/44 (31,8%)	NA [2,99; NA]	0,99 [0,39; 2,51] p=0,9816	0,99 [0,53; 1,88] p=0,9815	-0,20% [-20,40%; 20,00%] p=0,9815	0,90 [0,41; 1,95] p=0,7852
>60 ml/min	33/97 (34,0%)	NA [11,53; NA]	41/91 (45,1%)	6,50 [3,71; NA]	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1227	0,76 [0,53; 1,08] p=0,1242	-11,00% [-24,90%; 2,90%] p=0,1199	0,54 [0,34; 0,85] p=0,0082
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3524								
<65 kg	10/42 (23,8%)	NA [9,04; NA]	12/28 (42,9%)	7,16 [0,99; NA]	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0950	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0948	-19,00% [-41,50%; 3,40%] p=0,0956	0,38 [0,16; 0,88] p=0,0236
65 bis <85 kg	23/60 (38,3%)	NA [6,54; NA]	33/78 (42,3%)	7,95 [3,71; NA]	0,85 [0,43; 1,69] p=0,6386	0,91 [0,60; 1,37] p=0,6393	-4,00% [-20,50%; 12,50%] p=0,6364	0,73 [0,43; 1,25] p=0,2551
>=85 kg	12/33 (36,4%)	11,53 [7,13; NA]	10/29 (34,5%)	9,72 [3,48; NA]	1,09 [0,38; 3,08] p=0,8782	1,05 [0,54; 2,07] p=0,8774	1,90% [-22,00%; 25,70%] p=0,8771	0,72 [0,31; 1,69] p=0,4520

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2434								
ja	30/104 (28,8%)	NA [17,71; NA]	42/104 (40,4%)	7,16 [3,71; NA]	0,60 [0,34; 1,07] p=0,0810	0,71 [0,49; 1,05] p=0,0840	-11,50% [-24,40%; 1,30%] p=0,0781	0,52 [0,33; 0,84] p=0,0074
nein	15/31 (48,4%)	NA [3,19; NA]	13/31 (41,9%)	NA [1,94; NA]	1,30 [0,48; 3,54] p=0,6127	1,15 [0,67; 2,00] p=0,6108	6,50% [-18,30%; 31,20%] p=0,6090	0,91 [0,43; 1,92] p=0,7995

Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome

Anhang 4-J Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/135 (55,6%)	3,12 [2,07; 7,66]	67/135 (49,6%)	3,22 [2,10; 9,53]	1,25 [0,78; 2,02] p=0,3539	1,11 [0,89; 1,40] p=0,3552	5,70% [-6,30%; 17,60%] p=0,3530	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9180
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7314								
<65 Jahre	28/56 (50,0%)	3,88 [2,00; 16,85]	20/47 (42,6%)	3,02 [2,83; NA]	1,35 [0,62; 2,95] p=0,4527	1,18 [0,77; 1,79] p=0,4549	7,40% [-11,80%; 26,70%] p=0,4488	1,13 [0,63; 2,02] p=0,6820
>=65 Jahre	47/79 (59,5%)	2,48 [1,28; 6,57]	47/88 (53,4%)	3,22 [1,91; 8,87]	1,28 [0,69; 2,37] p=0,4301	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4280	6,10% [-8,90%; 21,10%] p=0,4274	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9318
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4992								
männlich	35/70 (50,0%)	4,86 [2,14; NA]	33/72 (45,8%)	2,92 [1,87; NA]	1,18 [0,61; 2,29] p=0,6205	1,09 [0,77; 1,54] p=0,6195	4,20% [-12,30%; 20,60%] p=0,6190	0,90 [0,56; 1,47] p=0,6794
weiblich	40/65 (61,5%)	2,23 [1,87; 6,57]	34/63 (54,0%)	4,11 [1,94; 9,53]	1,36 [0,68; 2,76] p=0,3878	1,14 [0,85; 1,54] p=0,3883	7,60% [-9,50%; 24,60%] p=0,3847	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5481

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1887								
weiß	63/119 (52,9%)	3,94 [2,17; 14,82]	60/120 (50,0%)	4,11 [2,00; 9,53]	1,13 [0,68; 1,87] p=0,6499	1,06 [0,83; 1,35] p=0,6493	2,90% [-9,70%; 15,60%] p=0,6490	0,93 [0,65; 1,34] p=0,7037
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	1,91 [0,99; 2,23]	7/15 (46,7%)	3,02 [0,95; NA]	3,43 [0,75; 15,67] p=0,1113	1,61 [0,87; 2,96] p=0,1277	28,30% [-4,60%; 61,30%] p=0,0922	1,93 [0,73; 5,05] p=0,1824
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3079								
I	31/59 (52,5%)	4,63 [2,23; NA]	33/58 (56,9%)	2,99 [1,87; 9,53]	0,84 [0,41; 1,74] p=0,6376	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6364	-4,40% [-22,40%; 13,70%] p=0,6358	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2760
II	29/45 (64,4%)	2,07 [1,05; 6,57]	21/47 (44,7%)	6,50 [1,91; NA]	2,24 [0,97; 5,19] p=0,0585	1,44 [0,98; 2,12] p=0,0623	19,80% [-0,20%; 39,70%] p=0,0521	1,35 [0,76; 2,41] p=0,3030
III	15/31 (48,4%)	2,86 [1,05; NA]	13/30 (43,3%)	11,73 [1,74; NA]	1,23 [0,45; 3,36] p=0,6945	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6929	5,10% [-19,90%; 30,00%] p=0,6917	1,20 [0,56; 2,56] p=0,6339
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5415								
I	13/24 (54,2%)	4,63 [2,14; NA]	11/20 (55,0%)	2,99 [1,02; NA]	0,97 [0,29; 3,19] p=0,9564	0,98 [0,57; 1,69] p=0,9559	-0,80% [-30,40%; 28,70%] p=0,9559	0,86 [0,38; 1,94] p=0,7157
II	41/65 (63,1%)	2,23 [1,87; 6,57]	36/80 (45,0%)	6,50 [2,60; 24,41]	2,09 [1,07; 4,08] p=0,0306	1,40 [1,03; 1,90] p=0,0302	18,10% [2,10%; 34,10%] p=0,0269	1,31 [0,83; 2,07] p=0,2416

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	6/18 (33,3%)	7,66 [1,28; 7,66]	5/12 (41,7%)	NA [0,99; NA]	0,70 [0,15; 3,17] p=0,6482	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6401	-8,30% [-43,70%; 27,10%] p=0,6444	0,67 [0,19; 2,32] p=0,5252
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,6084								
2-3	60/114 (52,6%)	3,88 [2,27; 14,82]	56/113 (49,6%)	3,22 [2,10; 11,73]	1,13 [0,67; 1,90] p=0,6439	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6434	3,10% [-9,90%; 16,10%] p=0,6430	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8788
>=4	15/21 (71,4%)	1,91 [1,05; 4,86]	11/22 (50,0%)	8,87 [0,99; NA]	2,50 [0,71; 8,84] p=0,1557	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1602	21,40% [-7,00%; 49,90%] p=0,1400	1,18 [0,53; 2,63] p=0,6925
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9329								
IgG	38/69 (55,1%)	4,63 [2,14; 16,85]	35/69 (50,7%)	3,22 [1,94; 24,41]	1,19 [0,61; 2,33] p=0,6102	1,09 [0,79; 1,49] p=0,6094	4,30% [-12,30%; 21,00%] p=0,6086	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7231
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	2,10 [1,02; NA]	15/27 (55,6%)	2,79 [0,99; NA]	1,13 [0,39; 3,27] p=0,8185	1,05 [0,67; 1,66] p=0,8172	3,10% [-22,90%; 29,00%] p=0,8168	0,97 [0,47; 2,00] p=0,9362
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9205								
Hochrisiko	19/36 (52,8%)	2,83 [1,87; 14,36]	12/30 (40,0%)	2,83 [1,22; NA]	1,68 [0,63; 4,47] p=0,3040	1,32 [0,77; 2,26] p=0,3109	12,80% [-11,20%; 36,70%] p=0,2956	1,19 [0,57; 2,47] p=0,6483
Standardrisiko	34/58 (58,6%)	3,88 [1,91; 14,82]	34/63 (54,0%)	4,11 [1,94; 24,41]	1,21 [0,59; 2,48] p=0,6078	1,09 [0,79; 1,49] p=0,6060	4,70% [-13,00%; 22,30%] p=0,6058	1,09 [0,67; 1,77] p=0,7307

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0764								
normal	70/121 (57,9%)	2,83 [1,94; 6,54]	54/112 (48,2%)	4,14 [2,83; 11,73]	1,47 [0,88; 2,47] p=0,1416	1,20 [0,94; 1,53] p=0,1447	9,60% [-3,10%; 22,40%] p=0,1391	1,15 [0,81; 1,65] p=0,4369
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	6,57 [0,99; NA]	13/23 (56,5%)	1,74 [0,99; NA]	0,43 [0,11; 1,68] p=0,2257	0,63 [0,29; 1,39] p=0,2541	-20,80% [-53,10%; 11,40%] p=0,2061	0,46 [0,16; 1,34] p=0,1533
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3464								
ECOG-PS 0	42/80 (52,5%)	4,86 [2,63; 16,85]	27/66 (40,9%)	11,73 [3,22; NA]	1,60 [0,83; 3,08] p=0,1641	1,28 [0,90; 1,83] p=0,1709	11,60% [-4,50%; 27,70%] p=0,1592	1,25 [0,77; 2,05] p=0,3621
ECOG-PS >=1	33/55 (60,0%)	2,07 [1,25; 2,86]	40/69 (58,0%)	1,87 [1,12; 3,02]	1,09 [0,53; 2,24] p=0,8203	1,03 [0,77; 1,39] p=0,8191	2,00% [-15,40%; 19,40%] p=0,8194	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6710
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2796								
=<60 ml/min	22/38 (57,9%)	3,12 [1,12; 6,57]	20/44 (45,5%)	7,88 [1,94; NA]	1,65 [0,69; 3,96] p=0,2640	1,27 [0,83; 1,94] p=0,2615	12,40% [-9,10%; 34,00%] p=0,2571	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3124
>60 ml/min	53/97 (54,6%)	3,42 [2,07; 16,85]	47/91 (51,6%)	3,22 [1,87; NA]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6821	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6818	3,00% [-11,30%; 17,30%] p=0,6812	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6244

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5658								
<65 kg	24/42 (57,1%)	2,83 [1,12; 14,36]	14/28 (50,0%)	7,88 [2,00; 11,73]	1,33 [0,51; 3,48] p=0,5596	1,14 [0,73; 1,80] p=0,5640	7,10% [-16,70%; 31,00%] p=0,5566	1,34 [0,69; 2,62] p=0,3905
65 bis <85 kg	32/60 (53,3%)	4,63 [2,00; NA]	38/78 (48,7%)	2,92 [1,87; NA]	1,20 [0,61; 2,36] p=0,5922	1,09 [0,79; 1,52] p=0,5891	4,60% [-12,20%; 21,40%] p=0,5904	0,87 [0,54; 1,40] p=0,5613
>=85 kg	19/33 (57,6%)	2,14 [1,22; NA]	15/29 (51,7%)	4,14 [1,05; NA]	1,27 [0,46; 3,46] p=0,6468	1,11 [0,70; 1,76] p=0,6462	5,90% [-18,90%; 30,70%] p=0,6438	1,08 [0,54; 2,19] p=0,8183
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9738								
ja	55/104 (52,9%)	3,71 [1,94; 7,66]	50/104 (48,1%)	4,11 [2,79; 9,53]	1,21 [0,70; 2,09] p=0,4891	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4887	4,80% [-8,80%; 18,40%] p=0,4875	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9578
nein	20/31 (64,5%)	2,83 [1,22; 16,85]	17/31 (54,8%)	2,60 [1,22; 24,41]	1,50 [0,54; 4,16] p=0,4411	1,18 [0,78; 1,78] p=0,4401	9,70% [-14,60%; 34,00%] p=0,4351	1,00 [0,52; 1,95] p=0,9889
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/135 (46,7%)	8,05 [5,58; NA]	62/135 (45,9%)	6,54 [3,88; 15,44]	1,03 [0,64; 1,68] p=0,8898	1,02 [0,79; 1,31] p=0,8893	0,80% [-11,00%; 12,70%] p=0,8893	0,86 [0,60; 1,24] p=0,4323

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4360								
<65 Jahre	22/56 (39,3%)	10,97 [4,43; NA]	22/47 (46,8%)	6,54 [2,79; NA]	0,73 [0,34; 1,61] p=0,4443	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4413	-7,50% [-26,70%; 11,60%] p=0,4416	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3434
>=65 Jahre	41/79 (51,9%)	8,05 [4,01; NA]	40/88 (45,5%)	8,35 [3,88; 15,87]	1,29 [0,70; 2,38] p=0,4069	1,14 [0,84; 1,56] p=0,4052	6,40% [-8,70%; 21,60%] p=0,4045	0,97 [0,63; 1,51] p=0,9069
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8424								
männlich	29/70 (41,4%)	NA [5,55; NA]	28/72 (38,9%)	9,49 [2,89; NA]	1,11 [0,57; 2,17] p=0,7584	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7576	2,50% [-13,60%; 18,70%] p=0,7575	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7880
weiblich	34/65 (52,3%)	7,95 [4,01; NA]	34/63 (54,0%)	4,89 [3,71; 11,14]	0,94 [0,47; 1,87] p=0,8513	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8507	-1,70% [-18,90%; 15,60%] p=0,8507	0,81 [0,50; 1,32] p=0,4026
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6094								
weiß	53/119 (44,5%)	10,68 [5,85; NA]	56/120 (46,7%)	6,54 [3,88; 15,44]	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7416	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7412	-2,10% [-14,80%; 10,50%] p=0,7410	0,84 [0,58; 1,23] p=0,3711
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	4,01 [0,99; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,99; NA]	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2288	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987	1,17 [0,41; 3,33] p=0,7705

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5231								
I	31/59 (52,5%)	7,95 [4,01; NA]	25/58 (43,1%)	11,07 [4,04; NA]	1,46 [0,70; 3,03] p=0,3089	1,22 [0,83; 1,79] p=0,3101	9,40% [-8,60%; 27,50%] p=0,3046	1,09 [0,64; 1,85] p=0,7575
II	20/45 (44,4%)	10,68 [2,89; NA]	20/47 (42,6%)	8,67 [3,15; NA]	1,08 [0,47; 2,46] p=0,8556	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8548	1,90% [-18,40%; 22,20%] p=0,8548	0,83 [0,44; 1,55] p=0,5506
III	12/31 (38,7%)	5,78 [1,94; NA]	17/30 (56,7%)	2,92 [1,91; 9,49]	0,48 [0,17; 1,34] p=0,1638	0,68 [0,40; 1,18] p=0,1684	-18,00% [-42,60%; 6,70%] p=0,1536	0,64 [0,30; 1,36] p=0,2499
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8565								
I	13/24 (54,2%)	6,54 [1,35; NA]	9/20 (45,0%)	11,07 [2,86; NA]	1,44 [0,44; 4,76] p=0,5494	1,20 [0,66; 2,21] p=0,5503	9,20% [-20,40%; 38,70%] p=0,5431	1,20 [0,51; 2,83] p=0,6806
II	32/65 (49,2%)	6,96 [4,67; NA]	36/80 (45,0%)	8,35 [3,58; 15,87]	1,19 [0,61; 2,28] p=0,6129	1,09 [0,77; 1,55] p=0,6106	4,20% [-12,10%; 20,60%] p=0,6115	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5999
III	6/18 (33,3%)	5,78 [1,91; NA]	6/12 (50,0%)	2,92 [1,02; NA]	0,50 [0,11; 2,23] p=0,3694	0,67 [0,28; 1,58] p=0,3578	-16,70% [-52,40%; 19,00%] p=0,3602	0,85 [0,27; 2,69] p=0,7821
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3802								
2-3	52/114 (45,6%)	8,05 [4,01; NA]	51/113 (45,1%)	8,35 [4,04; 15,87]	1,02 [0,60; 1,72] p=0,9421	1,01 [0,76; 1,34] p=0,9419	0,50% [-12,50%; 13,40%] p=0,9419	0,95 [0,65; 1,41] p=0,8090

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	11/21 (52,4%)	12,71 [5,78; NA]	11/22 (50,0%)	3,88 [1,94; NA]	1,10 [0,33; 3,64] p=0,8774	1,05 [0,58; 1,88] p=0,8759	2,40% [-27,50%; 32,30%] p=0,8759	0,55 [0,23; 1,28] p=0,1637
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8390								
IgG	37/69 (53,6%)	6,47 [3,06; NA]	30/69 (43,5%)	11,14 [3,81; NA]	1,50 [0,77; 2,94] p=0,2349	1,23 [0,87; 1,75] p=0,2364	10,10% [-6,40%; 26,70%] p=0,2307	1,14 [0,70; 1,85] p=0,6049
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	4,01 [1,35; NA]	11/27 (40,7%)	9,49 [2,33; NA]	1,56 [0,54; 4,49] p=0,4144	1,27 [0,71; 2,26] p=0,4158	11,00% [-15,00%; 36,90%] p=0,4071	1,31 [0,60; 2,87] p=0,5018
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,6489								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	5,85 [2,89; NA]	13/30 (43,3%)	8,67 [2,89; NA]	1,17 [0,44; 3,10] p=0,7539	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7531	3,90% [-20,20%; 28,00%] p=0,7517	1,10 [0,53; 2,27] p=0,8053
Standardrisiko	29/58 (50,0%)	8,05 [3,06; NA]	32/63 (50,8%)	4,80 [2,96; NA]	0,97 [0,47; 1,98] p=0,9308	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9305	-0,80% [-18,60%; 17,00%] p=0,9305	0,87 [0,52; 1,44] p=0,5833
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4352								
normal	60/121 (49,6%)	7,95 [4,67; NA]	53/112 (47,3%)	4,89 [3,58; 15,87]	1,09 [0,66; 1,83] p=0,7301	1,05 [0,80; 1,37] p=0,7299	2,30% [-10,60%; 15,10%] p=0,7295	0,90 [0,62; 1,31] p=0,5771
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [4,43; NA]	9/23 (39,1%)	9,49 [3,06; NA]	0,42 [0,09; 1,95] p=0,2712	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2942	-17,70% [-47,00%; 11,60%] p=0,2367	0,57 [0,15; 2,11] p=0,3974

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1211								
ECOG-PS 0	35/80 (43,8%)	10,94 [5,85; NA]	35/66 (53,0%)	4,89 [3,06; 11,07]	0,69 [0,36; 1,33] p=0,2656	0,82 [0,59; 1,16] p=0,2626	-9,30% [-25,50%; 6,90%] p=0,2622	0,69 [0,43; 1,10] p=0,1190
ECOG-PS >=1	28/55 (50,9%)	6,37 [2,10; NA]	27/69 (39,1%)	11,14 [3,19; NA]	1,61 [0,79; 3,30] p=0,1914	1,30 [0,88; 1,93] p=0,1887	11,80% [-5,70%; 29,30%] p=0,1878	1,23 [0,72; 2,11] p=0,4411
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3095								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	7,95 [2,83; NA]	24/44 (54,5%)	3,81 [2,33; 4,80]	0,68 [0,28; 1,61] p=0,3786	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3821	-9,80% [-31,40%; 11,80%] p=0,3734	0,71 [0,38; 1,33] p=0,2860
>60 ml/min	46/97 (47,4%)	10,68 [5,58; NA]	38/91 (41,8%)	11,07 [4,89; NA]	1,26 [0,71; 2,24] p=0,4362	1,14 [0,82; 1,56] p=0,4368	5,70% [-8,50%; 19,90%] p=0,4340	1,01 [0,66; 1,56] p=0,9600
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8581								
<65 kg	24/42 (57,1%)	5,85 [2,79; 10,94]	16/28 (57,1%)	4,67 [1,91; 15,87]	1,00 [0,38; 2,63] p=1,0000	1,00 [0,66; 1,51] p=1,0000	0,00% [-23,70%; 23,70%] p=1,0000	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6678
65 bis <85 kg	27/60 (45,0%)	10,68 [4,43; NA]	34/78 (43,6%)	9,49 [3,71; NA]	1,06 [0,54; 2,08] p=0,8691	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8685	1,40% [-15,30%; 18,10%] p=0,8687	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7075
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [3,06; NA]	12/29 (41,4%)	8,67 [1,41; NA]	0,81 [0,29; 2,25] p=0,6882	0,88 [0,47; 1,64] p=0,6856	-5,00% [-29,30%; 19,30%] p=0,6859	0,74 [0,33; 1,68] p=0,4744

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3167								
ja	44/104 (42,3%)	9,76 [5,78; NA]	46/104 (44,2%)	4,89 [3,58; 11,14]	0,93 [0,53; 1,60] p=0,7801	0,96 [0,70; 1,31] p=0,7796	-1,90% [-15,40%; 11,50%] p=0,7795	0,79 [0,52; 1,19] p=0,2602
nein	19/31 (61,3%)	3,06 [1,94; NA]	16/31 (51,6%)	9,49 [1,94; NA]	1,48 [0,54; 4,07] p=0,4459	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4449	9,70% [-14,90%; 34,20%] p=0,4400	1,16 [0,59; 2,29] p=0,6609
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/135 (41,5%)	NA [3,81; NA]	55/135 (40,7%)	8,35 [4,11; NA]	1,05 [0,65; 1,70] p=0,8524	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8524	1,10% [-10,70%; 12,90%] p=0,8520	0,93 [0,64; 1,35] p=0,6901
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6704								
<65 Jahre	19/56 (33,9%)	NA [3,02; NA]	15/47 (31,9%)	NA [3,02; NA]	1,09 [0,48; 2,50] p=0,8294	1,06 [0,61; 1,85] p=0,8289	2,00% [-16,20%; 20,20%] p=0,8284	1,09 [0,55; 2,16] p=0,8023
>=65 Jahre	37/79 (46,8%)	12,09 [2,83; NA]	40/88 (45,5%)	7,88 [2,00; NA]	1,06 [0,57; 1,94] p=0,8586	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8581	1,40% [-13,80%; 16,50%] p=0,8581	0,87 [0,55; 1,37] p=0,5518
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3857								
männlich	22/70 (31,4%)	NA [NA; NA]	25/72 (34,7%)	NA [2,89; NA]	0,86 [0,43; 1,74] p=0,6778	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6771	-3,30% [-18,80%; 12,20%] p=0,6764	0,77 [0,43; 1,37] p=0,3710

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	34/65 (52,3%)	4,93 [2,23; NA]	30/63 (47,6%)	6,93 [2,79; NA]	1,21 [0,60; 2,41] p=0,5973	1,10 [0,78; 1,55] p=0,5966	4,70% [-12,60%; 22,00%] p=0,5954	1,04 [0,63; 1,71] p=0,8835
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3271								
weiß	45/119 (37,8%)	NA [6,57; NA]	48/120 (40,0%)	8,87 [4,11; NA]	0,91 [0,54; 1,53] p=0,7296	0,94 [0,69; 1,30] p=0,7292	-2,20% [-14,50%; 10,20%] p=0,7290	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3877
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	1,94 [1,02; 12,09]	7/15 (46,7%)	6,54 [0,95; NA]	2,51 [0,58; 10,88] p=0,2206	1,47 [0,78; 2,78] p=0,2309	22,10% [-11,90%; 56,00%] p=0,2025	1,36 [0,52; 3,60] p=0,5315
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3930								
I	24/59 (40,7%)	NA [3,55; NA]	29/58 (50,0%)	6,93 [2,10; NA]	0,69 [0,33; 1,43] p=0,3132	0,81 [0,55; 1,22] p=0,3138	-9,30% [-27,30%; 8,60%] p=0,3091	0,70 [0,41; 1,21] p=0,2011
II	20/45 (44,4%)	NA [1,94; NA]	17/47 (36,2%)	8,87 [2,79; NA]	1,41 [0,61; 3,26] p=0,4210	1,23 [0,74; 2,03] p=0,4202	8,30% [-11,70%; 28,30%] p=0,4171	1,04 [0,54; 2,01] p=0,9012
III	12/31 (38,7%)	9,10 [1,94; NA]	9/30 (30,0%)	NA [1,97; NA]	1,47 [0,51; 4,27] p=0,4778	1,29 [0,64; 2,61] p=0,4776	8,70% [-15,00%; 32,40%] p=0,4718	1,39 [0,58; 3,32] p=0,4598
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5396								
I	10/24 (41,7%)	NA [2,83; NA]	10/20 (50,0%)	9,53 [1,94; NA]	0,71 [0,22; 2,36] p=0,5848	0,83 [0,44; 1,59] p=0,5796	-8,30% [-37,80%; 21,10%] p=0,5796	0,80 [0,33; 1,93] p=0,6219

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	28/65 (43,1%)	NA [2,86; NA]	27/80 (33,8%)	NA [3,02; NA]	1,49 [0,76; 2,92] p=0,2513	1,28 [0,84; 1,93] p=0,2493	9,30% [-6,60%; 25,20%] p=0,2498	1,07 [0,63; 1,83] p=0,7903
III	4/18 (22,2%)	NA [1,94; NA]	5/12 (41,7%)	NA [0,99; NA]	0,40 [0,08; 1,98] p=0,2630	0,53 [0,18; 1,59] p=0,2597	-19,40% [-53,30%; 14,40%] p=0,2604	0,53 [0,14; 1,99] p=0,3478
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3588								
2-3	44/114 (38,6%)	NA [4,93; NA]	46/113 (40,7%)	8,35 [3,02; NA]	0,92 [0,54; 1,56] p=0,7456	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7451	-2,10% [-14,80%; 10,60%] p=0,7450	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3912
>=4	12/21 (57,1%)	2,04 [1,25; NA]	9/22 (40,9%)	8,87 [1,94; NA]	1,93 [0,57; 6,47] p=0,2928	1,40 [0,75; 2,61] p=0,2939	16,20% [-13,30%; 45,70%] p=0,2807	1,35 [0,56; 3,26] p=0,5054
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8433								
IgG	26/69 (37,7%)	NA [6,57; NA]	28/69 (40,6%)	8,87 [5,06; NA]	0,89 [0,45; 1,75] p=0,7282	0,93 [0,61; 1,41] p=0,7274	-2,90% [-19,20%; 13,40%] p=0,7271	0,78 [0,46; 1,33] p=0,3628
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	12,09 [1,91; NA]	13/27 (48,1%)	6,93 [1,05; NA]	0,88 [0,31; 2,50] p=0,8051	0,93 [0,53; 1,63] p=0,8033	-3,30% [-29,50%; 22,80%] p=0,8033	0,77 [0,35; 1,71] p=0,5184
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4133								
Hochrisiko	12/36 (33,3%)	NA [1,97; NA]	11/30 (36,7%)	NA [1,22; NA]	0,86 [0,31; 2,38] p=0,7788	0,91 [0,47; 1,76] p=0,7769	-3,30% [-26,50%; 19,80%] p=0,7775	0,71 [0,31; 1,62] p=0,4122

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	25/58 (43,1%)	14,55 [3,81; NA]	26/63 (41,3%)	9,53 [4,11; NA]	1,08 [0,52; 2,22] p=0,8390	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8382	1,80% [-15,80%; 19,40%] p=0,8383	1,00 [0,58; 1,74] p=0,9962
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0577								
normal	51/121 (42,1%)	NA [3,55; NA]	42/112 (37,5%)	9,53 [6,54; NA]	1,21 [0,72; 2,05] p=0,4700	1,12 [0,82; 1,54] p=0,4705	4,60% [-7,90%; 17,20%] p=0,4682	1,08 [0,72; 1,63] p=0,7099
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	12,09 [1,97; NA]	13/23 (56,5%)	1,91 [0,99; NA]	0,43 [0,11; 1,68] p=0,2257	0,63 [0,29; 1,39] p=0,2541	-20,80% [-53,10%; 11,40%] p=0,2061	0,39 [0,14; 1,13] p=0,0823
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4406								
ECOG-PS 0	30/80 (37,5%)	NA [3,94; NA]	22/66 (33,3%)	NA [6,54; NA]	1,20 [0,61; 2,38] p=0,6020	1,13 [0,72; 1,75] p=0,6025	4,20% [-11,40%; 19,70%] p=0,5995	1,10 [0,63; 1,92] p=0,7331
ECOG-PS >=1	26/55 (47,3%)	9,10 [1,94; NA]	33/69 (47,8%)	3,02 [1,91; NA]	0,98 [0,48; 1,99] p=0,9513	0,99 [0,68; 1,43] p=0,9512	-0,60% [-18,20%; 17,10%] p=0,9511	0,82 [0,49; 1,39] p=0,4647
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4276								
=<60 ml/min	15/38 (39,5%)	12,09 [2,04; NA]	15/44 (34,1%)	9,53 [6,54; NA]	1,26 [0,51; 3,10] p=0,6160	1,16 [0,66; 2,04] p=0,6136	5,40% [-15,50%; 26,30%] p=0,6141	1,13 [0,55; 2,33] p=0,7380
>60 ml/min	41/97 (42,3%)	NA [3,42; NA]	40/91 (44,0%)	8,08 [2,89; NA]	0,93 [0,52; 1,66] p=0,8158	0,96 [0,69; 1,34] p=0,8153	-1,70% [-15,90%; 12,50%] p=0,8153	0,83 [0,53; 1,29] p=0,4064

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4232								
<65 kg	20/42 (47,6%)	9,10 [2,10; NA]	11/28 (39,3%)	8,08 [4,11; NA]	1,41 [0,53; 3,71] p=0,4948	1,21 [0,69; 2,12] p=0,5001	8,30% [-15,20%; 31,90%] p=0,4883	1,34 [0,64; 2,80] p=0,4426
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [3,71; NA]	31/78 (39,7%)	NA [2,37; NA]	0,88 [0,44; 1,76] p=0,7136	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7137	-3,10% [-19,40%; 13,30%] p=0,7119	0,75 [0,43; 1,30] p=0,2988
>=85 kg	14/33 (42,4%)	NA [1,94; NA]	13/29 (44,8%)	8,87 [1,91; NA]	0,91 [0,33; 2,48] p=0,8502	0,95 [0,54; 1,67] p=0,8488	-2,40% [-27,10%; 22,30%] p=0,8490	0,87 [0,40; 1,87] p=0,7181
Krankheitssymtome Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1542								
ja	45/104 (43,3%)	12,09 [2,86; NA]	40/104 (38,5%)	8,87 [4,11; NA]	1,22 [0,70; 2,12] p=0,4817	1,13 [0,81; 1,56] p=0,4814	4,80% [-8,50%; 18,20%] p=0,4801	1,06 [0,69; 1,64] p=0,7777
nein	11/31 (35,5%)	NA [3,55; NA]	15/31 (48,4%)	8,08 [1,91; NA]	0,59 [0,21; 1,63] p=0,3072	0,73 [0,40; 1,33] p=0,3093	-12,90% [-37,30%; 11,50%] p=0,2991	0,58 [0,26; 1,29] p=0,1819
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/135 (39,3%)	12,71 [7,88; NA]	50/135 (37,0%)	14,36 [6,70; NA]	1,10 [0,67; 1,80] p=0,7041	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7025	2,30% [-9,30%; 13,90%] p=0,7027	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5683

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7849								
<65 Jahre	19/56 (33,9%)	NA [6,54; NA]	17/47 (36,2%)	9,23 [5,58; NA]	0,91 [0,40; 2,04] p=0,8130	0,94 [0,55; 1,59] p=0,8120	-2,20% [-20,70%; 16,30%] p=0,8123	0,85 [0,44; 1,64] p=0,6188
>=65 Jahre	34/79 (43,0%)	12,45 [7,88; NA]	33/88 (37,5%)	14,36 [5,91; NA]	1,26 [0,68; 2,34] p=0,4673	1,15 [0,79; 1,66] p=0,4659	5,50% [-9,30%; 20,40%] p=0,4658	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7413
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5106								
männlich	23/70 (32,9%)	NA [7,88; NA]	25/72 (34,7%)	NA [6,70; NA]	0,92 [0,46; 1,84] p=0,8149	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8144	-1,90% [-17,40%; 13,70%] p=0,8142	0,79 [0,45; 1,40] p=0,4200
weiblich	30/65 (46,2%)	10,68 [6,47; NA]	25/63 (39,7%)	14,36 [5,58; NA]	1,30 [0,65; 2,63] p=0,4614	1,16 [0,78; 1,74] p=0,4614	6,50% [-10,60%; 23,60%] p=0,4586	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8952
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2976								
weiß	44/119 (37,0%)	NA [7,88; NA]	46/120 (38,3%)	14,36 [6,70; NA]	0,94 [0,56; 1,59] p=0,8288	0,96 [0,70; 1,34] p=0,8284	-1,40% [-13,60%; 10,90%] p=0,8284	0,82 [0,54; 1,24] p=0,3474
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	10,41 [1,97; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,91; NA]	3,54 [0,78; 16,03] p=0,1008	2,11 [0,82; 5,42] p=0,1212	29,60% [-3,50%; 62,60%] p=0,0793	1,51 [0,45; 5,05] p=0,5062

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5783								
I	25/59 (42,4%)	NA [6,77; NA]	19/58 (32,8%)	15,87 [6,70; NA]	1,51 [0,71; 3,21] p=0,2852	1,29 [0,81; 2,08] p=0,2871	9,60% [-7,80%; 27,10%] p=0,2805	1,14 [0,62; 2,07] p=0,6792
II	16/45 (35,6%)	NA [8,57; NA]	15/47 (31,9%)	15,44 [4,80; NA]	1,18 [0,49; 2,80] p=0,7134	1,11 [0,63; 1,98] p=0,7121	3,60% [-15,70%; 23,00%] p=0,7119	0,78 [0,39; 1,59] p=0,5007
III	12/31 (38,7%)	7,39 [3,02; NA]	16/30 (53,3%)	3,81 [2,00; 9,49]	0,55 [0,20; 1,53] p=0,2558	0,73 [0,42; 1,26] p=0,2579	-14,60% [-39,40%; 10,10%] p=0,2469	0,71 [0,34; 1,52] p=0,3847
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8404								
I	9/24 (37,5%)	NA [5,82; NA]	6/20 (30,0%)	NA [5,55; NA]	1,40 [0,40; 4,96] p=0,6054	1,25 [0,54; 2,91] p=0,6050	7,50% [-20,40%; 35,40%] p=0,5983	1,17 [0,42; 3,31] p=0,7635
II	28/65 (43,1%)	10,68 [7,39; NA]	29/80 (36,3%)	15,44 [6,54; NA]	1,33 [0,68; 2,60] p=0,4042	1,19 [0,79; 1,78] p=0,4016	6,80% [-9,20%; 22,80%] p=0,4029	0,91 [0,54; 1,53] p=0,7255
III	6/18 (33,3%)	5,78 [1,91; NA]	5/12 (41,7%)	3,06 [1,91; NA]	0,70 [0,15; 3,17] p=0,6482	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6401	-8,30% [-43,70%; 27,10%] p=0,6444	1,01 [0,30; 3,38] p=0,9841
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2349								
2-3	44/114 (38,6%)	12,45 [7,39; NA]	40/113 (35,4%)	15,44 [6,70; NA]	1,15 [0,67; 1,97] p=0,6185	1,09 [0,78; 1,53] p=0,6181	3,20% [-9,40%; 15,80%] p=0,6175	1,00 [0,65; 1,53] p=0,9846

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	NA [6,47; NA]	10/22 (45,5%)	8,67 [2,00; NA]	0,90 [0,27; 3,00] p=0,8655	0,94 [0,48; 1,85] p=0,8640	-2,60% [-32,30%; 27,10%] p=0,8638	0,50 [0,20; 1,24] p=0,1358
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6001								
IgG	32/69 (46,4%)	10,68 [6,47; NA]	24/69 (34,8%)	15,87 [6,54; NA]	1,62 [0,82; 3,22] p=0,1670	1,33 [0,88; 2,01] p=0,1699	11,60% [-4,70%; 27,90%] p=0,1625	1,22 [0,72; 2,08] p=0,4645
nicht-IgG	12/29 (41,4%)	12,45 [3,02; NA]	10/27 (37,0%)	9,49 [5,55; NA]	1,20 [0,41; 3,52] p=0,7418	1,12 [0,58; 2,15] p=0,7402	4,30% [-21,20%; 29,90%] p=0,7391	1,02 [0,43; 2,40] p=0,9623
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7570								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	6,54 [4,01; NA]	12/30 (40,0%)	8,67 [2,89; NA]	1,20 [0,45; 3,21] p=0,7181	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7174	4,40% [-19,40%; 28,30%] p=0,7154	1,03 [0,48; 2,21] p=0,9316
Standardrisiko	23/58 (39,7%)	NA [7,66; NA]	24/63 (38,1%)	15,44 [5,91; NA]	1,07 [0,51; 2,22] p=0,8610	1,04 [0,67; 1,63] p=0,8603	1,60% [-15,80%; 18,90%] p=0,8604	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6920
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8103								
normal	50/121 (41,3%)	12,71 [7,66; NA]	43/112 (38,4%)	14,36 [5,91; NA]	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6489	1,08 [0,78; 1,48] p=0,6488	2,90% [-9,60%; 15,50%] p=0,6479	0,88 [0,58; 1,32] p=0,5385
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [4,43; NA]	7/23 (30,4%)	NA [3,81; NA]	0,62 [0,13; 2,95] p=0,5551	0,70 [0,22; 2,29] p=0,5594	-9,00% [-37,60%; 19,60%] p=0,5365	0,78 [0,20; 3,07] p=0,7224

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1169								
ECOG-PS 0	28/80 (35,0%)	NA [7,39; NA]	28/66 (42,4%)	9,27 [5,58; NA]	0,73 [0,37; 1,43] p=0,3602	0,82 [0,55; 1,24] p=0,3579	-7,40% [-23,30%; 8,40%] p=0,3588	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1466
ECOG-PS >=1	25/55 (45,5%)	10,68 [5,78; NA]	22/69 (31,9%)	15,44 [8,41; NA]	1,78 [0,85; 3,71] p=0,1233	1,43 [0,91; 2,24] p=0,1227	13,60% [-3,60%; 30,70%] p=0,1209	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3889
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2800								
=<60 ml/min	15/38 (39,5%)	12,45 [3,06; NA]	20/44 (45,5%)	4,80 [3,06; 15,87]	0,78 [0,32; 1,89] p=0,5874	0,87 [0,52; 1,45] p=0,5875	-6,00% [-27,40%; 15,40%] p=0,5839	0,69 [0,35; 1,36] p=0,2805
>60 ml/min	38/97 (39,2%)	NA [7,66; NA]	30/91 (33,0%)	NA [9,23; NA]	1,31 [0,72; 2,38] p=0,3772	1,19 [0,81; 1,74] p=0,3783	6,20% [-7,50%; 19,90%] p=0,3744	1,04 [0,64; 1,68] p=0,8705
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9783								
<65 kg	21/42 (50,0%)	8,05 [4,01; NA]	14/28 (50,0%)	5,91 [3,81; NA]	1,00 [0,38; 2,60] p=1,0000	1,00 [0,62; 1,61] p=1,0000	0,00% [-23,90%; 23,90%] p=1,0000	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7428
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [7,39; NA]	27/78 (34,6%)	14,36 [6,70; NA]	1,09 [0,54; 2,21] p=0,8036	1,06 [0,68; 1,66] p=0,8025	2,10% [-14,10%; 18,20%] p=0,8032	0,86 [0,49; 1,52] p=0,6108
>=85 kg	10/33 (30,3%)	NA [7,66; NA]	9/29 (31,0%)	NA [3,02; NA]	0,97 [0,33; 2,85] p=0,9507	0,98 [0,46; 2,07] p=0,9503	-0,70% [-23,70%; 22,30%] p=0,9503	0,83 [0,33; 2,06] p=0,6830

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Krankheitssymtome Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9178								
ja	38/104 (36,5%)	12,71 [7,39; NA]	35/104 (33,7%)	14,36 [6,70; NA]	1,14 [0,64; 2,01] p=0,6637	1,09 [0,75; 1,57] p=0,6632	2,90% [-10,10%; 15,90%] p=0,6628	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6604
nein	15/31 (48,4%)	10,41 [5,32; NA]	15/31 (48,4%)	15,44 [3,81; NA]	1,00 [0,37; 2,71] p=1,0000	1,00 [0,60; 1,67] p=1,0000	0,00% [-24,90%; 24,90%] p=1,0000	0,86 [0,42; 1,76] p=0,6734

Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung

Anhang 4-J Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- MY20 – Nebenwirkungen der Therapie* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	39/135 (28,9%)	NA [NA; NA]	32/135 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,74; 2,21] p=0,3866	1,20 [0,80; 1,79] p=0,3861	4,60% [-5,80%; 15,00%] p=0,3840	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9452
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5444								
<65 Jahre	13/56 (23,2%)	NA [11,53; NA]	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,48] p=0,9820	0,99 [0,49; 2,00] p=0,9819	-0,20% [-16,60%; 16,20%] p=0,9819	0,84 [0,38; 1,89] p=0,6749
>=65 Jahre	26/79 (32,9%)	NA [11,37; NA]	21/88 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,79; 3,08] p=0,1956	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1969	9,00% [-4,60%; 22,70%] p=0,1943	1,19 [0,66; 2,12] p=0,5640
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5123								
männlich	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	15/72 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,51; 2,50] p=0,7712	1,10 [0,59; 2,04] p=0,7705	2,00% [-11,60%; 15,60%] p=0,7704	0,89 [0,43; 1,80] p=0,7355
weiblich	23/65 (35,4%)	NA [7,56; NA]	17/63 (27,0%)	NA [9,92; NA]	1,48 [0,70; 3,15] p=0,3072	1,31 [0,78; 2,21] p=0,3092	8,40% [-7,60%; 24,40%] p=0,3028	1,19 [0,63; 2,24] p=0,5950

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8216								
weiß	34/119 (28,6%)	NA [NA; NA]	29/120 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,70; 2,23] p=0,4406	1,18 [0,77; 1,81] p=0,4407	4,40% [-6,80%; 15,60%] p=0,4392	1,03 [0,62; 1,69] p=0,9154
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [2,23; NA]	3/15 (20,0%)	NA [3,02; NA]	1,82 [0,35; 9,46] p=0,4816	1,56 [0,45; 5,43] p=0,4827	11,30% [-19,20%; 41,70%] p=0,4686	1,17 [0,28; 4,98] p=0,8295
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9374								
I	12/59 (20,3%)	NA [NA; NA]	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,44; 2,72] p=0,8524	1,07 [0,52; 2,23] p=0,8518	1,40% [-13,00%; 15,80%] p=0,8517	0,89 [0,39; 2,03] p=0,7850
II	18/45 (40,0%)	NA [4,63; NA]	13/47 (27,7%)	NA [9,92; NA]	1,74 [0,73; 4,18] p=0,2131	1,45 [0,81; 2,60] p=0,2162	12,30% [-6,90%; 31,50%] p=0,2076	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6958
III	9/31 (29,0%)	NA [2,10; NA]	8/30 (26,7%)	NA [4,14; NA]	1,13 [0,37; 3,45] p=0,8381	1,09 [0,48; 2,45] p=0,8369	2,40% [-20,10%; 24,90%] p=0,8367	1,11 [0,42; 2,94] p=0,8269
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2065								
I	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0%)	NA [8,35; NA]	0,43 [0,09; 2,08] p=0,2900	0,50 [0,14; 1,84] p=0,2969	-12,50% [-35,60%; 10,60%] p=0,2896	0,38 [0,09; 1,59] p=0,1830
II	23/65 (35,4%)	NA [7,56; NA]	17/80 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,97; 4,25] p=0,0591	1,67 [0,98; 2,84] p=0,0616	14,10% [-0,50%; 28,80%] p=0,0591	1,37 [0,73; 2,58] p=0,3251

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,38 [0,05; 2,68] p=0,3255	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3305	-13,90% [-42,40%; 14,60%] p=0,3391	0,47 [0,08; 2,87] p=0,4174
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4966								
2-3	31/114 (27,2%)	NA [NA; NA]	28/113 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6791	1,10 [0,71; 1,70] p=0,6786	2,40% [-9,00%; 13,80%] p=0,6782	0,98 [0,58; 1,64] p=0,9289
>=4	8/21 (38,1%)	NA [7,42; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,77 [0,69; 11,19] p=0,1504	2,10 [0,74; 5,93] p=0,1636	19,90% [-6,40%; 46,20%] p=0,1376	1,49 [0,44; 5,06] p=0,5237
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1311								
IgG	22/69 (31,9%)	NA [11,37; NA]	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,79; 3,62] p=0,1802	1,47 [0,83; 2,58] p=0,1841	10,10% [-4,50%; 24,80%] p=0,1757	1,23 [0,64; 2,38] p=0,5345
nicht-IgG	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	9/27 (33,3%)	NA [3,71; NA]	0,52 [0,16; 1,74] p=0,2900	0,62 [0,26; 1,51] p=0,2936	-12,60% [-35,70%; 10,50%] p=0,2833	0,52 [0,18; 1,48] p=0,2182
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,2453								
Hochrisiko	8/36 (22,2%)	NA [11,37; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,62; 10,73] p=0,1880	2,22 [0,65; 7,64] p=0,2052	12,20% [-5,10%; 29,50%] p=0,1664	1,87 [0,49; 7,05] p=0,3576
Standardrisiko	16/58 (27,6%)	NA [11,53; NA]	18/63 (28,6%)	NA [9,92; NA]	0,95 [0,43; 2,11] p=0,9045	0,97 [0,55; 1,71] p=0,9042	-1,00% [-17,00%; 15,00%] p=0,9041	0,78 [0,39; 1,53] p=0,4634

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5765								
normal	35/121 (28,9%)	NA [NA; NA]	25/112 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,78; 2,56] p=0,2504	1,30 [0,83; 2,02] p=0,2528	6,60% [-4,60%; 17,80%] p=0,2465	1,13 [0,67; 1,90] p=0,6407
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	7,39 [3,75; NA]	7/23 (30,4%)	NA [1,02; NA]	0,91 [0,21; 3,94] p=0,9056	0,94 [0,33; 2,64] p=0,9046	-1,90% [-32,10%; 28,40%] p=0,9038	0,74 [0,21; 2,58] p=0,6336
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3731								
ECOG-PS 0	20/80 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,80; 4,33] p=0,1441	1,65 [0,83; 3,27] p=0,1522	9,80% [-3,00%; 22,70%] p=0,1327	1,42 [0,66; 3,06] p=0,3652
ECOG-PS >=1	19/55 (34,5%)	NA [7,39; NA]	22/69 (31,9%)	NA [4,14; NA]	1,13 [0,53; 2,39] p=0,7553	1,08 [0,66; 1,79] p=0,7539	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7547	0,94 [0,51; 1,76] p=0,8566
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7897								
=<60 ml/min	10/38 (26,3%)	NA [7,39; NA]	11/44 (25,0%)	NA [6,96; NA]	1,07 [0,40; 2,89] p=0,8924	1,05 [0,50; 2,20] p=0,8917	1,30% [-17,70%; 20,30%] p=0,8918	0,94 [0,40; 2,21] p=0,8825
>60 ml/min	29/97 (29,9%)	NA [NA; NA]	21/91 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,74; 2,73] p=0,2915	1,30 [0,80; 2,10] p=0,2937	6,80% [-5,70%; 19,40%] p=0,2875	1,09 [0,62; 1,93] p=0,7538

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8695								
<65 kg	14/42 (33,3%)	NA [7,39; NA]	8/28 (28,6%)	NA [6,24; NA]	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6764	1,17 [0,56; 2,41] p=0,6770	4,80% [-17,20%; 26,70%] p=0,6711	1,11 [0,46; 2,65] p=0,8192
65 bis <85 kg	17/60 (28,3%)	NA [13,50; NA]	17/78 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,65; 3,09] p=0,3786	1,30 [0,73; 2,33] p=0,3769	6,50% [-8,10%; 21,20%] p=0,3810	1,09 [0,55; 2,15] p=0,8071
>=85 kg	8/33 (24,2%)	NA [10,58; NA]	7/29 (24,1%)	NA [3,02; NA]	1,01 [0,31; 3,22] p=0,9924	1,00 [0,41; 2,43] p=0,9924	0,10% [-21,30%; 21,50%] p=0,9924	0,80 [0,29; 2,25] p=0,6761
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2291								
ja	30/104 (28,8%)	NA [13,50; NA]	21/104 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,84; 3,04] p=0,1479	1,43 [0,88; 2,33] p=0,1511	8,70% [-3,00%; 20,30%] p=0,1448	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4306
nein	9/31 (29,0%)	NA [10,58; NA]	11/31 (35,5%)	NA [4,63; NA]	0,74 [0,26; 2,17] p=0,5899	0,82 [0,40; 1,69] p=0,5884	-6,50% [-29,70%; 16,80%] p=0,5860	0,66 [0,27; 1,61] p=0,3584
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	76/135 (56,3%)	4,73 [2,86; 7,39]	73/135 (54,1%)	3,94 [2,83; 5,55]	1,12 [0,68; 1,83] p=0,6588	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6558	2,60% [-9,00%; 14,30%] p=0,6556	0,95 [0,68; 1,32] p=0,7406

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8851								
<65 Jahre	30/56 (53,6%)	4,01 [2,37; 6,11]	27/47 (57,4%)	3,71 [2,37; 7,66]	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6950	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6927	-3,90% [-23,10%; 15,40%] p=0,6931	0,90 [0,53; 1,53] p=0,6956
>=65 Jahre	46/79 (58,2%)	4,73 [2,27; 10,41]	46/88 (52,3%)	4,01 [2,83; 5,68]	1,27 [0,69; 2,35] p=0,4412	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4392	6,00% [-9,10%; 21,00%] p=0,4387	0,94 [0,62; 1,42] p=0,7540
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7903								
männlich	37/70 (52,9%)	5,78 [2,86; 15,24]	38/72 (52,8%)	3,94 [2,83; 7,66]	1,00 [0,52; 1,94] p=0,9925	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9924	0,10% [-16,30%; 16,50%] p=0,9924	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5590
weiblich	39/65 (60,0%)	4,01 [1,97; 7,39]	35/63 (55,6%)	3,94 [1,94; 5,55]	1,20 [0,59; 2,42] p=0,6121	1,08 [0,80; 1,45] p=0,6115	4,40% [-12,70%; 21,50%] p=0,6104	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8712
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5690								
weiß	65/119 (54,6%)	4,89 [3,09; 8,05]	65/120 (54,2%)	3,94 [2,83; 5,09]	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9438	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9437	0,50% [-12,20%; 13,10%] p=0,9437	0,88 [0,62; 1,24] p=0,4646
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	1,94 [0,99; 15,24]	8/15 (53,3%)	3,73 [0,95; NA]	1,93 [0,45; 8,33] p=0,3863	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3886	15,40% [-18,50%; 49,40%] p=0,3736	1,22 [0,47; 3,13] p=0,6837

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6266								
I	38/59 (64,4%)	2,83 [1,31; 4,89]	38/58 (65,5%)	2,79 [1,91; 4,70]	0,95 [0,45; 2,04] p=0,9003	0,98 [0,75; 1,28] p=0,8998	-1,10% [-18,40%; 16,20%] p=0,8998	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6169
II	22/45 (48,9%)	8,77 [3,88; NA]	21/47 (44,7%)	4,99 [2,86; NA]	1,18 [0,52; 2,69] p=0,6875	1,09 [0,71; 1,69] p=0,6860	4,20% [-16,20%; 24,60%] p=0,6857	0,81 [0,44; 1,49] p=0,4976
III	16/31 (51,6%)	4,76 [1,12; 14,52]	14/30 (46,7%)	4,01 [1,91; NA]	1,22 [0,45; 3,33] p=0,7016	1,11 [0,66; 1,85] p=0,7000	4,90% [-20,10%; 30,00%] p=0,6989	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6111
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2619								
I	17/24 (70,8%)	1,97 [1,15; 3,75]	15/20 (75,0%)	3,71 [1,02; 5,55]	0,81 [0,21; 3,10] p=0,7600	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7560	-4,20% [-30,50%; 22,10%] p=0,7560	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9097
II	35/65 (53,8%)	5,78 [3,09; 15,24]	40/80 (50,0%)	3,91 [2,83; 7,75]	1,17 [0,61; 2,25] p=0,6460	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6438	3,80% [-12,50%; 20,20%] p=0,6445	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4266
III	9/18 (50,0%)	1,91 [0,99; 7,39]	5/12 (41,7%)	12,95 [1,91; 12,95]	1,40 [0,32; 6,11] p=0,6594	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	8,30% [-27,90%; 44,50%] p=0,6520	2,68 [0,80; 8,99] p=0,1092
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2525								
2-3	64/114 (56,1%)	4,01 [2,27; 6,11]	59/113 (52,2%)	3,94 [2,86; 5,55]	1,17 [0,69; 1,98] p=0,5535	1,07 [0,85; 1,37] p=0,5531	3,90% [-9,00%; 16,90%] p=0,5523	1,01 [0,70; 1,45] p=0,9591

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	12/21 (57,1%)	8,05 [2,83; NA]	14/22 (63,6%)	2,83 [1,41; 10,78]	0,76 [0,22; 2,60] p=0,6670	0,90 [0,55; 1,46] p=0,6648	-6,50% [-35,70%; 22,70%] p=0,6628	0,57 [0,26; 1,26] p=0,1670
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2002								
IgG	41/69 (59,4%)	4,76 [2,37; 8,05]	41/69 (59,4%)	2,89 [1,94; 5,09]	1,00 [0,51; 1,97] p=1,0000	1,00 [0,76; 1,32] p=1,0000	0,00% [-16,40%; 16,40%] p=1,0000	0,83 [0,53; 1,28] p=0,3968
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	2,55 [1,18; NA]	12/27 (44,4%)	10,78 [2,14; NA]	1,77 [0,61; 5,11] p=0,2931	1,32 [0,78; 2,22] p=0,2976	14,20% [-11,80%; 40,10%] p=0,2840	1,52 [0,72; 3,20] p=0,2753
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1131								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	4,73 [3,88; NA]	17/30 (56,7%)	2,14 [0,99; 10,78]	0,68 [0,26; 1,81] p=0,4481	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4432	-9,40% [-33,50%; 14,60%] p=0,4423	0,60 [0,30; 1,20] p=0,1488
Standardrisiko	38/58 (65,5%)	2,83 [1,48; 4,89]	36/63 (57,1%)	3,94 [2,86; 5,09]	1,43 [0,68; 2,98] p=0,3471	1,15 [0,86; 1,52] p=0,3451	8,40% [-8,90%; 25,70%] p=0,3425	1,21 [0,76; 1,92] p=0,4283
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8054								
normal	70/121 (57,9%)	4,73 [2,86; 7,39]	62/112 (55,4%)	3,94 [2,83; 5,09]	1,11 [0,66; 1,86] p=0,7017	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7015	2,50% [-10,20%; 15,20%] p=0,7011	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5159
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	NA [0,99; NA]	11/23 (47,8%)	3,06 [1,02; NA]	0,82 [0,21; 3,12] p=0,7717	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7715	-5,00% [-38,00%; 28,00%] p=0,7679	0,88 [0,31; 2,47] p=0,8085

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2739								
ECOG-PS 0	43/80 (53,8%)	4,01 [2,83; 15,24]	40/66 (60,6%)	3,71 [2,79; 5,55]	0,76 [0,39; 1,46] p=0,4068	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4029	-6,90% [-22,90%; 9,20%] p=0,4031	0,78 [0,50; 1,21] p=0,2666
ECOG-PS >=1	33/55 (60,0%)	4,89 [1,91; 8,77]	33/69 (47,8%)	4,70 [2,76; 12,95]	1,64 [0,80; 3,35] p=0,1788	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1748	12,20% [-5,30%; 29,70%] p=0,1729	1,12 [0,68; 1,82] p=0,6612
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9180								
=<60 ml/min	20/38 (52,6%)	4,01 [1,91; NA]	22/44 (50,0%)	3,75 [1,94; NA]	1,11 [0,47; 2,65] p=0,8132	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8118	2,60% [-19,10%; 24,30%] p=0,8120	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8401
>60 ml/min	56/97 (57,7%)	4,73 [2,83; 8,05]	51/91 (56,0%)	4,01 [2,83; 5,68]	1,07 [0,60; 1,91] p=0,8158	1,03 [0,80; 1,32] p=0,8155	1,70% [-12,50%; 15,90%] p=0,8153	0,93 [0,63; 1,36] p=0,6978
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8622								
<65 kg	24/42 (57,1%)	4,01 [1,94; 8,12]	15/28 (53,6%)	4,67 [1,91; NA]	1,16 [0,44; 3,02] p=0,7698	1,07 [0,69; 1,65] p=0,7702	3,60% [-20,20%; 27,30%] p=0,7684	1,00 [0,52; 1,92] p=0,9901
65 bis <85 kg	31/60 (51,7%)	4,76 [2,83; NA]	40/78 (51,3%)	3,71 [2,79; 10,78]	1,02 [0,52; 1,99] p=0,9644	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9642	0,40% [-16,40%; 17,20%] p=0,9643	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4618
>=85 kg	21/33 (63,6%)	5,78 [1,15; 8,05]	18/29 (62,1%)	3,94 [1,41; 7,75]	1,07 [0,38; 3,00] p=0,8994	1,02 [0,70; 1,50] p=0,8987	1,60% [-22,50%; 25,70%] p=0,8986	0,99 [0,53; 1,89] p=0,9878

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8561								
ja	52/104 (50,0%)	4,76 [3,09; 14,52]	51/104 (49,0%)	4,67 [2,79; 7,75]	1,04 [0,60; 1,79] p=0,8900	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8897	1,00% [-12,60%; 14,60%] p=0,8897	0,90 [0,61; 1,33] p=0,6066
nein	24/31 (77,4%)	2,86 [1,91; 6,11]	22/31 (71,0%)	3,75 [1,94; 5,55]	1,40 [0,45; 4,41] p=0,5648	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5628	6,50% [-15,30%; 28,20%] p=0,5605	0,92 [0,51; 1,67] p=0,7798
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	27/135 (20,0%)	NA [NA; NA]	19/135 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2434	1,38 [0,80; 2,36] p=0,2452	5,30% [-3,50%; 14,10%] p=0,2398	1,22 [0,67; 2,21] p=0,5192
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2002								
<65 Jahre	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,28; 2,36] p=0,7040	0,84 [0,34; 2,06] p=0,7028	-2,70% [-16,90%; 11,40%] p=0,7042	0,73 [0,27; 1,96] p=0,5363
>=65 Jahre	19/79 (24,1%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,98; 5,01] p=0,0529	1,92 [0,98; 3,79] p=0,0584	11,60% [-0,10%; 23,20%] p=0,0527	1,64 [0,78; 3,47] p=0,1935
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4921								
männlich	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	10/72 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,52; 3,19] p=0,5934	1,23 [0,57; 2,67] p=0,5931	3,30% [-8,70%; 15,20%] p=0,5922	1,00 [0,43; 2,32] p=0,9986

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	15/65 (23,1%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,72; 4,48] p=0,2044	1,61 [0,76; 3,42] p=0,2102	8,80% [-4,60%; 22,20%] p=0,1985	1,52 [0,66; 3,50] p=0,3216
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4277								
weiß	23/119 (19,3%)	NA [NA; NA]	18/120 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,69; 2,67] p=0,3759	1,29 [0,73; 2,26] p=0,3769	4,30% [-5,20%; 13,90%] p=0,3743	1,14 [0,61; 2,11] p=0,6872
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [2,23; NA]	1/15 (6,7%)	NA [4,63; NA]	4,67 [0,46; 47,63] p=0,1724	3,75 [0,47; 29,87] p=0,2118	18,30% [-6,40%; 43,00%] p=0,1455	2,91 [0,32; 26,25] p=0,3414
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5575								
I	7/59 (11,9%)	NA [NA; NA]	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,37; 3,71] p=0,7946	1,15 [0,41; 3,21] p=0,7939	1,50% [-9,90%; 12,90%] p=0,7935	0,95 [0,32; 2,84] p=0,9270
II	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [9,92; NA]	1,53 [0,57; 4,10] p=0,3930	1,39 [0,65; 2,98] p=0,3940	7,50% [-9,60%; 24,60%] p=0,3897	1,09 [0,46; 2,61] p=0,8417
III	8/31 (25,8%)	NA [2,86; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,60; 8,51] p=0,2243	1,94 [0,65; 5,76] p=0,2352	12,50% [-7,20%; 32,10%] p=0,2129	2,18 [0,65; 7,30] p=0,2056
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3442								
I	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,10; 6,40] p=0,8499	0,83 [0,13; 5,40] p=0,8483	-1,70% [-18,80%; 15,50%] p=0,8492	0,60 [0,08; 4,33] p=0,6136

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	17/65 (26,2%)	NA [15,28; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,05; 5,88] p=0,0363	2,09 [1,03; 4,25] p=0,0413	13,70% [0,70%; 26,60%] p=0,0382	1,71 [0,78; 3,74] p=0,1815
III	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,99; NA]	0,38 [0,05; 2,68] p=0,3255	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3305	-13,90% [-42,40%; 14,60%] p=0,3391	0,47 [0,08; 2,87] p=0,4174
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3898								
2-3	21/114 (18,4%)	NA [NA; NA]	17/113 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,63; 2,57] p=0,4966	1,22 [0,68; 2,20] p=0,4968	3,40% [-6,30%; 13,10%] p=0,4950	1,11 [0,58; 2,11] p=0,7540
>=4	6/21 (28,6%)	NA [10,58; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,71; 22,67] p=0,1049	3,14 [0,71; 13,87] p=0,1305	19,50% [-3,30%; 42,20%] p=0,0933	2,21 [0,43; 11,18] p=0,3396
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4706								
IgG	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,68; 3,96] p=0,2709	1,50 [0,72; 3,10] p=0,2745	7,20% [-5,50%; 20,00%] p=0,2670	1,25 [0,56; 2,80] p=0,5787
nicht-IgG	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [4,63; NA]	0,92 [0,23; 3,60] p=0,9017	0,93 [0,30; 2,86] p=0,9008	-1,30% [-21,40%; 18,80%] p=0,9009	0,79 [0,22; 2,78] p=0,7090
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5611								
Hochrisiko	6/36 (16,7%)	NA [15,28; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,41; 7,91] p=0,4355	1,67 [0,46; 6,11] p=0,4407	6,70% [-9,60%; 22,90%] p=0,4208	1,39 [0,35; 5,59] p=0,6422

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,44; 2,79] p=0,8309	1,09 [0,51; 2,31] p=0,8302	1,50% [-12,30%; 15,30%] p=0,8304	0,86 [0,37; 2,00] p=0,7329
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3230								
normal	24/121 (19,8%)	NA [NA; NA]	13/112 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,91; 3,91] p=0,0867	1,71 [0,92; 3,19] p=0,0924	8,20% [-1,00%; 17,50%] p=0,0815	1,50 [0,76; 2,96] p=0,2374
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [7,39; NA]	6/23 (26,1%)	NA [1,68; NA]	0,77 [0,16; 3,75] p=0,7520	0,82 [0,24; 2,77] p=0,7512	-4,70% [-32,70%; 23,30%] p=0,7444	0,65 [0,16; 2,70] p=0,5568
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8775								
ECOG-PS 0	12/80 (15,0%)	NA [NA; NA]	6/66 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,62; 4,99] p=0,2814	1,65 [0,66; 4,16] p=0,2882	5,90% [-4,50%; 16,40%] p=0,2680	1,33 [0,50; 3,58] p=0,5668
ECOG-PS >=1	15/55 (27,3%)	NA [9,99; NA]	13/69 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,69; 3,77] p=0,2665	1,45 [0,75; 2,78] p=0,2667	8,40% [-6,50%; 23,40%] p=0,2691	1,34 [0,64; 2,83] p=0,4414
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4561								
=<60 ml/min	8/38 (21,1%)	NA [11,47; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,62; 7,01] p=0,2338	1,85 [0,66; 5,19] p=0,2405	9,70% [-6,30%; 25,70%] p=0,2352	1,73 [0,56; 5,30] p=0,3395
>60 ml/min	19/97 (19,6%)	NA [NA; NA]	14/91 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,63; 2,86] p=0,4502	1,27 [0,68; 2,39] p=0,4512	4,20% [-6,60%; 15,00%] p=0,4469	1,08 [0,54; 2,17] p=0,8279

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8475								
<65 kg	9/42 (21,4%)	NA [15,28; NA]	4/28 (14,3%)	NA [9,92; NA]	1,64 [0,45; 5,94] p=0,4548	1,50 [0,51; 4,40] p=0,4603	7,10% [-10,80%; 25,10%] p=0,4353	1,54 [0,47; 5,03] p=0,4722
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,57; 3,32] p=0,4799	1,30 [0,63; 2,69] p=0,4787	4,60% [-8,30%; 17,50%] p=0,4833	1,11 [0,49; 2,49] p=0,8006
>=85 kg	6/33 (18,2%)	NA [10,58; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,43; 8,52] p=0,3860	1,76 [0,48; 6,40] p=0,3926	7,80% [-9,40%; 25,00%] p=0,3720	1,45 [0,36; 5,80] p=0,6036
Nebenwirkungen der Therapie Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,0390								
ja	19/104 (18,3%)	NA [NA; NA]	8/104 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,12; 6,44] p=0,0236	2,38 [1,09; 5,18] p=0,0297	10,60% [1,60%; 19,60%] p=0,0216	2,13 [0,93; 4,89] p=0,0736
nein	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	11/31 (35,5%)	NA [6,24; NA]	0,63 [0,21; 1,88] p=0,4124	0,73 [0,34; 1,56] p=0,4131	-9,70% [-32,50%; 13,10%] p=0,4060	0,56 [0,22; 1,41] p=0,2200
EORTC QLQ- MY20 Symptomskalen – Nebenwirkungen der Therapie >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/135 (41,5%)	17,08 [5,82; NA]	59/135 (43,7%)	6,47 [4,67; 17,71]	0,93 [0,56; 1,51] p=0,7601	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7578	-1,80% [-13,40%; 9,80%] p=0,7580	0,85 [0,58; 1,23] p=0,3882

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7096								
<65 Jahre	21/56 (37,5%)	9,76 [4,01; NA]	23/47 (48,9%)	6,47 [3,48; 17,71]	0,63 [0,28; 1,38] p=0,2448	0,77 [0,49; 1,20] p=0,2429	-11,40% [-30,50%; 7,70%] p=0,2407	0,74 [0,41; 1,35] p=0,3317
>=65 Jahre	35/79 (44,3%)	17,08 [4,73; NA]	36/88 (40,9%)	6,83 [4,01; NA]	1,15 [0,62; 2,12] p=0,6587	1,08 [0,76; 1,54] p=0,6575	3,40% [-11,60%; 18,40%] p=0,6577	0,88 [0,55; 1,41] p=0,5886
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7060								
männlich	26/70 (37,1%)	20,80 [7,66; NA]	30/72 (41,7%)	7,75 [4,70; NA]	0,83 [0,42; 1,62] p=0,5826	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5821	-4,50% [-20,60%; 11,50%] p=0,5808	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2881
weiblich	30/65 (46,2%)	5,85 [4,01; NA]	29/63 (46,0%)	5,09 [3,71; NA]	1,00 [0,50; 2,01] p=0,9890	1,00 [0,69; 1,46] p=0,9889	0,10% [-17,20%; 17,40%] p=0,9889	0,90 [0,54; 1,51] p=0,6899
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9537								
weiß	48/119 (40,3%)	20,80 [5,82; NA]	53/120 (44,2%)	6,47 [4,63; 17,71]	0,85 [0,51; 1,43] p=0,5497	0,91 [0,68; 1,23] p=0,5494	-3,80% [-16,30%; 8,70%] p=0,5486	0,82 [0,55; 1,21] p=0,3179
nicht-weiß	8/16 (50,0%)	9,23 [2,79; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,95; NA]	1,50 [0,36; 6,23] p=0,5823	1,25 [0,57; 2,75] p=0,5799	10,00% [-24,90%; 44,90%] p=0,5739	0,84 [0,28; 2,52] p=0,7600

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8045								
I	29/59 (49,2%)	7,66 [4,01; NA]	32/58 (55,2%)	4,67 [3,58; 7,66]	0,79 [0,38; 1,63] p=0,5164	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5153	-6,00% [-24,10%; 12,10%] p=0,5138	0,77 [0,47; 1,28] p=0,3210
II	16/45 (35,6%)	20,80 [8,77; NA]	16/47 (34,0%)	NA [5,09; NA]	1,07 [0,45; 2,52] p=0,8796	1,04 [0,60; 1,83] p=0,8789	1,50% [-18,00%; 21,00%] p=0,8789	0,81 [0,40; 1,62] p=0,5420
III	11/31 (35,5%)	8,12 [3,75; NA]	11/30 (36,7%)	10,09 [3,75; NA]	0,95 [0,33; 2,70] p=0,9240	0,97 [0,50; 1,89] p=0,9234	-1,20% [-25,30%; 22,90%] p=0,9234	1,04 [0,45; 2,43] p=0,9191
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2855								
I	13/24 (54,2%)	5,82 [1,97; NA]	12/20 (60,0%)	4,67 [1,94; NA]	0,79 [0,24; 2,62] p=0,7006	0,90 [0,54; 1,51] p=0,6961	-5,80% [-35,10%; 23,50%] p=0,6964	0,88 [0,40; 1,94] p=0,7444
II	26/65 (40,0%)	17,08 [5,85; NA]	31/80 (38,8%)	6,83 [3,75; NA]	1,05 [0,54; 2,06] p=0,8786	1,03 [0,69; 1,55] p=0,8781	1,30% [-14,70%; 17,20%] p=0,8783	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3411
III	7/18 (38,9%)	4,01 [0,99; NA]	4/12 (33,3%)	12,95 [1,91; 12,95]	1,27 [0,28; 5,87] p=0,7610	1,17 [0,43; 3,13] p=0,7597	5,60% [-29,40%; 40,50%] p=0,7551	3,04 [0,75; 12,33] p=0,1203
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2958								
2-3	49/114 (43,0%)	8,77 [4,73; NA]	49/113 (43,4%)	6,47 [4,67; 17,71]	0,98 [0,58; 1,67] p=0,9540	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9539	-0,40% [-13,30%; 12,50%] p=0,9539	0,90 [0,60; 1,34] p=0,6121

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	7/21 (33,3%)	20,80 [3,88; NA]	10/22 (45,5%)	5,55 [2,89; NA]	0,60 [0,17; 2,06] p=0,4219	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4229	-12,10% [-41,10%; 16,90%] p=0,4122	0,47 [0,17; 1,29] p=0,1435
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2683								
IgG	30/69 (43,5%)	9,23 [3,88; NA]	32/69 (46,4%)	5,55 [3,71; NA]	0,89 [0,46; 1,74] p=0,7331	0,94 [0,65; 1,36] p=0,7323	-2,90% [-19,50%; 13,70%] p=0,7320	0,81 [0,49; 1,34] p=0,4171
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	7,49 [2,27; NA]	10/27 (37,0%)	NA [3,48; NA]	1,82 [0,63; 5,30] p=0,2736	1,40 [0,76; 2,56] p=0,2789	14,70% [-11,10%; 40,40%] p=0,2634	1,30 [0,57; 2,96] p=0,5253
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1030								
Hochrisiko	13/36 (36,1%)	9,76 [4,01; NA]	15/30 (50,0%)	3,71 [2,14; 7,75]	0,56 [0,21; 1,52] p=0,2593	0,72 [0,41; 1,27] p=0,2572	-13,90% [-37,70%; 9,90%] p=0,2527	0,52 [0,25; 1,11] p=0,0902
Standardrisiko	29/58 (50,0%)	7,66 [3,12; NA]	26/63 (41,3%)	6,83 [4,67; NA]	1,42 [0,69; 2,92] p=0,3373	1,21 [0,82; 1,79] p=0,3363	8,70% [-9,00%; 26,40%] p=0,3337	1,15 [0,68; 1,96] p=0,6062
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8909								
normal	51/121 (42,1%)	17,08 [5,82; NA]	49/112 (43,8%)	6,47 [4,63; 17,71]	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8055	0,96 [0,72; 1,29] p=0,8051	-1,60% [-14,30%; 11,10%] p=0,8051	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3268
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	9,23 [1,91; NA]	10/23 (43,5%)	4,89 [1,94; NA]	0,72 [0,18; 2,84] p=0,6454	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6475	-7,80% [-40,00%; 24,50%] p=0,6371	0,88 [0,29; 2,61] p=0,8136

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4747								
ECOG-PS 0	31/80 (38,8%)	20,80 [4,73; NA]	31/66 (47,0%)	6,83 [3,94; NA]	0,71 [0,37; 1,38] p=0,3190	0,82 [0,57; 1,20] p=0,3164	-8,20% [-24,30%; 7,90%] p=0,3167	0,73 [0,44; 1,21] p=0,2236
ECOG-PS >=1	25/55 (45,5%)	8,77 [3,75; NA]	28/69 (40,6%)	6,47 [3,71; NA]	1,22 [0,60; 2,50] p=0,5872	1,12 [0,75; 1,68] p=0,5845	4,90% [-12,70%; 22,40%] p=0,5858	0,97 [0,56; 1,67] p=0,8999
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7955								
=<60 ml/min	15/38 (39,5%)	17,08 [3,88; 20,80]	17/44 (38,6%)	6,47 [3,75; NA]	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9386	1,02 [0,59; 1,76] p=0,9382	0,80% [-20,30%; 22,00%] p=0,9382	0,88 [0,43; 1,79] p=0,7296
>60 ml/min	41/97 (42,3%)	9,76 [5,58; NA]	42/91 (46,2%)	6,83 [4,01; NA]	0,85 [0,48; 1,52] p=0,5928	0,92 [0,66; 1,26] p=0,5918	-3,90% [-18,10%; 10,30%] p=0,5916	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3387
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8839								
<65 kg	18/42 (42,9%)	5,85 [4,01; NA]	14/28 (50,0%)	5,55 [2,14; NA]	0,75 [0,29; 1,96] p=0,5596	0,86 [0,52; 1,43] p=0,5528	-7,10% [-31,00%; 16,70%] p=0,5566	0,75 [0,37; 1,53] p=0,4275
65 bis <85 kg	27/60 (45,0%)	17,08 [4,01; NA]	33/78 (42,3%)	7,66 [3,75; NA]	1,12 [0,57; 2,20] p=0,7527	1,06 [0,73; 1,56] p=0,7512	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7519	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6573
>=85 kg	11/33 (33,3%)	NA [3,09; NA]	12/29 (41,4%)	7,75 [2,79; NA]	0,71 [0,25; 1,99] p=0,5163	0,81 [0,42; 1,54] p=0,5134	-8,00% [-32,10%; 16,00%] p=0,5126	0,71 [0,31; 1,63] p=0,4232

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Nebenwirkungen der Therapie Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,4910								
ja	36/104 (34,6%)	20,80 [5,85; NA]	42/104 (40,4%)	7,66 [4,67; NA]	0,78 [0,45; 1,37] p=0,3913	0,86 [0,60; 1,22] p=0,3915	-5,80% [-18,90%; 7,40%] p=0,3893	0,76 [0,48; 1,18] p=0,2191
nein	20/31 (64,5%)	7,49 [2,79; 17,08]	17/31 (54,8%)	4,89 [3,71; NA]	1,50 [0,54; 4,16] p=0,4411	1,18 [0,78; 1,78] p=0,4401	9,70% [-14,60%; 34,00%] p=0,4351	0,95 [0,49; 1,82] p=0,8714

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand

Anhang 4-J Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand,* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/135 (51,1%)	5,62 [3,09; 17,48]	68/135 (50,4%)	3,75 [2,66; 5,78]	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8682	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8690	1,00% [-11,00%; 13,10%] p=0,8686	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4880
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5274								
<65 Jahre	26/56 (46,4%)	7,66 [2,83; NA]	25/47 (53,2%)	2,79 [1,91; 12,12]	0,76 [0,35; 1,66] p=0,4962	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4929	-6,80% [-26,10%; 12,60%] p=0,4932	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2957
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	5,16 [2,83; NA]	43/88 (48,9%)	4,70 [2,92; 8,61]	1,25 [0,68; 2,30] p=0,4737	1,11 [0,83; 1,50] p=0,4719	5,60% [-9,60%; 20,70%] p=0,4716	0,92 [0,60; 1,41] p=0,6989
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5556								
männlich	39/70 (55,7%)	4,86 [2,83; 14,00]	36/72 (50,0%)	3,75 [2,04; 12,12]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4968	1,11 [0,82; 1,52] p=0,4958	5,70% [-10,70%; 22,10%] p=0,4945	0,94 [0,59; 1,48] p=0,7744
weiblich	30/65 (46,2%)	14,19 [2,83; NA]	32/63 (50,8%)	4,76 [2,10; NA]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,6009	0,91 [0,64; 1,30] p=0,5998	-4,60% [-21,90%; 12,70%] p=0,5991	0,76 [0,46; 1,27] p=0,2960

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0692								
weiß	64/119 (53,8%)	4,86 [2,86; 14,19]	59/120 (49,2%)	3,75 [2,10; 8,61]	1,20 [0,72; 2,00] p=0,4763	1,09 [0,85; 1,40] p=0,4759	4,60% [-8,00%; 17,30%] p=0,4749	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8247
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [1,97; NA]	9/15 (60,0%)	3,78 [0,99; 4,11]	0,30 [0,07; 1,33] p=0,1138	0,52 [0,23; 1,20] p=0,1262	-28,80% [-62,40%; 4,90%] p=0,0937	0,33 [0,11; 0,99] p=0,0490
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4792								
I	25/59 (42,4%)	17,84 [5,75; NA]	29/58 (50,0%)	4,76 [2,79; NA]	0,73 [0,35; 1,52] p=0,4100	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4096	-7,60% [-25,60%; 10,40%] p=0,4067	0,66 [0,38; 1,14] p=0,1333
II	27/45 (60,0%)	3,75 [1,08; 7,46]	25/47 (53,2%)	3,15 [1,87; 4,99]	1,32 [0,58; 3,02] p=0,5125	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5107	6,80% [-13,40%; 27,00%] p=0,5090	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7907
III	17/31 (54,8%)	2,79 [1,15; 5,62]	14/30 (46,7%)	2,92 [1,05; NA]	1,39 [0,51; 3,80] p=0,5267	1,18 [0,71; 1,93] p=0,5257	8,20% [-16,80%; 33,20%] p=0,5219	1,22 [0,59; 2,50] p=0,5986
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6567								
I	12/24 (50,0%)	7,66 [1,87; NA]	10/20 (50,0%)	5,82 [1,91; NA]	1,00 [0,30; 3,28] p=1,0000	1,00 [0,55; 1,81] p=1,0000	0,00% [-29,70%; 29,70%] p=1,0000	0,92 [0,39; 2,15] p=0,8428
II	34/65 (52,3%)	5,16 [2,86; NA]	42/80 (52,5%)	2,86 [1,94; 4,11]	0,99 [0,52; 1,91] p=0,9817	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9816	-0,20% [-16,50%; 16,20%] p=0,9816	0,73 [0,46; 1,17] p=0,1903

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	7/18 (38,9%)	1,94 [0,99; NA]	5/12 (41,7%)	5,06 [0,99; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8811	0,93 [0,39; 2,26] p=0,8786	-2,80% [-38,60%; 33,10%] p=0,8793	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6330
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,6772								
2-3	58/114 (50,9%)	5,75 [2,86; 17,48]	57/113 (50,4%)	3,75 [2,60; 5,82]	1,02 [0,60; 1,71] p=0,9479	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9478	0,40% [-12,60%; 13,40%] p=0,9478	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5075
>=4	11/21 (52,4%)	5,16 [1,94; NA]	11/22 (50,0%)	3,32 [1,91; NA]	1,10 [0,33; 3,64] p=0,8774	1,05 [0,58; 1,88] p=0,8759	2,40% [-27,50%; 32,30%] p=0,8759	0,75 [0,32; 1,76] p=0,5041
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8924								
IgG	37/69 (53,6%)	5,75 [2,79; NA]	35/69 (50,7%)	3,75 [2,10; 12,12]	1,12 [0,58; 2,19] p=0,7342	1,06 [0,77; 1,46] p=0,7334	2,90% [-13,80%; 19,60%] p=0,7331	0,91 [0,57; 1,46] p=0,6952
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	2,86 [1,18; NA]	13/27 (48,1%)	4,11 [1,87; NA]	1,15 [0,40; 3,29] p=0,7910	1,07 [0,64; 1,82] p=0,7896	3,60% [-22,60%; 29,80%] p=0,7890	1,02 [0,47; 2,21] p=0,9516
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,8149								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	2,86 [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	3,75 [1,87; NA]	1,02 [0,39; 2,70] p=0,9644	1,01 [0,60; 1,69] p=0,9641	0,60% [-23,60%; 24,70%] p=0,9641	0,86 [0,42; 1,76] p=0,6722
Standardrisiko	31/58 (53,4%)	5,75 [3,09; NA]	32/63 (50,8%)	3,75 [2,10; NA]	1,11 [0,55; 2,27] p=0,7712	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7701	2,70% [-15,20%; 20,50%] p=0,7702	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6719

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7237								
normal	61/121 (50,4%)	5,75 [3,75; 17,84]	55/112 (49,1%)	3,81 [2,60; 8,61]	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8424	1,03 [0,79; 1,33] p=0,8422	1,30% [-11,50%; 14,20%] p=0,8421	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4155
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	0,99 [0,99; NA]	13/23 (56,5%)	3,75 [0,99; 4,70]	1,03 [0,27; 3,92] p=0,9709	1,01 [0,57; 1,80] p=0,9704	0,60% [-32,30%; 33,50%] p=0,9705	1,00 [0,38; 2,60] p=0,9938
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6718								
ECOG-PS 0	39/80 (48,8%)	14,19 [2,86; NA]	31/66 (47,0%)	4,76 [2,79; NA]	1,07 [0,56; 2,06] p=0,8309	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8306	1,80% [-14,50%; 18,10%] p=0,8303	0,96 [0,59; 1,55] p=0,8664
ECOG-PS >=1	30/55 (54,5%)	4,86 [2,17; 14,00]	37/69 (53,6%)	3,09 [1,91; 5,06]	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9188	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9184	0,90% [-16,70%; 18,60%] p=0,9184	0,79 [0,48; 1,28] p=0,3393
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5496								
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	NA [2,83; NA]	20/44 (45,5%)	3,78 [1,91; NA]	0,70 [0,29; 1,70] p=0,4327	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4349	-8,60% [-29,90%; 12,60%] p=0,4270	0,71 [0,35; 1,41] p=0,3237
>60 ml/min	55/97 (56,7%)	4,99 [2,83; 14,19]	48/91 (52,7%)	3,75 [2,10; 5,78]	1,17 [0,66; 2,08] p=0,5872	1,07 [0,83; 1,40] p=0,5871	4,00% [-10,30%; 18,20%] p=0,5860	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5478

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3758								
<65 kg	17/42 (40,5%)	NA [2,79; NA]	17/28 (60,7%)	3,55 [1,87; 12,12]	0,44 [0,17; 1,17] p=0,0994	0,67 [0,42; 1,07] p=0,0926	-20,20% [-43,60%; 3,20%] p=0,0901	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1249
65 bis <85 kg	32/60 (53,3%)	5,16 [2,83; NA]	39/78 (50,0%)	3,75 [2,66; 5,82]	1,14 [0,58; 2,24] p=0,6988	1,07 [0,77; 1,48] p=0,6966	3,30% [-13,50%; 20,10%] p=0,6975	0,91 [0,56; 1,46] p=0,6796
>=85 kg	20/33 (60,6%)	4,86 [1,87; 17,48]	12/29 (41,4%)	3,81 [1,87; NA]	2,18 [0,79; 6,02] p=0,1338	1,47 [0,88; 2,45] p=0,1450	19,20% [-5,30%; 43,70%] p=0,1237	1,22 [0,58; 2,55] p=0,5993
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8828								
ja	50/104 (48,1%)	5,75 [2,86; NA]	50/104 (48,1%)	3,78 [2,79; 8,61]	1,00 [0,58; 1,72] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,33] p=1,0000	0,00% [-13,60%; 13,60%] p=1,0000	0,87 [0,58; 1,30] p=0,5089
nein	19/31 (61,3%)	5,62 [2,83; NA]	18/31 (58,1%)	3,75 [1,91; NA]	1,14 [0,41; 3,16] p=0,7973	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7958	3,20% [-21,20%; 27,60%] p=0,7956	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4448
EORTC QLQ- C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/135 (55,6%)	4,37 [2,23; 10,68]	81/135 (60,0%)	4,76 [3,15; 6,08]	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4460	0,92 [0,76; 1,13] p=0,4428	-4,50% [-16,20%; 7,10%] p=0,4423	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5506

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8863								
<65 Jahre	29/56 (51,8%)	2,86 [1,91; NA]	29/47 (61,7%)	5,55 [2,89; 9,23]	0,67 [0,30; 1,47] p=0,3145	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3104	-9,90% [-29,00%; 9,20%] p=0,3086	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7043
>=65 Jahre	46/79 (58,2%)	4,73 [2,10; 11,63]	52/88 (59,1%)	4,70 [2,96; 6,01]	0,96 [0,52; 1,79] p=0,9102	0,98 [0,76; 1,27] p=0,9100	-0,90% [-15,80%; 14,10%] p=0,9100	0,85 [0,57; 1,28] p=0,4453
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8245								
männlich	35/70 (50,0%)	5,82 [2,86; NA]	40/72 (55,6%)	6,47 [3,02; 9,23]	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5088	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5085	-5,60% [-22,00%; 10,80%] p=0,5067	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4253
weiblich	40/65 (61,5%)	2,79 [1,91; 7,69]	41/63 (65,1%)	3,71 [2,23; 5,55]	0,86 [0,42; 1,76] p=0,6790	0,95 [0,73; 1,23] p=0,6778	-3,50% [-20,20%; 13,10%] p=0,6775	0,92 [0,59; 1,44] p=0,7166
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2880								
weiß	64/119 (53,8%)	4,73 [2,79; 11,63]	73/120 (60,8%)	4,70 [3,06; 6,08]	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2714	0,88 [0,71; 1,10] p=0,2721	-7,10% [-19,60%; 5,50%] p=0,2693	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2305
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	1,87 [0,99; 4,67]	8/15 (53,3%)	5,95 [0,99; NA]	1,93 [0,45; 8,33] p=0,3863	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3886	15,40% [-18,50%; 49,40%] p=0,3736	1,46 [0,57; 3,73] p=0,4301

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9288								
I	36/59 (61,0%)	4,01 [1,91; 7,59]	41/58 (70,7%)	4,76 [3,06; 6,47]	0,65 [0,30; 1,40] p=0,2722	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2724	-9,70% [-26,80%; 7,40%] p=0,2673	0,87 [0,55; 1,37] p=0,5385
II	27/45 (60,0%)	2,99 [2,00; 17,84]	25/47 (53,2%)	5,06 [2,86; 8,67]	1,32 [0,58; 3,02] p=0,5125	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5107	6,80% [-13,40%; 27,00%] p=0,5090	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8730
III	12/31 (38,7%)	12,71 [1,87; NA]	15/30 (50,0%)	3,15 [1,94; NA]	0,63 [0,23; 1,75] p=0,3787	0,77 [0,44; 1,37] p=0,3784	-11,30% [-36,10%; 13,50%] p=0,3719	0,79 [0,37; 1,71] p=0,5494
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2647								
I	12/24 (50,0%)	5,82 [1,08; NA]	17/20 (85,0%)	3,75 [1,05; 5,55]	0,18 [0,04; 0,76] p=0,0159	0,59 [0,38; 0,91] p=0,0182	-35,00% [-60,40%; -9,60%] p=0,0069	0,53 [0,25; 1,12] p=0,0959
II	42/65 (64,6%)	2,86 [2,00; 7,69]	43/80 (53,8%)	5,95 [2,89; 8,67]	1,57 [0,80; 3,08] p=0,1880	1,20 [0,92; 1,58] p=0,1837	10,90% [-5,10%; 26,80%] p=0,1819	1,03 [0,67; 1,59] p=0,8762
III	5/18 (27,8%)	NA [1,02; NA]	7/12 (58,3%)	2,89 [1,12; 11,11]	0,28 [0,06; 1,28] p=0,0999	0,48 [0,20; 1,15] p=0,1004	-30,60% [-65,30%; 4,20%] p=0,0846	0,76 [0,23; 2,52] p=0,6498
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3697								
2-3	64/114 (56,1%)	3,71 [2,10; 7,59]	68/113 (60,2%)	4,76 [3,15; 6,54]	0,85 [0,50; 1,44] p=0,5385	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5379	-4,00% [-16,90%; 8,80%] p=0,5372	0,93 [0,65; 1,31] p=0,6630

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	11/21 (52,4%)	12,71 [1,25; NA]	13/22 (59,1%)	5,36 [1,87; 8,67]	0,76 [0,23; 2,54] p=0,6616	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6593	-6,70% [-36,30%; 22,90%] p=0,6572	0,64 [0,28; 1,47] p=0,2968
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4545								
IgG	42/69 (60,9%)	4,37 [2,00; 10,68]	44/69 (63,8%)	5,06 [3,22; 6,47]	0,88 [0,44; 1,76] p=0,7263	0,95 [0,74; 1,24] p=0,7255	-2,90% [-19,10%; 13,30%] p=0,7252	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6305
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	2,99 [1,18; NA]	12/27 (44,4%)	5,55 [2,33; NA]	1,34 [0,47; 3,83] p=0,5893	1,16 [0,67; 2,02] p=0,5882	7,30% [-18,80%; 33,40%] p=0,5848	1,42 [0,66; 3,04] p=0,3715
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0704								
Hochrisiko	21/36 (58,3%)	2,79 [1,28; 7,69]	14/30 (46,7%)	6,54 [2,00; 10,84]	1,60 [0,60; 4,25] p=0,3480	1,25 [0,78; 2,00] p=0,3539	11,70% [-12,40%; 35,70%] p=0,3416	1,53 [0,76; 3,07] p=0,2292
Standardrisiko	32/58 (55,2%)	4,67 [2,10; 17,84]	43/63 (68,3%)	3,15 [1,94; 5,55]	0,57 [0,27; 1,20] p=0,1403	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1457	-13,10% [-30,30%; 4,10%] p=0,1361	0,68 [0,43; 1,08] p=0,1018
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0106								
normal	67/121 (55,4%)	4,67 [2,23; 11,40]	73/112 (65,2%)	3,94 [2,89; 5,91]	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1275	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1272	-9,80% [-22,30%; 2,70%] p=0,1242	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0735
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	2,37 [0,95; NA]	8/23 (34,8%)	NA [1,91; NA]	2,50 [0,64; 9,77] p=0,1891	1,64 [0,80; 3,38] p=0,1768	22,40% [-10,10%; 54,80%] p=0,1764	2,71 [0,91; 8,03] p=0,0722

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7058								
ECOG-PS 0	48/80 (60,0%)	2,99 [1,91; 7,69]	44/66 (66,7%)	3,06 [2,00; 5,65]	0,75 [0,38; 1,48] p=0,4079	0,90 [0,70; 1,15] p=0,4035	-6,70% [-22,30%; 9,00%] p=0,4034	0,82 [0,54; 1,24] p=0,3392
ECOG-PS >=1	27/55 (49,1%)	7,59 [2,10; NA]	37/69 (53,6%)	6,01 [3,75; 9,23]	0,83 [0,41; 1,70] p=0,6173	0,92 [0,65; 1,30] p=0,6182	-4,50% [-22,20%; 13,20%] p=0,6156	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6413
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2814								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	1,97 [1,28; 4,73]	26/44 (59,1%)	2,96 [1,91; 5,65]	1,33 [0,54; 3,27] p=0,5353	1,11 [0,80; 1,56] p=0,5313	6,70% [-14,20%; 27,60%] p=0,5307	1,19 [0,68; 2,09] p=0,5372
>60 ml/min	50/97 (51,5%)	7,00 [2,79; NA]	55/91 (60,4%)	5,91 [3,71; 7,66]	0,70 [0,39; 1,24] p=0,2210	0,85 [0,66; 1,10] p=0,2206	-8,90% [-23,00%; 5,20%] p=0,2176	0,79 [0,53; 1,16] p=0,2216
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6110								
<65 kg	25/42 (59,5%)	2,79 [1,87; 11,63]	17/28 (60,7%)	3,94 [1,91; 6,01]	0,95 [0,36; 2,53] p=0,9212	0,98 [0,67; 1,45] p=0,9204	-1,20% [-24,60%; 22,20%] p=0,9206	0,92 [0,49; 1,73] p=0,7895
65 bis <85 kg	34/60 (56,7%)	4,43 [1,91; 11,40]	46/78 (59,0%)	5,36 [3,15; 8,41]	0,91 [0,46; 1,80] p=0,7862	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7862	-2,30% [-18,90%; 14,30%] p=0,7856	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7842
>=85 kg	16/33 (48,5%)	7,00 [2,07; NA]	18/29 (62,1%)	4,76 [1,05; 11,11]	0,57 [0,21; 1,59] p=0,2874	0,78 [0,50; 1,23] p=0,2845	-13,60% [-38,10%; 11,00%] p=0,2781	0,66 [0,33; 1,32] p=0,2387

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,4006								
ja	60/104 (57,7%)	4,01 [2,07; 7,69]	60/104 (57,7%)	3,84 [3,02; 5,95]	1,00 [0,58; 1,73] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,26] p=1,0000	0,00% [-13,40%; 13,40%] p=1,0000	0,94 [0,65; 1,34] p=0,7163
nein	15/31 (48,4%)	5,82 [1,97; NA]	21/31 (67,7%)	6,01 [1,94; 11,11]	0,45 [0,16; 1,25] p=0,1256	0,71 [0,46; 1,11] p=0,1315	-19,40% [-43,40%; 4,70%] p=0,1153	0,69 [0,35; 1,35] p=0,2749
EORTC QLQ- C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/135 (51,1%)	5,62 [3,09; 17,48]	68/135 (50,4%)	3,75 [2,66; 5,78]	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8682	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8690	1,00% [-11,00%; 13,10%] p=0,8686	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4880
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5274								
<65 Jahre	26/56 (46,4%)	7,66 [2,83; NA]	25/47 (53,2%)	2,79 [1,91; 12,12]	0,76 [0,35; 1,66] p=0,4962	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4929	-6,80% [-26,10%; 12,60%] p=0,4932	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2957
>=65 Jahre	43/79 (54,4%)	5,16 [2,83; NA]	43/88 (48,9%)	4,70 [2,92; 8,61]	1,25 [0,68; 2,30] p=0,4737	1,11 [0,83; 1,50] p=0,4719	5,60% [-9,60%; 20,70%] p=0,4716	0,92 [0,60; 1,41] p=0,6989
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5556								
männlich	39/70 (55,7%)	4,86 [2,83; 14,00]	36/72 (50,0%)	3,75 [2,04; 12,12]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4968	1,11 [0,82; 1,52] p=0,4958	5,70% [-10,70%; 22,10%] p=0,4945	0,94 [0,59; 1,48] p=0,7744

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	30/65 (46,2%)	14,19 [2,83; NA]	32/63 (50,8%)	4,76 [2,10; NA]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,6009	0,91 [0,64; 1,30] p=0,5998	-4,60% [-21,90%; 12,70%] p=0,5991	0,76 [0,46; 1,27] p=0,2960
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0692								
weiß	64/119 (53,8%)	4,86 [2,86; 14,19]	59/120 (49,2%)	3,75 [2,10; 8,61]	1,20 [0,72; 2,00] p=0,4763	1,09 [0,85; 1,40] p=0,4759	4,60% [-8,00%; 17,30%] p=0,4749	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8247
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [1,97; NA]	9/15 (60,0%)	3,78 [0,99; 4,11]	0,30 [0,07; 1,33] p=0,1138	0,52 [0,23; 1,20] p=0,1262	-28,80% [-62,40%; 4,90%] p=0,0937	0,33 [0,11; 0,99] p=0,0490
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4792								
I	25/59 (42,4%)	17,84 [5,75; NA]	29/58 (50,0%)	4,76 [2,79; NA]	0,73 [0,35; 1,52] p=0,4100	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4096	-7,60% [-25,60%; 10,40%] p=0,4067	0,66 [0,38; 1,14] p=0,1333
II	27/45 (60,0%)	3,75 [1,08; 7,46]	25/47 (53,2%)	3,15 [1,87; 4,99]	1,32 [0,58; 3,02] p=0,5125	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5107	6,80% [-13,40%; 27,00%] p=0,5090	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7907
III	17/31 (54,8%)	2,79 [1,15; 5,62]	14/30 (46,7%)	2,92 [1,05; NA]	1,39 [0,51; 3,80] p=0,5267	1,18 [0,71; 1,93] p=0,5257	8,20% [-16,80%; 33,20%] p=0,5219	1,22 [0,59; 2,50] p=0,5986
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6567								
I	12/24 (50,0%)	7,66 [1,87; NA]	10/20 (50,0%)	5,82 [1,91; NA]	1,00 [0,30; 3,28] p=1,0000	1,00 [0,55; 1,81] p=1,0000	0,00% [-29,70%; 29,70%] p=1,0000	0,92 [0,39; 2,15] p=0,8428

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	34/65 (52,3%)	5,16 [2,86; NA]	42/80 (52,5%)	2,86 [1,94; 4,11]	0,99 [0,52; 1,91] p=0,9817	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9816	-0,20% [-16,50%; 16,20%] p=0,9816	0,73 [0,46; 1,17] p=0,1903
III	7/18 (38,9%)	1,94 [0,99; NA]	5/12 (41,7%)	5,06 [0,99; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8811	0,93 [0,39; 2,26] p=0,8786	-2,80% [-38,60%; 33,10%] p=0,8793	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6330
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,6772								
2-3	58/114 (50,9%)	5,75 [2,86; 17,48]	57/113 (50,4%)	3,75 [2,60; 5,82]	1,02 [0,60; 1,71] p=0,9479	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9478	0,40% [-12,60%; 13,40%] p=0,9478	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5075
>=4	11/21 (52,4%)	5,16 [1,94; NA]	11/22 (50,0%)	3,32 [1,91; NA]	1,10 [0,33; 3,64] p=0,8774	1,05 [0,58; 1,88] p=0,8759	2,40% [-27,50%; 32,30%] p=0,8759	0,75 [0,32; 1,76] p=0,5041
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8924								
IgG	37/69 (53,6%)	5,75 [2,79; NA]	35/69 (50,7%)	3,75 [2,10; 12,12]	1,12 [0,58; 2,19] p=0,7342	1,06 [0,77; 1,46] p=0,7334	2,90% [-13,80%; 19,60%] p=0,7331	0,91 [0,57; 1,46] p=0,6952
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	2,86 [1,18; NA]	13/27 (48,1%)	4,11 [1,87; NA]	1,15 [0,40; 3,29] p=0,7910	1,07 [0,64; 1,82] p=0,7896	3,60% [-22,60%; 29,80%] p=0,7890	1,02 [0,47; 2,21] p=0,9516
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,8149								
Hochrisiko	17/36 (47,2%)	2,86 [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	3,75 [1,87; NA]	1,02 [0,39; 2,70] p=0,9644	1,01 [0,60; 1,69] p=0,9641	0,60% [-23,60%; 24,70%] p=0,9641	0,86 [0,42; 1,76] p=0,6722

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	31/58 (53,4%)	5,75 [3,09; NA]	32/63 (50,8%)	3,75 [2,10; NA]	1,11 [0,55; 2,27] p=0,7712	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7701	2,70% [-15,20%; 20,50%] p=0,7702	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6719
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7237								
normal	61/121 (50,4%)	5,75 [3,75; 17,84]	55/112 (49,1%)	3,81 [2,60; 8,61]	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8424	1,03 [0,79; 1,33] p=0,8422	1,30% [-11,50%; 14,20%] p=0,8421	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4155
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	0,99 [0,99; NA]	13/23 (56,5%)	3,75 [0,99; 4,70]	1,03 [0,27; 3,92] p=0,9709	1,01 [0,57; 1,80] p=0,9704	0,60% [-32,30%; 33,50%] p=0,9705	1,00 [0,38; 2,60] p=0,9938
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6718								
ECOG-PS 0	39/80 (48,8%)	14,19 [2,86; NA]	31/66 (47,0%)	4,76 [2,79; NA]	1,07 [0,56; 2,06] p=0,8309	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8306	1,80% [-14,50%; 18,10%] p=0,8303	0,96 [0,59; 1,55] p=0,8664
ECOG-PS >=1	30/55 (54,5%)	4,86 [2,17; 14,00]	37/69 (53,6%)	3,09 [1,91; 5,06]	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9188	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9184	0,90% [-16,70%; 18,60%] p=0,9184	0,79 [0,48; 1,28] p=0,3393
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5496								
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	NA [2,83; NA]	20/44 (45,5%)	3,78 [1,91; NA]	0,70 [0,29; 1,70] p=0,4327	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4349	-8,60% [-29,90%; 12,60%] p=0,4270	0,71 [0,35; 1,41] p=0,3237
>60 ml/min	55/97 (56,7%)	4,99 [2,83; 14,19]	48/91 (52,7%)	3,75 [2,10; 5,78]	1,17 [0,66; 2,08] p=0,5872	1,07 [0,83; 1,40] p=0,5871	4,00% [-10,30%; 18,20%] p=0,5860	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5478

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3758								
<65 kg	17/42 (40,5%)	NA [2,79; NA]	17/28 (60,7%)	3,55 [1,87; 12,12]	0,44 [0,17; 1,17] p=0,0994	0,67 [0,42; 1,07] p=0,0926	-20,20% [-43,60%; 3,20%] p=0,0901	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1249
65 bis <85 kg	32/60 (53,3%)	5,16 [2,83; NA]	39/78 (50,0%)	3,75 [2,66; 5,82]	1,14 [0,58; 2,24] p=0,6988	1,07 [0,77; 1,48] p=0,6966	3,30% [-13,50%; 20,10%] p=0,6975	0,91 [0,56; 1,46] p=0,6796
>=85 kg	20/33 (60,6%)	4,86 [1,87; 17,48]	12/29 (41,4%)	3,81 [1,87; NA]	2,18 [0,79; 6,02] p=0,1338	1,47 [0,88; 2,45] p=0,1450	19,20% [-5,30%; 43,70%] p=0,1237	1,22 [0,58; 2,55] p=0,5993
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8828								
ja	50/104 (48,1%)	5,75 [2,86; NA]	50/104 (48,1%)	3,78 [2,79; 8,61]	1,00 [0,58; 1,72] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,33] p=1,0000	0,00% [-13,60%; 13,60%] p=1,0000	0,87 [0,58; 1,30] p=0,5089
nein	19/31 (61,3%)	5,62 [2,83; NA]	18/31 (58,1%)	3,75 [1,91; NA]	1,14 [0,41; 3,16] p=0,7973	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7958	3,20% [-21,20%; 27,60%] p=0,7956	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4448
EORTC QLQ- C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/135 (55,6%)	4,37 [2,23; 10,68]	81/135 (60,0%)	4,76 [3,15; 6,08]	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4460	0,92 [0,76; 1,13] p=0,4428	-4,50% [-16,20%; 7,10%] p=0,4423	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5506

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8863								
<65 Jahre	29/56 (51,8%)	2,86 [1,91; NA]	29/47 (61,7%)	5,55 [2,89; 9,23]	0,67 [0,30; 1,47] p=0,3145	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3104	-9,90% [-29,00%; 9,20%] p=0,3086	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7043
>=65 Jahre	46/79 (58,2%)	4,73 [2,10; 11,63]	52/88 (59,1%)	4,70 [2,96; 6,01]	0,96 [0,52; 1,79] p=0,9102	0,98 [0,76; 1,27] p=0,9100	-0,90% [-15,80%; 14,10%] p=0,9100	0,85 [0,57; 1,28] p=0,4453
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8245								
männlich	35/70 (50,0%)	5,82 [2,86; NA]	40/72 (55,6%)	6,47 [3,02; 9,23]	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5088	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5085	-5,60% [-22,00%; 10,80%] p=0,5067	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4253
weiblich	40/65 (61,5%)	2,79 [1,91; 7,69]	41/63 (65,1%)	3,71 [2,23; 5,55]	0,86 [0,42; 1,76] p=0,6790	0,95 [0,73; 1,23] p=0,6778	-3,50% [-20,20%; 13,10%] p=0,6775	0,92 [0,59; 1,44] p=0,7166
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2880								
weiß	64/119 (53,8%)	4,73 [2,79; 11,63]	73/120 (60,8%)	4,70 [3,06; 6,08]	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2714	0,88 [0,71; 1,10] p=0,2721	-7,10% [-19,60%; 5,50%] p=0,2693	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2305
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	1,87 [0,99; 4,67]	8/15 (53,3%)	5,95 [0,99; NA]	1,93 [0,45; 8,33] p=0,3863	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3886	15,40% [-18,50%; 49,40%] p=0,3736	1,46 [0,57; 3,73] p=0,4301

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9288								
I	36/59 (61,0%)	4,01 [1,91; 7,59]	41/58 (70,7%)	4,76 [3,06; 6,47]	0,65 [0,30; 1,40] p=0,2722	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2724	-9,70% [-26,80%; 7,40%] p=0,2673	0,87 [0,55; 1,37] p=0,5385
II	27/45 (60,0%)	2,99 [2,00; 17,84]	25/47 (53,2%)	5,06 [2,86; 8,67]	1,32 [0,58; 3,02] p=0,5125	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5107	6,80% [-13,40%; 27,00%] p=0,5090	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8730
III	12/31 (38,7%)	12,71 [1,87; NA]	15/30 (50,0%)	3,15 [1,94; NA]	0,63 [0,23; 1,75] p=0,3787	0,77 [0,44; 1,37] p=0,3784	-11,30% [-36,10%; 13,50%] p=0,3719	0,79 [0,37; 1,71] p=0,5494
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2647								
I	12/24 (50,0%)	5,82 [1,08; NA]	17/20 (85,0%)	3,75 [1,05; 5,55]	0,18 [0,04; 0,76] p=0,0159	0,59 [0,38; 0,91] p=0,0182	-35,00% [-60,40%; -9,60%] p=0,0069	0,53 [0,25; 1,12] p=0,0959
II	42/65 (64,6%)	2,86 [2,00; 7,69]	43/80 (53,8%)	5,95 [2,89; 8,67]	1,57 [0,80; 3,08] p=0,1880	1,20 [0,92; 1,58] p=0,1837	10,90% [-5,10%; 26,80%] p=0,1819	1,03 [0,67; 1,59] p=0,8762
III	5/18 (27,8%)	NA [1,02; NA]	7/12 (58,3%)	2,89 [1,12; 11,11]	0,28 [0,06; 1,28] p=0,0999	0,48 [0,20; 1,15] p=0,1004	-30,60% [-65,30%; 4,20%] p=0,0846	0,76 [0,23; 2,52] p=0,6498
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3697								
2-3	64/114 (56,1%)	3,71 [2,10; 7,59]	68/113 (60,2%)	4,76 [3,15; 6,54]	0,85 [0,50; 1,44] p=0,5385	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5379	-4,00% [-16,90%; 8,80%] p=0,5372	0,93 [0,65; 1,31] p=0,6630

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	11/21 (52,4%)	12,71 [1,25; NA]	13/22 (59,1%)	5,36 [1,87; 8,67]	0,76 [0,23; 2,54] p=0,6616	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6593	-6,70% [-36,30%; 22,90%] p=0,6572	0,64 [0,28; 1,47] p=0,2968
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4545								
IgG	42/69 (60,9%)	4,37 [2,00; 10,68]	44/69 (63,8%)	5,06 [3,22; 6,47]	0,88 [0,44; 1,76] p=0,7263	0,95 [0,74; 1,24] p=0,7255	-2,90% [-19,10%; 13,30%] p=0,7252	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6305
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	2,99 [1,18; NA]	12/27 (44,4%)	5,55 [2,33; NA]	1,34 [0,47; 3,83] p=0,5893	1,16 [0,67; 2,02] p=0,5882	7,30% [-18,80%; 33,40%] p=0,5848	1,42 [0,66; 3,04] p=0,3715
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0704								
Hochrisiko	21/36 (58,3%)	2,79 [1,28; 7,69]	14/30 (46,7%)	6,54 [2,00; 10,84]	1,60 [0,60; 4,25] p=0,3480	1,25 [0,78; 2,00] p=0,3539	11,70% [-12,40%; 35,70%] p=0,3416	1,53 [0,76; 3,07] p=0,2292
Standardrisiko	32/58 (55,2%)	4,67 [2,10; 17,84]	43/63 (68,3%)	3,15 [1,94; 5,55]	0,57 [0,27; 1,20] p=0,1403	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1457	-13,10% [-30,30%; 4,10%] p=0,1361	0,68 [0,43; 1,08] p=0,1018
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0106								
normal	67/121 (55,4%)	4,67 [2,23; 11,40]	73/112 (65,2%)	3,94 [2,89; 5,91]	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1275	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1272	-9,80% [-22,30%; 2,70%] p=0,1242	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0735
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	2,37 [0,95; NA]	8/23 (34,8%)	NA [1,91; NA]	2,50 [0,64; 9,77] p=0,1891	1,64 [0,80; 3,38] p=0,1768	22,40% [-10,10%; 54,80%] p=0,1764	2,71 [0,91; 8,03] p=0,0722

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7058								
ECOG-PS 0	48/80 (60,0%)	2,99 [1,91; 7,69]	44/66 (66,7%)	3,06 [2,00; 5,65]	0,75 [0,38; 1,48] p=0,4079	0,90 [0,70; 1,15] p=0,4035	-6,70% [-22,30%; 9,00%] p=0,4034	0,82 [0,54; 1,24] p=0,3392
ECOG-PS >=1	27/55 (49,1%)	7,59 [2,10; NA]	37/69 (53,6%)	6,01 [3,75; 9,23]	0,83 [0,41; 1,70] p=0,6173	0,92 [0,65; 1,30] p=0,6182	-4,50% [-22,20%; 13,20%] p=0,6156	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6413
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2814								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	1,97 [1,28; 4,73]	26/44 (59,1%)	2,96 [1,91; 5,65]	1,33 [0,54; 3,27] p=0,5353	1,11 [0,80; 1,56] p=0,5313	6,70% [-14,20%; 27,60%] p=0,5307	1,19 [0,68; 2,09] p=0,5372
>60 ml/min	50/97 (51,5%)	7,00 [2,79; NA]	55/91 (60,4%)	5,91 [3,71; 7,66]	0,70 [0,39; 1,24] p=0,2210	0,85 [0,66; 1,10] p=0,2206	-8,90% [-23,00%; 5,20%] p=0,2176	0,79 [0,53; 1,16] p=0,2216
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6110								
<65 kg	25/42 (59,5%)	2,79 [1,87; 11,63]	17/28 (60,7%)	3,94 [1,91; 6,01]	0,95 [0,36; 2,53] p=0,9212	0,98 [0,67; 1,45] p=0,9204	-1,20% [-24,60%; 22,20%] p=0,9206	0,92 [0,49; 1,73] p=0,7895
65 bis <85 kg	34/60 (56,7%)	4,43 [1,91; 11,40]	46/78 (59,0%)	5,36 [3,15; 8,41]	0,91 [0,46; 1,80] p=0,7862	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7862	-2,30% [-18,90%; 14,30%] p=0,7856	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7842
>=85 kg	16/33 (48,5%)	7,00 [2,07; NA]	18/29 (62,1%)	4,76 [1,05; 11,11]	0,57 [0,21; 1,59] p=0,2874	0,78 [0,50; 1,23] p=0,2845	-13,60% [-38,10%; 11,00%] p=0,2781	0,66 [0,33; 1,32] p=0,2387

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,4006								
ja	60/104 (57,7%)	4,01 [2,07; 7,69]	60/104 (57,7%)	3,84 [3,02; 5,95]	1,00 [0,58; 1,73] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,26] p=1,0000	0,00% [-13,40%; 13,40%] p=1,0000	0,94 [0,65; 1,34] p=0,7163
nein	15/31 (48,4%)	5,82 [1,97; NA]	21/31 (67,7%)	6,01 [1,94; 11,11]	0,45 [0,16; 1,25] p=0,1256	0,71 [0,46; 1,11] p=0,1315	-19,40% [-43,40%; 4,70%] p=0,1153	0,69 [0,35; 1,35] p=0,2749

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Physische Funktion

Anhang 4-J Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Physische Funktion*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Physische Funktion >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	58/135 (43,0%)	12,22 [7,26; NA]	47/135 (34,8%)	20,73 [6,47; NA]	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1959	1,22 [0,90; 1,66] p=0,1998	7,70% [-4,00%; 19,40%] p=0,1961	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6233
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7329								
<65 Jahre	19/56 (33,9%)	20,50 [5,58; NA]	16/47 (34,0%)	NA [2,83; NA]	0,99 [0,44; 2,26] p=0,9903	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9903	-0,10% [-18,50%; 18,30%] p=0,9903	0,99 [0,51; 1,96] p=0,9887
>=65 Jahre	39/79 (49,4%)	10,88 [6,28; NA]	31/88 (35,2%)	20,73 [5,95; NA]	1,79 [0,96; 3,34] p=0,0653	1,40 [0,98; 2,01] p=0,0667	14,10% [-0,70%; 29,00%] p=0,0624	1,13 [0,70; 1,81] p=0,6257
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7187								
männlich	30/70 (42,9%)	10,84 [6,28; NA]	27/72 (37,5%)	20,73 [4,73; NA]	1,25 [0,64; 2,45] p=0,5165	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5157	5,40% [-10,80%; 21,50%] p=0,5145	1,01 [0,60; 1,71] p=0,9664
weiblich	28/65 (43,1%)	12,32 [5,55; NA]	20/63 (31,7%)	NA [5,95; NA]	1,63 [0,79; 3,35] p=0,1873	1,36 [0,86; 2,14] p=0,1909	11,30% [-5,30%; 28,00%] p=0,1821	1,17 [0,65; 2,09] p=0,6094

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7303								
weiß	49/119 (41,2%)	20,50 [7,46; NA]	42/120 (35,0%)	20,73 [5,95; NA]	1,30 [0,77; 2,19] p=0,3265	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3269	6,20% [-6,10%; 18,50%] p=0,3246	1,05 [0,69; 1,60] p=0,8059
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	6,28 [1,91; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	2,57 [0,60; 11,06] p=0,2075	1,69 [0,73; 3,89] p=0,2199	22,90% [-11,10%; 57,00%] p=0,1872	1,35 [0,44; 4,11] p=0,5968
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6307								
I	22/59 (37,3%)	22,64 [10,84; NA]	21/58 (36,2%)	20,73 [6,47; NA]	1,05 [0,49; 2,22] p=0,9039	1,03 [0,64; 1,66] p=0,9035	1,10% [-16,40%; 18,60%] p=0,9035	0,86 [0,47; 1,58] p=0,6391
II	22/45 (48,9%)	6,28 [2,04; NA]	14/47 (29,8%)	NA [2,10; NA]	2,25 [0,96; 5,31] p=0,0620	1,64 [0,96; 2,79] p=0,0674	19,10% [-0,50%; 38,70%] p=0,0561	1,46 [0,74; 2,89] p=0,2745
III	14/31 (45,2%)	7,49 [1,94; NA]	12/30 (40,0%)	4,89 [2,86; NA]	1,24 [0,45; 3,42] p=0,6861	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6844	5,20% [-19,60%; 29,90%] p=0,6831	1,11 [0,51; 2,41] p=0,7992
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6848								
I	8/24 (33,3%)	NA [8,38; NA]	8/20 (40,0%)	NA [1,97; NA]	0,75 [0,22; 2,57] p=0,6509	0,83 [0,38; 1,82] p=0,6468	-6,70% [-35,20%; 21,90%] p=0,6475	0,71 [0,27; 1,89] p=0,4923
II	29/65 (44,6%)	22,64 [3,81; NA]	25/80 (31,3%)	20,73 [5,62; NA]	1,77 [0,90; 3,50] p=0,0990	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0991	13,40% [-2,40%; 29,20%] p=0,0970	1,19 [0,69; 2,04] p=0,5354

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	5/18 (27,8%)	NA [1,12; NA]	4/12 (33,3%)	4,73 [0,99; 7,79]	0,77 [0,16; 3,74] p=0,7491	0,83 [0,28; 2,49] p=0,7438	-5,60% [-39,30%; 28,20%] p=0,7470	1,03 [0,28; 3,88] p=0,9610
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2770								
2-3	45/114 (39,5%)	12,32 [7,26; NA]	41/113 (36,3%)	20,73 [5,95; NA]	1,15 [0,67; 1,96] p=0,6211	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6206	3,20% [-9,40%; 15,80%] p=0,6201	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9290
>=4	13/21 (61,9%)	7,46 [1,91; 22,64]	6/22 (27,3%)	NA [1,94; NA]	4,33 [1,20; 15,69] p=0,0239	2,27 [1,06; 4,86] p=0,0346	34,60% [6,70%; 62,50%] p=0,0149	1,69 [0,62; 4,66] p=0,3072
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9895								
IgG	28/69 (40,6%)	22,64 [7,46; NA]	21/69 (30,4%)	20,73 [6,47; NA]	1,56 [0,77; 3,15] p=0,2147	1,33 [0,84; 2,11] p=0,2172	10,10% [-5,70%; 26,00%] p=0,2105	1,12 [0,63; 1,98] p=0,6986
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	6,28 [2,10; 12,22]	12/27 (44,4%)	5,62 [1,87; NA]	1,77 [0,61; 5,11] p=0,2931	1,32 [0,78; 2,22] p=0,2976	14,20% [-11,80%; 40,10%] p=0,2840	0,99 [0,46; 2,13] p=0,9726
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4879								
Hochrisiko	15/36 (41,7%)	22,64 [3,81; 22,64]	12/30 (40,0%)	4,86 [1,87; NA]	1,07 [0,40; 2,87] p=0,8918	1,04 [0,58; 1,87] p=0,8911	1,70% [-22,10%; 25,50%] p=0,8909	0,78 [0,36; 1,71] p=0,5419
Standardrisiko	23/58 (39,7%)	NA [8,38; NA]	19/63 (30,2%)	20,73 [9,49; 20,73]	1,52 [0,72; 3,23] p=0,2750	1,31 [0,80; 2,15] p=0,2754	9,50% [-7,40%; 26,40%] p=0,2718	1,18 [0,64; 2,19] p=0,5924

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1388								
normal	54/121 (44,6%)	12,22 [6,47; NA]	37/112 (33,0%)	20,73 [7,79; NA]	1,63 [0,96; 2,78] p=0,0706	1,35 [0,97; 1,88] p=0,0741	11,60% [-0,80%; 24,00%] p=0,0674	1,23 [0,81; 1,88] p=0,3312
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [2,83; NA]	10/23 (43,5%)	5,62 [0,99; NA]	0,52 [0,13; 2,16] p=0,3711	0,66 [0,25; 1,70] p=0,3865	-14,90% [-46,10%; 16,20%] p=0,3483	0,51 [0,16; 1,67] p=0,2662
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0621								
ECOG-PS 0	32/80 (40,0%)	20,50 [8,38; NA]	15/66 (22,7%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,09; 4,70] p=0,0267	1,76 [1,05; 2,96] p=0,0330	17,30% [2,50%; 32,00%] p=0,0217	1,72 [0,93; 3,19] p=0,0857
ECOG-PS >=1	26/55 (47,3%)	7,46 [2,14; NA]	32/69 (46,4%)	5,62 [2,17; 20,73]	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9212	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9208	0,90% [-16,80%; 18,60%] p=0,9209	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4580
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0163								
=<60 ml/min	20/38 (52,6%)	6,28 [2,83; 10,88]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	3,78 [1,46; 9,77] p=0,0053	2,32 [1,24; 4,32] p=0,0082	29,90% [9,80%; 50,00%] p=0,0036	2,33 [1,09; 5,01] p=0,0300
>60 ml/min	38/97 (39,2%)	22,64 [8,38; NA]	37/91 (40,7%)	9,49 [5,62; NA]	0,94 [0,52; 1,69] p=0,8359	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8354	-1,50% [-15,50%; 12,50%] p=0,8355	0,80 [0,51; 1,27] p=0,3513

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9299								
<65 kg	17/42 (40,5%)	10,88 [5,55; NA]	8/28 (28,6%)	NA [1,87; NA]	1,70 [0,61; 4,74] p=0,3120	1,42 [0,71; 2,83] p=0,3232	11,90% [-10,50%; 34,30%] p=0,2969	1,26 [0,53; 2,97] p=0,6002
65 bis <85 kg	29/60 (48,3%)	10,84 [2,89; NA]	31/78 (39,7%)	7,79 [4,89; NA]	1,42 [0,72; 2,80] p=0,3147	1,22 [0,83; 1,77] p=0,3107	8,60% [-8,10%; 25,30%] p=0,3125	1,08 [0,64; 1,80] p=0,7772
>=85 kg	12/33 (36,4%)	NA [4,76; NA]	8/29 (27,6%)	NA [2,86; NA]	1,50 [0,51; 4,42] p=0,4643	1,32 [0,63; 2,77] p=0,4659	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4566	1,12 [0,46; 2,75] p=0,8072
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2304								
ja	43/104 (41,3%)	12,22 [6,47; NA]	31/104 (29,8%)	NA [7,79; NA]	1,66 [0,94; 2,94] p=0,0830	1,39 [0,95; 2,02] p=0,0858	11,50% [-1,40%; 24,50%] p=0,0800	1,25 [0,78; 1,99] p=0,3528
nein	15/31 (48,4%)	NA [1,87; NA]	16/31 (51,6%)	5,68 [1,87; NA]	0,88 [0,33; 2,38] p=0,8011	0,94 [0,57; 1,54] p=0,7996	-3,20% [-28,10%; 21,70%] p=0,7994	0,78 [0,38; 1,61] p=0,5075
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Physische Funktion >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/135 (63,0%)	3,94 [2,83; 6,50]	77/135 (57,0%)	4,67 [2,86; 6,70]	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2734	1,11 [0,92; 1,35] p=0,2734	6,50% [-5,10%; 18,10%] p=0,2717	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8540

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Interaktion: p=0,8806								
<65 Jahre	32/56 (57,1%)	3,94 [2,10; 10,48]	24/47 (51,1%)	5,58 [1,91; 14,36]	1,28 [0,59; 2,79] p=0,5392	1,12 [0,78; 1,60] p=0,5406	6,10% [-13,20%; 25,40%] p=0,5369	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8821
>=65 Jahre	53/79 (67,1%)	4,01 [2,40; 6,24]	53/88 (60,2%)	3,94 [2,86; 6,50]	1,35 [0,71; 2,54] p=0,3593	1,11 [0,89; 1,40] p=0,3569	6,90% [-7,70%; 21,40%] p=0,3556	1,01 [0,69; 1,49] p=0,9442
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7279								
männlich	44/70 (62,9%)	6,24 [3,06; 8,57]	41/72 (56,9%)	5,58 [2,83; 7,79]	1,28 [0,65; 2,51] p=0,4739	1,10 [0,84; 1,45] p=0,4729	5,90% [-10,20%; 22,00%] p=0,4714	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7902
weiblich	41/65 (63,1%)	3,09 [2,17; 5,58]	36/63 (57,1%)	3,94 [2,14; 6,50]	1,28 [0,63; 2,60] p=0,4947	1,10 [0,83; 1,47] p=0,4944	5,90% [-11,00%; 22,90%] p=0,4923	1,10 [0,70; 1,73] p=0,6770
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2487								
weiß	74/119 (62,2%)	3,94 [2,83; 6,50]	72/120 (60,0%)	3,94 [2,86; 6,50]	1,10 [0,65; 1,84] p=0,7296	1,04 [0,85; 1,27] p=0,7291	2,20% [-10,20%; 14,50%] p=0,7290	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7141
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	4,67 [1,02; 19,52]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	4,40 [0,97; 19,85] p=0,0524	2,06 [0,94; 4,54] p=0,0719	35,40% [2,50%; 68,40%] p=0,0351	1,80 [0,61; 5,26] p=0,2849

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7168								
I	42/59 (71,2%)	3,09 [2,27; 6,54]	35/58 (60,3%)	5,58 [3,06; 8,54]	1,62 [0,75; 3,51] p=0,2184	1,18 [0,91; 1,54] p=0,2205	10,80% [-6,20%; 27,90%] p=0,2137	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7407
II	29/45 (64,4%)	4,89 [2,86; 10,68]	24/47 (51,1%)	5,09 [2,86; 8,35]	1,74 [0,75; 4,01] p=0,1966	1,26 [0,89; 1,80] p=0,1978	13,40% [-6,60%; 33,40%] p=0,1897	0,98 [0,56; 1,69] p=0,9331
III	14/31 (45,2%)	3,94 [1,28; NA]	18/30 (60,0%)	2,00 [1,91; 8,41]	0,55 [0,20; 1,52] p=0,2499	0,75 [0,46; 1,22] p=0,2515	-14,80% [-39,60%; 9,90%] p=0,2406	0,78 [0,38; 1,59] p=0,4967
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1239								
I	20/24 (83,3%)	2,83 [1,91; 6,24]	11/20 (55,0%)	7,66 [3,75; NA]	4,09 [1,02; 16,40] p=0,0426	1,51 [0,98; 2,34] p=0,0611	28,30% [1,90%; 54,70%] p=0,0355	2,24 [1,06; 4,73] p=0,0353
II	41/65 (63,1%)	5,58 [3,09; 9,92]	44/80 (55,0%)	5,09 [2,86; 7,79]	1,40 [0,72; 2,73] p=0,3277	1,15 [0,87; 1,50] p=0,3231	8,10% [-7,90%; 24,10%] p=0,3229	0,87 [0,57; 1,34] p=0,5315
III	7/18 (38,9%)	4,01 [1,05; NA]	7/12 (58,3%)	2,00 [1,15; NA]	0,46 [0,10; 2,01] p=0,3038	0,67 [0,32; 1,41] p=0,2900	-19,40% [-55,30%; 16,40%] p=0,2878	0,84 [0,29; 2,44] p=0,7547
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,9557								
2-3	70/114 (61,4%)	4,17 [3,06; 6,54]	64/113 (56,6%)	4,76 [2,86; 6,70]	1,22 [0,72; 2,07] p=0,4663	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4661	4,80% [-8,00%; 17,50%] p=0,4648	0,99 [0,71; 1,40] p=0,9786

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	15/21 (71,4%)	2,17 [1,18; 20,80]	13/22 (59,1%)	3,15 [1,87; 14,95]	1,73 [0,48; 6,18] p=0,4017	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3988	12,30% [-15,90%; 40,50%] p=0,3912	1,00 [0,46; 2,17] p=0,9917
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4133								
IgG	46/69 (66,7%)	4,89 [2,79; 7,00]	40/69 (58,0%)	4,67 [2,86; 7,75]	1,45 [0,73; 2,90] p=0,2936	1,15 [0,89; 1,49] p=0,2942	8,70% [-7,40%; 24,80%] p=0,2899	1,07 [0,70; 1,64] p=0,7613
nicht-IgG	18/29 (62,1%)	2,86 [1,18; 9,92]	17/27 (63,0%)	3,06 [1,91; 9,49]	0,96 [0,33; 2,84] p=0,9454	0,99 [0,66; 1,48] p=0,9449	-0,90% [-26,30%; 24,50%] p=0,9449	0,84 [0,42; 1,67] p=0,6151
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,8203								
Hochrisiko	21/36 (58,3%)	4,01 [1,94; 7,39]	15/30 (50,0%)	3,71 [1,68; 15,87]	1,40 [0,53; 3,71] p=0,5017	1,17 [0,74; 1,83] p=0,5038	8,30% [-15,70%; 32,40%] p=0,4974	1,10 [0,56; 2,16] p=0,7770
Standardrisiko	39/58 (67,2%)	3,75 [2,83; 6,50]	39/63 (61,9%)	4,67 [2,86; 6,70]	1,26 [0,60; 2,67] p=0,5417	1,09 [0,83; 1,42] p=0,5395	5,30% [-11,70%; 22,40%] p=0,5389	1,01 [0,64; 1,58] p=0,9802
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4750								
normal	80/121 (66,1%)	3,75 [2,79; 6,24]	66/112 (58,9%)	3,94 [2,86; 6,50]	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2582	1,12 [0,92; 1,37] p=0,2605	7,20% [-5,20%; 19,60%] p=0,2565	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9712
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	7,39 [1,91; NA]	11/23 (47,8%)	6,50 [1,74; NA]	0,61 [0,15; 2,37] p=0,4768	0,75 [0,33; 1,70] p=0,4864	-12,10% [-44,50%; 20,20%] p=0,4631	0,67 [0,23; 1,94] p=0,4619

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7979								
ECOG-PS 0	53/80 (66,3%)	4,01 [2,86; 6,54]	37/66 (56,1%)	4,67 [2,83; 14,95]	1,54 [0,79; 3,01] p=0,2092	1,18 [0,91; 1,54] p=0,2163	10,20% [-5,60%; 26,00%] p=0,2072	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8087
ECOG-PS >=1	32/55 (58,2%)	3,94 [2,07; 10,48]	40/69 (58,0%)	3,75 [2,83; 6,70]	1,01 [0,49; 2,07] p=0,9812	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9811	0,20% [-17,30%; 17,70%] p=0,9811	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8742
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7695								
=<60 ml/min	23/38 (60,5%)	2,86 [1,28; 6,24]	26/44 (59,1%)	3,75 [2,04; 7,79]	1,06 [0,44; 2,57] p=0,8955	1,02 [0,72; 1,46] p=0,8947	1,40% [-19,80%; 22,70%] p=0,8948	1,10 [0,62; 1,95] p=0,7560
>60 ml/min	62/97 (63,9%)	5,58 [2,86; 7,00]	51/91 (56,0%)	5,09 [2,86; 7,75]	1,39 [0,77; 2,50] p=0,2718	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2739	7,90% [-6,10%; 21,80%] p=0,2695	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9338
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7404								
<65 kg	25/42 (59,5%)	2,86 [1,94; 6,50]	17/28 (60,7%)	3,09 [1,91; 6,50]	0,95 [0,36; 2,53] p=0,9212	0,98 [0,67; 1,45] p=0,9204	-1,20% [-24,60%; 22,20%] p=0,9206	0,98 [0,52; 1,85] p=0,9474
65 bis <85 kg	37/60 (61,7%)	6,24 [2,86; 12,35]	43/78 (55,1%)	3,94 [2,86; 8,54]	1,31 [0,66; 2,60] p=0,4421	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4370	6,50% [-10,00%; 23,10%] p=0,4381	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6121
>=85 kg	23/33 (69,7%)	3,75 [1,91; 6,54]	17/29 (58,6%)	5,58 [1,91; 7,75]	1,62 [0,57; 4,63] p=0,3670	1,19 [0,81; 1,74] p=0,3716	11,10% [-12,70%; 34,90%] p=0,3620	1,19 [0,63; 2,25] p=0,5979

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2166								
ja	65/104 (62,5%)	4,89 [2,83; 6,54]	53/104 (51,0%)	3,94 [2,86; 8,41]	1,60 [0,92; 2,79] p=0,0939	1,23 [0,96; 1,56] p=0,0959	11,50% [-1,80%; 24,90%] p=0,0909	1,12 [0,78; 1,62] p=0,5424
nein	20/31 (64,5%)	3,06 [2,17; 10,48]	24/31 (77,4%)	3,91 [1,87; 6,70]	0,53 [0,17; 1,62] p=0,2670	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2685	-12,90% [-35,30%; 9,50%] p=0,2582	0,74 [0,41; 1,36] p=0,3321
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Physische Funktion >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/135 (29,6%)	NA [16,85; NA]	29/135 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,89; 2,64] p=0,1204	1,38 [0,91; 2,11] p=0,1293	8,30% [-2,30%; 18,80%] p=0,1241	1,22 [0,75; 1,99] p=0,4211
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5624								
<65 Jahre	14/56 (25,0%)	NA [8,38; NA]	11/47 (23,4%)	NA [6,74; NA]	1,09 [0,44; 2,70] p=0,8515	1,07 [0,54; 2,13] p=0,8509	1,60% [-15,00%; 18,20%] p=0,8504	0,98 [0,44; 2,17] p=0,9541
>=65 Jahre	26/79 (32,9%)	NA [15,21; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,95; 3,84] p=0,0689	1,61 [0,96; 2,70] p=0,0722	12,50% [-0,90%; 25,80%] p=0,0675	1,32 [0,72; 2,42] p=0,3669
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1696								
männlich	18/70 (25,7%)	NA [16,85; NA]	18/72 (25,0%)	NA [9,49; NA]	1,04 [0,49; 2,21] p=0,9223	1,03 [0,58; 1,81] p=0,9221	0,70% [-13,60%; 15,00%] p=0,9221	0,87 [0,45; 1,67] p=0,6724

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	22/65 (33,8%)	22,64 [8,38; NA]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,06; 5,54] p=0,0348	1,94 [1,03; 3,66] p=0,0412	16,40% [1,50%; 31,20%] p=0,0304	1,71 [0,82; 3,56] p=0,1488
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6249								
weiß	33/119 (27,7%)	NA [22,64; NA]	26/120 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,77; 2,51] p=0,2780	1,28 [0,82; 2,00] p=0,2793	6,10% [-4,80%; 17,00%] p=0,2759	1,13 [0,68; 1,90] p=0,6370
nicht-weiß	7/16 (43,8%)	15,21 [3,71; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,99; NA]	3,11 [0,63; 15,49] p=0,1643	2,19 [0,69; 6,94] p=0,1839	23,80% [-7,90%; 55,40%] p=0,1411	1,67 [0,42; 6,59] p=0,4650
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3935								
I	11/59 (18,6%)	NA [22,64; NA]	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,35; 2,19] p=0,7816	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7809	-2,00% [-16,40%; 12,40%] p=0,7807	0,77 [0,34; 1,75] p=0,5309
II	17/45 (37,8%)	16,85 [5,55; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,12; 7,81] p=0,0261	2,22 [1,06; 4,63] p=0,0333	20,80% [3,00%; 38,50%] p=0,0221	1,78 [0,76; 4,16] p=0,1855
III	12/31 (38,7%)	8,38 [2,10; NA]	9/30 (30,0%)	6,74 [4,76; NA]	1,47 [0,51; 4,27] p=0,4778	1,29 [0,64; 2,61] p=0,4776	8,70% [-15,00%; 32,40%] p=0,4718	1,25 [0,52; 3,00] p=0,6232
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1494								
I	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0%)	NA [9,49; NA]	0,27 [0,05; 1,59] p=0,1368	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1590	-16,70% [-38,60%; 5,30%] p=0,1369	0,29 [0,06; 1,49] p=0,1382

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	23/65 (35,4%)	22,64 [10,02; NA]	14/80 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,20; 5,57] p=0,0144	2,02 [1,13; 3,60] p=0,0170	17,90% [3,60%; 32,20%] p=0,0142	1,67 [0,86; 3,26] p=0,1326
III	4/18 (22,2%)	NA [1,12; NA]	2/12 (16,7%)	7,79 [2,86; 7,79]	1,43 [0,22; 9,38] p=0,7141	1,33 [0,29; 6,17] p=0,7129	5,60% [-23,00%; 34,10%] p=0,7026	1,91 [0,35; 10,52] p=0,4564
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0947								
2-3	29/114 (25,4%)	NA [16,85; NA]	26/113 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,62; 2,10] p=0,6699	1,11 [0,70; 1,75] p=0,6695	2,40% [-8,70%; 13,60%] p=0,6691	0,97 [0,57; 1,65] p=0,9054
>=4	11/21 (52,4%)	8,35 [2,83; NA]	3/22 (13,6%)	NA [6,74; NA]	6,97 [1,57; 30,87] p=0,0074	3,84 [1,24; 11,87] p=0,0194	38,70% [13,00%; 64,50%] p=0,0032	3,10 [0,85; 11,33] p=0,0873
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9145								
IgG	19/69 (27,5%)	NA [16,85; NA]	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,87; 4,61] p=0,1000	1,73 [0,89; 3,35] p=0,1063	11,60% [-2,00%; 25,20%] p=0,0954	1,43 [0,68; 3,02] p=0,3458
nicht-IgG	12/29 (41,4%)	15,21 [3,71; NA]	7/27 (25,9%)	NA [5,58; NA]	2,02 [0,65; 6,27] p=0,2265	1,60 [0,74; 3,45] p=0,2345	15,50% [-8,90%; 39,80%] p=0,2142	1,50 [0,58; 3,85] p=0,4010
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,6384								
Hochrisiko	11/36 (30,6%)	22,64 [5,55; 22,64]	5/30 (16,7%)	NA [7,79; NA]	2,20 [0,67; 7,26] p=0,1932	1,83 [0,72; 4,69] p=0,2061	13,90% [-6,20%; 34,00%] p=0,1758	1,58 [0,55; 4,58] p=0,4001

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	15/58 (25,9%)	NA [16,85; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,63; 3,51] p=0,3704	1,36 [0,69; 2,65] p=0,3710	6,80% [-8,10%; 21,70%] p=0,3690	1,22 [0,57; 2,63] p=0,6067
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3241								
normal	36/121 (29,8%)	NA [16,85; NA]	21/112 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,99; 3,39] p=0,0514	1,59 [0,99; 2,55] p=0,0556	11,00% [0,10%; 21,90%] p=0,0477	1,40 [0,81; 2,40] p=0,2274
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [3,71; NA]	8/23 (34,8%)	NA [2,86; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,6994	0,82 [0,30; 2,23] p=0,6997	-6,20% [-36,90%; 24,40%] p=0,6911	0,72 [0,21; 2,42] p=0,5913
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1306								
ECOG-PS 0	18/80 (22,5%)	NA [22,64; NA]	6/66 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,08; 7,81] p=0,0301	2,48 [1,04; 5,88] p=0,0399	13,40% [1,90%; 24,90%] p=0,0221	2,25 [0,89; 5,70] p=0,0865
ECOG-PS >=1	22/55 (40,0%)	15,21 [5,58; NA]	23/69 (33,3%)	NA [5,58; NA]	1,33 [0,64; 2,78] p=0,4449	1,20 [0,75; 1,91] p=0,4421	6,70% [-10,40%; 23,70%] p=0,4440	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9677
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0118								
=<60 ml/min	15/38 (39,5%)	10,88 [3,75; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	5,09 [1,63; 15,84] p=0,0033	3,47 [1,39; 8,67] p=0,0076	28,10% [10,00%; 46,30%] p=0,0024	3,54 [1,28; 9,78] p=0,0145
>60 ml/min	25/97 (25,8%)	NA [22,64; NA]	24/91 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,51; 1,86] p=0,9255	0,98 [0,60; 1,58] p=0,9253	-0,60% [-13,20%; 12,00%] p=0,9253	0,80 [0,46; 1,41] p=0,4494

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1633								
<65 kg	14/42 (33,3%)	22,64 [5,95; NA]	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,72; 7,34] p=0,1567	1,87 [0,76; 4,60] p=0,1751	15,50% [-4,60%; 35,60%] p=0,1315	1,67 [0,59; 4,72] p=0,3316
65 bis <85 kg	20/60 (33,3%)	NA [10,02; NA]	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,90; 4,18] p=0,0902	1,63 [0,92; 2,86] p=0,0920	12,80% [-2,10%; 27,70%] p=0,0921	1,36 [0,70; 2,65] p=0,3591
>=85 kg	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	8/29 (27,6%)	NA [2,86; NA]	0,58 [0,17; 1,94] p=0,3807	0,66 [0,26; 1,68] p=0,3814	-9,40% [-30,30%; 11,50%] p=0,3783	0,50 [0,17; 1,46] p=0,2050
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9276								
ja	29/104 (27,9%)	22,64 [15,21; NA]	21/104 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,80; 2,91] p=0,1953	1,38 [0,84; 2,26] p=0,1980	7,70% [-3,90%; 19,30%] p=0,1924	1,16 [0,66; 2,05] p=0,6000
nein	11/31 (35,5%)	NA [10,88; NA]	8/31 (25,8%)	NA [9,49; NA]	1,58 [0,53; 4,70] p=0,4124	1,38 [0,64; 2,95] p=0,4131	9,70% [-13,10%; 32,50%] p=0,4060	1,32 [0,53; 3,32] p=0,5479
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Physische Funktion >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/135 (46,7%)	12,91 [5,36; 17,08]	62/135 (45,9%)	7,75 [4,67; 11,11]	1,04 [0,65; 1,69] p=0,8584	1,02 [0,79; 1,32] p=0,8582	1,10% [-10,90%; 13,00%] p=0,8583	0,88 [0,62; 1,26] p=0,4987

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9699								
<65 Jahre	23/56 (41,1%)	14,03 [4,60; NA]	20/47 (42,6%)	7,75 [3,84; 14,36]	0,94 [0,43; 2,06] p=0,8799	0,96 [0,61; 1,52] p=0,8792	-1,50% [-20,60%; 17,60%] p=0,8793	0,83 [0,45; 1,53] p=0,5488
>=65 Jahre	40/79 (50,6%)	11,40 [4,24; 17,08]	42/88 (47,7%)	8,35 [3,75; 11,34]	1,12 [0,61; 2,06] p=0,7085	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7074	2,90% [-12,30%; 18,10%] p=0,7075	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5384
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8728								
männlich	34/70 (48,6%)	11,40 [4,63; 17,08]	35/72 (48,6%)	6,70 [3,75; 9,49]	1,00 [0,52; 1,93] p=0,9962	1,00 [0,71; 1,40] p=0,9962	0,00% [-16,50%; 16,40%] p=0,9962	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4398
weiblich	29/65 (44,6%)	12,98 [4,01; NA]	27/63 (42,9%)	8,38 [3,94; NA]	1,07 [0,53; 2,16] p=0,8417	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8412	1,80% [-15,40%; 18,90%] p=0,8411	0,91 [0,53; 1,54] p=0,7197
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5128								
weiß	55/119 (46,2%)	11,40 [4,60; NA]	58/120 (48,3%)	7,16 [4,04; 9,49]	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7439	0,96 [0,73; 1,25] p=0,7434	-2,10% [-14,80%; 10,50%] p=0,7433	0,84 [0,58; 1,22] p=0,3563
nicht-weiß	8/16 (50,0%)	17,08 [1,08; 19,52]	4/15 (26,7%)	NA [1,87; NA]	2,75 [0,61; 12,41] p=0,1898	1,88 [0,71; 4,96] p=0,2049	23,30% [-9,80%; 56,50%] p=0,1681	1,37 [0,40; 4,69] p=0,6118

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6992								
I	32/59 (54,2%)	12,91 [4,40; 19,52]	28/58 (48,3%)	8,54 [4,67; 15,87]	1,27 [0,61; 2,63] p=0,5207	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5201	6,00% [-12,10%; 24,00%] p=0,5182	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9218
II	20/45 (44,4%)	13,37 [4,14; NA]	19/47 (40,4%)	7,75 [3,15; NA]	1,18 [0,52; 2,70] p=0,6982	1,10 [0,68; 1,77] p=0,6967	4,00% [-16,20%; 24,20%] p=0,6964	0,80 [0,43; 1,51] p=0,4949
III	11/31 (35,5%)	NA [2,00; NA]	15/30 (50,0%)	3,02 [1,97; 11,11]	0,55 [0,20; 1,53] p=0,2557	0,71 [0,39; 1,29] p=0,2582	-14,50% [-39,10%; 10,10%] p=0,2469	0,69 [0,32; 1,52] p=0,3602
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3318								
I	14/24 (58,3%)	6,24 [2,83; NA]	8/20 (40,0%)	14,36 [4,67; NA]	2,10 [0,63; 7,03] p=0,2312	1,46 [0,77; 2,75] p=0,2437	18,30% [-10,80%; 47,50%] p=0,2178	1,70 [0,71; 4,06] p=0,2357
II	29/65 (44,6%)	13,37 [6,54; NA]	34/80 (42,5%)	7,75 [3,81; 15,87]	1,09 [0,56; 2,11] p=0,7990	1,05 [0,72; 1,52] p=0,7980	2,10% [-14,10%; 18,30%] p=0,7984	0,79 [0,48; 1,30] p=0,3509
III	6/18 (33,3%)	4,01 [1,91; 4,24]	6/12 (50,0%)	2,89 [1,15; 11,11]	0,50 [0,11; 2,23] p=0,3694	0,67 [0,28; 1,58] p=0,3578	-16,70% [-52,40%; 19,00%] p=0,3602	1,16 [0,35; 3,86] p=0,8145
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,7890								
2-3	51/114 (44,7%)	12,91 [5,36; 17,08]	51/113 (45,1%)	8,38 [4,76; 11,34]	0,98 [0,58; 1,66] p=0,9523	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9522	-0,40% [-13,30%; 12,50%] p=0,9522	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4705

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	12/21 (57,1%)	14,03 [2,10; NA]	11/22 (50,0%)	3,48 [1,94; NA]	1,33 [0,40; 4,44] p=0,6427	1,14 [0,65; 2,00] p=0,6393	7,10% [-22,60%; 36,90%] p=0,6378	0,83 [0,36; 1,94] p=0,6665
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7015								
IgG	33/69 (47,8%)	8,57 [4,63; 15,08]	37/69 (53,6%)	5,58 [3,81; 8,54]	0,79 [0,41; 1,55] p=0,4974	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4968	-5,80% [-22,50%; 10,90%] p=0,4951	0,72 [0,45; 1,16] p=0,1826
nicht-IgG	12/29 (41,4%)	14,03 [2,83; NA]	13/27 (48,1%)	3,48 [2,83; NA]	0,76 [0,26; 2,19] p=0,6139	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6110	-6,80% [-32,80%; 19,20%] p=0,6100	0,68 [0,30; 1,54] p=0,3509
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,6359								
Hochrisiko	15/36 (41,7%)	7,36 [2,96; NA]	10/30 (33,3%)	11,34 [3,48; 15,87]	1,43 [0,52; 3,91] p=0,4904	1,25 [0,66; 2,36] p=0,4922	8,30% [-15,00%; 31,70%] p=0,4837	1,17 [0,52; 2,62] p=0,7080
Standardrisiko	30/58 (51,7%)	12,98 [3,94; 17,08]	31/63 (49,2%)	7,16 [3,75; 14,36]	1,11 [0,54; 2,26] p=0,7829	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7819	2,50% [-15,30%; 20,30%] p=0,7819	0,97 [0,58; 1,60] p=0,8924
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3519								
normal	61/121 (50,4%)	8,57 [4,40; 15,08]	54/112 (48,2%)	6,70 [3,94; 8,71]	1,09 [0,65; 1,83] p=0,7378	1,05 [0,81; 1,36] p=0,7376	2,20% [-10,60%; 15,00%] p=0,7372	0,86 [0,59; 1,25] p=0,4307
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [5,36; NA]	8/23 (34,8%)	11,11 [2,86; NA]	0,31 [0,06; 1,75] p=0,1793	0,41 [0,10; 1,67] p=0,2128	-20,50% [-47,20%; 6,20%] p=0,1330	0,39 [0,08; 1,85] p=0,2379

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7254								
ECOG-PS 0	39/80 (48,8%)	12,91 [4,24; 19,52]	29/66 (43,9%)	7,75 [3,84; NA]	1,21 [0,63; 2,33] p=0,5633	1,11 [0,78; 1,58] p=0,5642	4,80% [-11,40%; 21,00%] p=0,5612	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7639
ECOG-PS >=1	24/55 (43,6%)	11,40 [3,94; NA]	33/69 (47,8%)	6,70 [3,75; 11,11]	0,84 [0,41; 1,72] p=0,6432	0,91 [0,62; 1,35] p=0,6437	-4,20% [-21,80%; 13,40%] p=0,6413	0,81 [0,48; 1,38] p=0,4359
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4446								
=<60 ml/min	15/38 (39,5%)	17,08 [3,94; NA]	21/44 (47,7%)	4,67 [3,02; 15,87]	0,71 [0,30; 1,72] p=0,4554	0,83 [0,50; 1,36] p=0,4573	-8,30% [-29,70%; 13,20%] p=0,4504	0,71 [0,36; 1,39] p=0,3128
>60 ml/min	48/97 (49,5%)	12,91 [4,63; 15,08]	41/91 (45,1%)	8,35 [4,76; 14,36]	1,20 [0,67; 2,12] p=0,5443	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5443	4,40% [-9,80%; 18,70%] p=0,5428	0,94 [0,61; 1,42] p=0,7557
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2242								
<65 kg	17/42 (40,5%)	15,01 [3,94; NA]	15/28 (53,6%)	4,67 [2,86; 8,38]	0,59 [0,23; 1,55] p=0,2847	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2751	-13,10% [-36,80%; 10,60%] p=0,2788	0,64 [0,32; 1,30] p=0,2177
65 bis <85 kg	27/60 (45,0%)	14,03 [6,54; NA]	34/78 (43,6%)	8,77 [3,81; NA]	1,06 [0,54; 2,08] p=0,8691	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8685	1,40% [-15,30%; 18,10%] p=0,8687	0,77 [0,46; 1,29] p=0,3225
>=85 kg	19/33 (57,6%)	4,63 [2,83; 15,08]	13/29 (44,8%)	7,75 [3,48; NA]	1,67 [0,61; 4,57] p=0,3202	1,28 [0,78; 2,12] p=0,3254	12,70% [-12,00%; 37,50%] p=0,3125	1,39 [0,69; 2,83] p=0,3602

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,5834								
ja	46/104 (44,2%)	11,40 [5,36; NA]	42/104 (40,4%)	7,75 [3,75; NA]	1,17 [0,68; 2,03] p=0,5755	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5750	3,80% [-9,60%; 17,30%] p=0,5742	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7373
nein	17/31 (54,8%)	12,98 [3,94; NA]	20/31 (64,5%)	7,16 [4,76; 11,11]	0,67 [0,24; 1,85] p=0,4411	0,85 [0,56; 1,28] p=0,4401	-9,70% [-34,00%; 14,60%] p=0,4351	0,69 [0,36; 1,33] p=0,2695

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion

Anhang 4-J Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion,* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	61/135 (45,2%)	6,54 [3,38; NA]	55/135 (40,7%)	10,97 [6,08; NA]	1,21 [0,75; 1,97] p=0,4322	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4306	4,80% [-7,10%; 16,60%] p=0,4288	1,01 [0,69; 1,46] p=0,9741
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3110								
<65 Jahre	25/56 (44,6%)	4,73 [2,83; NA]	17/47 (36,2%)	11,07 [3,75; NA]	1,42 [0,64; 3,15] p=0,3858	1,23 [0,77; 1,99] p=0,3890	8,50% [-10,50%; 27,40%] p=0,3803	1,29 [0,69; 2,42] p=0,4204
>=65 Jahre	36/79 (45,6%)	17,35 [3,38; NA]	38/88 (43,2%)	9,00 [3,02; NA]	1,10 [0,60; 2,03] p=0,7572	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7563	2,40% [-12,70%; 17,50%] p=0,7565	0,86 [0,54; 1,36] p=0,5126
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3281								
männlich	31/70 (44,3%)	17,35 [2,30; NA]	25/72 (34,7%)	NA [3,02; NA]	1,49 [0,76; 2,94] p=0,2454	1,27 [0,84; 1,93] p=0,2466	9,60% [-6,40%; 25,60%] p=0,2417	1,22 [0,71; 2,08] p=0,4724
weiblich	30/65 (46,2%)	6,28 [3,09; NA]	30/63 (47,6%)	7,42 [3,02; 12,45]	0,94 [0,47; 1,89] p=0,8686	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8681	-1,50% [-18,80%; 15,80%] p=0,8681	0,82 [0,49; 1,37] p=0,4489

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8280								
weiß	50/119 (42,0%)	17,35 [3,81; NA]	47/120 (39,2%)	11,07 [7,16; NA]	1,13 [0,67; 1,89] p=0,6544	1,07 [0,79; 1,46] p=0,6539	2,90% [-9,60%; 15,30%] p=0,6536	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9685
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	2,86 [1,08; 6,28]	8/15 (53,3%)	1,94 [0,99; NA]	1,93 [0,45; 8,33] p=0,3863	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3886	15,40% [-18,50%; 49,40%] p=0,3736	0,75 [0,29; 1,96] p=0,5586
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8351								
I	23/59 (39,0%)	NA [3,19; NA]	23/58 (39,7%)	NA [3,02; NA]	0,97 [0,46; 2,04] p=0,9409	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9407	-0,70% [-18,40%; 17,00%] p=0,9407	0,91 [0,50; 1,63] p=0,7398
II	24/45 (53,3%)	4,63 [2,83; NA]	19/47 (40,4%)	9,30 [3,75; 11,07]	1,68 [0,74; 3,85] p=0,2173	1,32 [0,85; 2,05] p=0,2189	12,90% [-7,30%; 33,10%] p=0,2111	1,14 [0,61; 2,09] p=0,6861
III	14/31 (45,2%)	3,09 [2,30; NA]	13/30 (43,3%)	4,14 [1,74; NA]	1,08 [0,39; 2,96] p=0,8867	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8858	1,80% [-23,10%; 26,80%] p=0,8857	0,89 [0,41; 1,91] p=0,7610
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9944								
I	11/24 (45,8%)	NA [1,91; NA]	9/20 (45,0%)	NA [1,02; NA]	1,03 [0,31; 3,41] p=0,9564	1,02 [0,53; 1,95] p=0,9559	0,80% [-28,70%; 30,40%] p=0,9559	0,95 [0,39; 2,32] p=0,9070
II	31/65 (47,7%)	6,54 [3,38; NA]	33/80 (41,3%)	9,00 [3,75; NA]	1,30 [0,67; 2,51] p=0,4388	1,16 [0,80; 1,67] p=0,4358	6,40% [-9,80%; 22,70%] p=0,4369	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8855

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	7/18 (38,9%)	2,30 [1,51; NA]	5/12 (41,7%)	4,14 [0,95; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8811	0,93 [0,39; 2,26] p=0,8786	-2,80% [-38,60%; 33,10%] p=0,8793	0,94 [0,29; 3,00] p=0,9180
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,5346								
2-3	50/114 (43,9%)	17,35 [3,38; NA]	48/113 (42,5%)	9,00 [3,02; NA]	1,06 [0,63; 1,79] p=0,8339	1,03 [0,77; 1,39] p=0,8336	1,40% [-11,50%; 14,30%] p=0,8335	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8169
>=4	11/21 (52,4%)	3,45 [1,94; NA]	7/22 (31,8%)	11,07 [10,97; NA]	2,36 [0,68; 8,15] p=0,1769	1,65 [0,79; 3,43] p=0,1838	20,60% [-8,30%; 49,50%] p=0,1631	1,35 [0,51; 3,56] p=0,5490
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4286								
IgG	34/69 (49,3%)	6,54 [2,79; NA]	25/69 (36,2%)	11,79 [9,00; NA]	1,71 [0,86; 3,38] p=0,1228	1,36 [0,92; 2,02] p=0,1262	13,00% [-3,30%; 29,40%] p=0,1182	1,33 [0,79; 2,25] p=0,2816
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	4,98 [1,51; NA]	13/27 (48,1%)	7,16 [1,87; NA]	1,15 [0,40; 3,29] p=0,7910	1,07 [0,64; 1,82] p=0,7896	3,60% [-22,60%; 29,80%] p=0,7890	0,94 [0,44; 2,01] p=0,8784
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5586								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	5,32 [2,83; NA]	11/30 (36,7%)	7,42 [1,87; NA]	1,38 [0,51; 3,73] p=0,5254	1,21 [0,67; 2,20] p=0,5266	7,80% [-15,90%; 31,50%] p=0,5198	1,02 [0,47; 2,23] p=0,9552
Standardrisiko	25/58 (43,1%)	17,35 [3,22; NA]	30/63 (47,6%)	9,00 [1,94; NA]	0,83 [0,41; 1,71] p=0,6197	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6193	-4,50% [-22,30%; 13,20%] p=0,6177	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3796

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4895								
normal	53/121 (43,8%)	17,35 [3,45; NA]	45/112 (40,2%)	11,07 [6,08; NA]	1,16 [0,69; 1,95] p=0,5765	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5765	3,60% [-9,00%; 16,30%] p=0,5752	0,98 [0,65; 1,46] p=0,9134
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	2,83 [0,99; NA]	10/23 (43,5%)	7,42 [1,74; NA]	1,73 [0,45; 6,63] p=0,4263	1,31 [0,69; 2,52] p=0,4101	13,70% [-19,20%; 46,60%] p=0,4156	1,47 [0,55; 3,90] p=0,4389
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8236								
ECOG-PS 0	32/80 (40,0%)	NA [4,63; NA]	25/66 (37,9%)	12,45 [7,29; NA]	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7944	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7941	2,10% [-13,80%; 18,00%] p=0,7935	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9790
ECOG-PS >=1	29/55 (52,7%)	3,45 [2,14; NA]	30/69 (43,5%)	7,16 [2,60; NA]	1,45 [0,71; 2,96] p=0,3075	1,21 [0,84; 1,75] p=0,3035	9,20% [-8,40%; 26,90%] p=0,3039	1,08 [0,64; 1,81] p=0,7712
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9257								
=<60 ml/min	16/38 (42,1%)	5,32 [2,83; NA]	17/44 (38,6%)	11,79 [1,94; NA]	1,16 [0,48; 2,80] p=0,7509	1,09 [0,64; 1,85] p=0,7491	3,50% [-17,80%; 24,80%] p=0,7495	0,95 [0,48; 1,89] p=0,8828
>60 ml/min	45/97 (46,4%)	17,35 [3,19; NA]	38/91 (41,8%)	10,97 [4,14; NA]	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5237	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5238	4,60% [-9,50%; 18,80%] p=0,5220	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9638

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2230								
<65 kg	17/42 (40,5%)	6,28 [2,83; NA]	14/28 (50,0%)	7,29 [1,87; NA]	0,68 [0,26; 1,78] p=0,4353	0,81 [0,48; 1,36] p=0,4269	-9,50% [-33,30%; 14,20%] p=0,4316	0,69 [0,33; 1,41] p=0,3027
65 bis <85 kg	27/60 (45,0%)	NA [2,83; NA]	33/78 (42,3%)	9,30 [3,02; NA]	1,12 [0,57; 2,20] p=0,7527	1,06 [0,73; 1,56] p=0,7512	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7519	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8745
>=85 kg	17/33 (51,5%)	3,81 [2,14; NA]	8/29 (27,6%)	NA [2,60; NA]	2,79 [0,96; 8,07] p=0,0573	1,87 [0,95; 3,67] p=0,0703	23,90% [0,40%; 47,50%] p=0,0466	1,81 [0,77; 4,26] p=0,1736
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9064								
ja	43/104 (41,3%)	17,35 [3,81; NA]	39/104 (37,5%)	11,07 [7,16; NA]	1,18 [0,67; 2,05] p=0,5713	1,10 [0,79; 1,54] p=0,5708	3,80% [-9,40%; 17,10%] p=0,5700	1,00 [0,65; 1,56] p=0,9853
nein	18/31 (58,1%)	3,45 [1,68; NA]	16/31 (51,6%)	3,75 [1,74; NA]	1,30 [0,48; 3,54] p=0,6127	1,13 [0,71; 1,77] p=0,6107	6,50% [-18,30%; 31,20%] p=0,6090	0,99 [0,50; 1,98] p=0,9882
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/135 (63,7%)	2,92 [1,94; 4,89]	80/135 (59,3%)	3,22 [2,37; 5,06]	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4794	1,07 [0,88; 1,30] p=0,4807	4,20% [-7,50%; 16,00%] p=0,4809	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9359

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3695								
<65 Jahre	28/56 (50,0%)	4,76 [1,91; NA]	27/47 (57,4%)	4,89 [1,97; 9,00]	0,74 [0,34; 1,62] p=0,4527	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4489	-7,40% [-26,70%; 11,80%] p=0,4488	0,85 [0,49; 1,46] p=0,5529
>=65 Jahre	58/79 (73,4%)	2,55 [1,51; 4,67]	53/88 (60,2%)	2,89 [1,94; 4,89]	1,82 [0,95; 3,52] p=0,0723	1,22 [0,98; 1,51] p=0,0717	13,20% [-0,90%; 27,30%] p=0,0672	1,14 [0,78; 1,67] p=0,4881
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2444								
männlich	44/70 (62,9%)	4,89 [2,27; 6,96]	44/72 (61,1%)	2,99 [1,94; 5,55]	1,08 [0,55; 2,12] p=0,8309	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8303	1,70% [-14,20%; 17,70%] p=0,8303	0,84 [0,55; 1,28] p=0,4164
weiblich	42/65 (64,6%)	2,10 [1,31; 3,81]	36/63 (57,1%)	3,71 [2,14; 8,77]	1,37 [0,67; 2,79] p=0,3882	1,13 [0,85; 1,50] p=0,3887	7,50% [-9,40%; 24,30%] p=0,3852	1,26 [0,80; 1,99] p=0,3121
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7631								
weiß	76/119 (63,9%)	2,83 [1,91; 4,89]	72/120 (60,0%)	3,25 [2,37; 5,55]	1,18 [0,70; 1,99] p=0,5392	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5386	3,90% [-8,40%; 16,20%] p=0,5380	1,04 [0,75; 1,44] p=0,8215
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	4,67 [0,99; 19,52]	8/15 (53,3%)	2,83 [0,95; NA]	1,46 [0,35; 6,11] p=0,6111	1,17 [0,64; 2,15] p=0,6084	9,20% [-25,50%; 43,80%] p=0,6040	0,90 [0,34; 2,33] p=0,8215

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4898								
I	42/59 (71,2%)	2,92 [1,91; 5,58]	34/58 (58,6%)	4,67 [1,41; 8,77]	1,74 [0,81; 3,76] p=0,1561	1,21 [0,93; 1,59] p=0,1592	12,60% [-4,60%; 29,70%] p=0,1510	1,11 [0,70; 1,77] p=0,6536
II	31/45 (68,9%)	2,37 [1,25; 6,21]	26/47 (55,3%)	3,25 [1,97; 7,79]	1,79 [0,76; 4,20] p=0,1826	1,25 [0,90; 1,72] p=0,1836	13,60% [-6,10%; 33,20%] p=0,1752	1,10 [0,65; 1,87] p=0,7258
III	13/31 (41,9%)	4,76 [1,28; NA]	20/30 (66,7%)	2,89 [1,12; 8,41]	0,36 [0,13; 1,02] p=0,0546	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0612	-24,70% [-48,90%; -0,50%] p=0,0453	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2633
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6584								
I	17/24 (70,8%)	3,81 [1,18; 6,54]	10/20 (50,0%)	4,67 [1,02; NA]	2,43 [0,70; 8,41] p=0,1624	1,42 [0,85; 2,35] p=0,1789	20,80% [-7,60%; 49,30%] p=0,1516	1,45 [0,66; 3,21] p=0,3574
II	45/65 (69,2%)	2,83 [1,91; 4,67]	46/80 (57,5%)	3,02 [1,97; 5,06]	1,66 [0,83; 3,31] p=0,1476	1,20 [0,94; 1,54] p=0,1431	11,70% [-3,90%; 27,30%] p=0,1404	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9206
III	7/18 (38,9%)	1,91 [0,99; NA]	8/12 (66,7%)	2,00 [0,99; 12,95]	0,32 [0,07; 1,47] p=0,1427	0,58 [0,29; 1,18] p=0,1334	-27,80% [-62,70%; 7,10%] p=0,1188	0,87 [0,30; 2,54] p=0,7960
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2504								
2-3	73/114 (64,0%)	3,12 [1,91; 4,89]	66/113 (58,4%)	3,71 [2,79; 5,58]	1,27 [0,74; 2,17] p=0,3852	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3853	5,60% [-7,00%; 18,30%] p=0,3835	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5533

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	13/21 (61,9%)	2,83 [1,48; NA]	14/22 (63,6%)	2,00 [1,05; NA]	0,93 [0,27; 3,20] p=0,9076	0,97 [0,61; 1,54] p=0,9066	-1,70% [-30,60%; 27,20%] p=0,9065	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3215
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8974								
IgG	46/69 (66,7%)	3,12 [1,91; 6,21]	43/69 (62,3%)	3,25 [1,94; 5,06]	1,21 [0,60; 2,43] p=0,5949	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5940	4,30% [-11,60%; 20,30%] p=0,5932	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7063
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	2,53 [1,08; NA]	16/27 (59,3%)	2,37 [1,41; NA]	0,97 [0,34; 2,83] p=0,9616	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9613	-0,60% [-26,40%; 25,10%] p=0,9613	1,05 [0,53; 2,10] p=0,8890
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7672								
Hochrisiko	24/36 (66,7%)	2,37 [1,08; 4,01]	16/30 (53,3%)	3,71 [1,18; 5,55]	1,75 [0,65; 4,74] p=0,2733	1,25 [0,83; 1,88] p=0,2822	13,30% [-10,20%; 36,90%] p=0,2677	1,27 [0,66; 2,42] p=0,4757
Standardrisiko	40/58 (69,0%)	2,83 [1,51; 5,55]	37/63 (58,7%)	3,25 [1,91; 8,41]	1,56 [0,74; 3,30] p=0,2443	1,17 [0,90; 1,54] p=0,2427	10,20% [-6,80%; 27,30%] p=0,2384	1,16 [0,74; 1,83] p=0,5206
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7054								
normal	80/121 (66,1%)	2,83 [1,91; 4,76]	68/112 (60,7%)	3,22 [2,04; 5,06]	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3932	1,09 [0,90; 1,32] p=0,3944	5,40% [-7,00%; 17,80%] p=0,3920	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9435
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	4,89 [0,99; NA]	12/23 (52,2%)	3,71 [1,02; NA]	0,69 [0,18; 2,62] p=0,5875	0,82 [0,40; 1,69] p=0,5925	-9,30% [-42,30%; 23,70%] p=0,5800	0,81 [0,30; 2,20] p=0,6762

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9991								
ECOG-PS 0	53/80 (66,3%)	3,78 [1,91; 5,58]	41/66 (62,1%)	3,02 [2,00; 4,89]	1,20 [0,61; 2,36] p=0,6053	1,07 [0,83; 1,36] p=0,6065	4,10% [-11,50%; 19,80%] p=0,6047	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9711
ECOG-PS >=1	33/55 (60,0%)	2,83 [1,48; 6,96]	39/69 (56,5%)	3,71 [1,91; 6,50]	1,15 [0,56; 2,37] p=0,6977	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6954	3,50% [-14,00%; 20,90%] p=0,6960	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9914
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6543								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	2,83 [1,28; 4,89]	27/44 (61,4%)	3,02 [1,18; 6,50]	1,21 [0,49; 2,99] p=0,6801	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6772	4,40% [-16,40%; 25,30%] p=0,6773	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5765
>60 ml/min	61/97 (62,9%)	3,81 [1,94; 6,54]	53/91 (58,2%)	3,25 [1,97; 5,55]	1,22 [0,68; 2,18] p=0,5159	1,08 [0,86; 1,36] p=0,5161	4,60% [-9,30%; 18,60%] p=0,5145	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8823
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4348								
<65 kg	28/42 (66,7%)	1,94 [1,25; 2,92]	16/28 (57,1%)	5,06 [2,04; 9,00]	1,50 [0,56; 4,02] p=0,4225	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4332	9,50% [-13,70%; 32,70%] p=0,4215	1,54 [0,82; 2,87] p=0,1773
65 bis <85 kg	37/60 (61,7%)	4,01 [1,48; 10,05]	45/78 (57,7%)	2,89 [1,97; 7,79]	1,18 [0,59; 2,35] p=0,6386	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6356	4,00% [-12,50%; 20,50%] p=0,6364	0,87 [0,56; 1,37] p=0,5492
>=85 kg	21/33 (63,6%)	4,89 [1,91; 6,24]	19/29 (65,5%)	2,99 [1,05; 5,58]	0,92 [0,32; 2,62] p=0,8782	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8771	-1,90% [-25,70%; 22,00%] p=0,8771	0,89 [0,47; 1,69] p=0,7210

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,6547								
ja	65/104 (62,5%)	2,83 [1,91; 4,76]	59/104 (56,7%)	2,89 [2,00; 5,06]	1,27 [0,73; 2,21] p=0,3976	1,10 [0,88; 1,38] p=0,3975	5,80% [-7,50%; 19,10%] p=0,3957	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7881
nein	21/31 (67,7%)	5,58 [1,91; 10,05]	21/31 (67,7%)	4,21 [1,94; 9,00]	1,00 [0,34; 2,90] p=1,0000	1,00 [0,71; 1,41] p=1,0000	0,00% [-23,30%; 23,30%] p=1,0000	0,89 [0,48; 1,64] p=0,7029
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	61/135 (45,2%)	6,54 [3,38; NA]	55/135 (40,7%)	10,97 [6,08; NA]	1,21 [0,75; 1,97] p=0,4322	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4306	4,80% [-7,10%; 16,60%] p=0,4288	1,01 [0,69; 1,46] p=0,9741
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3110								
<65 Jahre	25/56 (44,6%)	4,73 [2,83; NA]	17/47 (36,2%)	11,07 [3,75; NA]	1,42 [0,64; 3,15] p=0,3858	1,23 [0,77; 1,99] p=0,3890	8,50% [-10,50%; 27,40%] p=0,3803	1,29 [0,69; 2,42] p=0,4204
>=65 Jahre	36/79 (45,6%)	17,35 [3,38; NA]	38/88 (43,2%)	9,00 [3,02; NA]	1,10 [0,60; 2,03] p=0,7572	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7563	2,40% [-12,70%; 17,50%] p=0,7565	0,86 [0,54; 1,36] p=0,5126
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3281								
männlich	31/70 (44,3%)	17,35 [2,30; NA]	25/72 (34,7%)	NA [3,02; NA]	1,49 [0,76; 2,94] p=0,2454	1,27 [0,84; 1,93] p=0,2466	9,60% [-6,40%; 25,60%] p=0,2417	1,22 [0,71; 2,08] p=0,4724

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	30/65 (46,2%)	6,28 [3,09; NA]	30/63 (47,6%)	7,42 [3,02; 12,45]	0,94 [0,47; 1,89] p=0,8686	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8681	-1,50% [-18,80%; 15,80%] p=0,8681	0,82 [0,49; 1,37] p=0,4489
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8280								
weiß	50/119 (42,0%)	17,35 [3,81; NA]	47/120 (39,2%)	11,07 [7,16; NA]	1,13 [0,67; 1,89] p=0,6544	1,07 [0,79; 1,46] p=0,6539	2,90% [-9,60%; 15,30%] p=0,6536	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9685
nicht-weiß	11/16 (68,8%)	2,86 [1,08; 6,28]	8/15 (53,3%)	1,94 [0,99; NA]	1,93 [0,45; 8,33] p=0,3863	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3886	15,40% [-18,50%; 49,40%] p=0,3736	0,75 [0,29; 1,96] p=0,5586
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8351								
I	23/59 (39,0%)	NA [3,19; NA]	23/58 (39,7%)	NA [3,02; NA]	0,97 [0,46; 2,04] p=0,9409	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9407	-0,70% [-18,40%; 17,00%] p=0,9407	0,91 [0,50; 1,63] p=0,7398
II	24/45 (53,3%)	4,63 [2,83; NA]	19/47 (40,4%)	9,30 [3,75; 11,07]	1,68 [0,74; 3,85] p=0,2173	1,32 [0,85; 2,05] p=0,2189	12,90% [-7,30%; 33,10%] p=0,2111	1,14 [0,61; 2,09] p=0,6861
III	14/31 (45,2%)	3,09 [2,30; NA]	13/30 (43,3%)	4,14 [1,74; NA]	1,08 [0,39; 2,96] p=0,8867	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8858	1,80% [-23,10%; 26,80%] p=0,8857	0,89 [0,41; 1,91] p=0,7610
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9944								
I	11/24 (45,8%)	NA [1,91; NA]	9/20 (45,0%)	NA [1,02; NA]	1,03 [0,31; 3,41] p=0,9564	1,02 [0,53; 1,95] p=0,9559	0,80% [-28,70%; 30,40%] p=0,9559	0,95 [0,39; 2,32] p=0,9070

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	31/65 (47,7%)	6,54 [3,38; NA]	33/80 (41,3%)	9,00 [3,75; NA]	1,30 [0,67; 2,51] p=0,4388	1,16 [0,80; 1,67] p=0,4358	6,40% [-9,80%; 22,70%] p=0,4369	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8855
III	7/18 (38,9%)	2,30 [1,51; NA]	5/12 (41,7%)	4,14 [0,95; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8811	0,93 [0,39; 2,26] p=0,8786	-2,80% [-38,60%; 33,10%] p=0,8793	0,94 [0,29; 3,00] p=0,9180
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,5346								
2-3	50/114 (43,9%)	17,35 [3,38; NA]	48/113 (42,5%)	9,00 [3,02; NA]	1,06 [0,63; 1,79] p=0,8339	1,03 [0,77; 1,39] p=0,8336	1,40% [-11,50%; 14,30%] p=0,8335	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8169
>=4	11/21 (52,4%)	3,45 [1,94; NA]	7/22 (31,8%)	11,07 [10,97; NA]	2,36 [0,68; 8,15] p=0,1769	1,65 [0,79; 3,43] p=0,1838	20,60% [-8,30%; 49,50%] p=0,1631	1,35 [0,51; 3,56] p=0,5490
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4286								
IgG	34/69 (49,3%)	6,54 [2,79; NA]	25/69 (36,2%)	11,79 [9,00; NA]	1,71 [0,86; 3,38] p=0,1228	1,36 [0,92; 2,02] p=0,1262	13,00% [-3,30%; 29,40%] p=0,1182	1,33 [0,79; 2,25] p=0,2816
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	4,98 [1,51; NA]	13/27 (48,1%)	7,16 [1,87; NA]	1,15 [0,40; 3,29] p=0,7910	1,07 [0,64; 1,82] p=0,7896	3,60% [-22,60%; 29,80%] p=0,7890	0,94 [0,44; 2,01] p=0,8784
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,5586								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	5,32 [2,83; NA]	11/30 (36,7%)	7,42 [1,87; NA]	1,38 [0,51; 3,73] p=0,5254	1,21 [0,67; 2,20] p=0,5266	7,80% [-15,90%; 31,50%] p=0,5198	1,02 [0,47; 2,23] p=0,9552

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	25/58 (43,1%)	17,35 [3,22; NA]	30/63 (47,6%)	9,00 [1,94; NA]	0,83 [0,41; 1,71] p=0,6197	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6193	-4,50% [-22,30%; 13,20%] p=0,6177	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3796
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4895								
normal	53/121 (43,8%)	17,35 [3,45; NA]	45/112 (40,2%)	11,07 [6,08; NA]	1,16 [0,69; 1,95] p=0,5765	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5765	3,60% [-9,00%; 16,30%] p=0,5752	0,98 [0,65; 1,46] p=0,9134
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	8/14 (57,1%)	2,83 [0,99; NA]	10/23 (43,5%)	7,42 [1,74; NA]	1,73 [0,45; 6,63] p=0,4263	1,31 [0,69; 2,52] p=0,4101	13,70% [-19,20%; 46,60%] p=0,4156	1,47 [0,55; 3,90] p=0,4389
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8236								
ECOG-PS 0	32/80 (40,0%)	NA [4,63; NA]	25/66 (37,9%)	12,45 [7,29; NA]	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7944	1,06 [0,70; 1,59] p=0,7941	2,10% [-13,80%; 18,00%] p=0,7935	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9790
ECOG-PS >=1	29/55 (52,7%)	3,45 [2,14; NA]	30/69 (43,5%)	7,16 [2,60; NA]	1,45 [0,71; 2,96] p=0,3075	1,21 [0,84; 1,75] p=0,3035	9,20% [-8,40%; 26,90%] p=0,3039	1,08 [0,64; 1,81] p=0,7712
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9257								
=<60 ml/min	16/38 (42,1%)	5,32 [2,83; NA]	17/44 (38,6%)	11,79 [1,94; NA]	1,16 [0,48; 2,80] p=0,7509	1,09 [0,64; 1,85] p=0,7491	3,50% [-17,80%; 24,80%] p=0,7495	0,95 [0,48; 1,89] p=0,8828
>60 ml/min	45/97 (46,4%)	17,35 [3,19; NA]	38/91 (41,8%)	10,97 [4,14; NA]	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5237	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5238	4,60% [-9,50%; 18,80%] p=0,5220	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9638

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2230								
<65 kg	17/42 (40,5%)	6,28 [2,83; NA]	14/28 (50,0%)	7,29 [1,87; NA]	0,68 [0,26; 1,78] p=0,4353	0,81 [0,48; 1,36] p=0,4269	-9,50% [-33,30%; 14,20%] p=0,4316	0,69 [0,33; 1,41] p=0,3027
65 bis <85 kg	27/60 (45,0%)	NA [2,83; NA]	33/78 (42,3%)	9,30 [3,02; NA]	1,12 [0,57; 2,20] p=0,7527	1,06 [0,73; 1,56] p=0,7512	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7519	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8745
>=85 kg	17/33 (51,5%)	3,81 [2,14; NA]	8/29 (27,6%)	NA [2,60; NA]	2,79 [0,96; 8,07] p=0,0573	1,87 [0,95; 3,67] p=0,0703	23,90% [0,40%; 47,50%] p=0,0466	1,81 [0,77; 4,26] p=0,1736
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9064								
ja	43/104 (41,3%)	17,35 [3,81; NA]	39/104 (37,5%)	11,07 [7,16; NA]	1,18 [0,67; 2,05] p=0,5713	1,10 [0,79; 1,54] p=0,5708	3,80% [-9,40%; 17,10%] p=0,5700	1,00 [0,65; 1,56] p=0,9853
nein	18/31 (58,1%)	3,45 [1,68; NA]	16/31 (51,6%)	3,75 [1,74; NA]	1,30 [0,48; 3,54] p=0,6127	1,13 [0,71; 1,77] p=0,6107	6,50% [-18,30%; 31,20%] p=0,6090	0,99 [0,50; 1,98] p=0,9882
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/135 (63,7%)	2,92 [1,94; 4,89]	80/135 (59,3%)	3,22 [2,37; 5,06]	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4794	1,07 [0,88; 1,30] p=0,4807	4,20% [-7,50%; 16,00%] p=0,4809	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9359

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3695								
<65 Jahre	28/56 (50,0%)	4,76 [1,91; NA]	27/47 (57,4%)	4,89 [1,97; 9,00]	0,74 [0,34; 1,62] p=0,4527	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4489	-7,40% [-26,70%; 11,80%] p=0,4488	0,85 [0,49; 1,46] p=0,5529
>=65 Jahre	58/79 (73,4%)	2,55 [1,51; 4,67]	53/88 (60,2%)	2,89 [1,94; 4,89]	1,82 [0,95; 3,52] p=0,0723	1,22 [0,98; 1,51] p=0,0717	13,20% [-0,90%; 27,30%] p=0,0672	1,14 [0,78; 1,67] p=0,4881
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2444								
männlich	44/70 (62,9%)	4,89 [2,27; 6,96]	44/72 (61,1%)	2,99 [1,94; 5,55]	1,08 [0,55; 2,12] p=0,8309	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8303	1,70% [-14,20%; 17,70%] p=0,8303	0,84 [0,55; 1,28] p=0,4164
weiblich	42/65 (64,6%)	2,10 [1,31; 3,81]	36/63 (57,1%)	3,71 [2,14; 8,77]	1,37 [0,67; 2,79] p=0,3882	1,13 [0,85; 1,50] p=0,3887	7,50% [-9,40%; 24,30%] p=0,3852	1,26 [0,80; 1,99] p=0,3121
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7631								
weiß	76/119 (63,9%)	2,83 [1,91; 4,89]	72/120 (60,0%)	3,25 [2,37; 5,55]	1,18 [0,70; 1,99] p=0,5392	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5386	3,90% [-8,40%; 16,20%] p=0,5380	1,04 [0,75; 1,44] p=0,8215
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	4,67 [0,99; 19,52]	8/15 (53,3%)	2,83 [0,95; NA]	1,46 [0,35; 6,11] p=0,6111	1,17 [0,64; 2,15] p=0,6084	9,20% [-25,50%; 43,80%] p=0,6040	0,90 [0,34; 2,33] p=0,8215

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4898								
I	42/59 (71,2%)	2,92 [1,91; 5,58]	34/58 (58,6%)	4,67 [1,41; 8,77]	1,74 [0,81; 3,76] p=0,1561	1,21 [0,93; 1,59] p=0,1592	12,60% [-4,60%; 29,70%] p=0,1510	1,11 [0,70; 1,77] p=0,6536
II	31/45 (68,9%)	2,37 [1,25; 6,21]	26/47 (55,3%)	3,25 [1,97; 7,79]	1,79 [0,76; 4,20] p=0,1826	1,25 [0,90; 1,72] p=0,1836	13,60% [-6,10%; 33,20%] p=0,1752	1,10 [0,65; 1,87] p=0,7258
III	13/31 (41,9%)	4,76 [1,28; NA]	20/30 (66,7%)	2,89 [1,12; 8,41]	0,36 [0,13; 1,02] p=0,0546	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0612	-24,70% [-48,90%; -0,50%] p=0,0453	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2633
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6584								
I	17/24 (70,8%)	3,81 [1,18; 6,54]	10/20 (50,0%)	4,67 [1,02; NA]	2,43 [0,70; 8,41] p=0,1624	1,42 [0,85; 2,35] p=0,1789	20,80% [-7,60%; 49,30%] p=0,1516	1,45 [0,66; 3,21] p=0,3574
II	45/65 (69,2%)	2,83 [1,91; 4,67]	46/80 (57,5%)	3,02 [1,97; 5,06]	1,66 [0,83; 3,31] p=0,1476	1,20 [0,94; 1,54] p=0,1431	11,70% [-3,90%; 27,30%] p=0,1404	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9206
III	7/18 (38,9%)	1,91 [0,99; NA]	8/12 (66,7%)	2,00 [0,99; 12,95]	0,32 [0,07; 1,47] p=0,1427	0,58 [0,29; 1,18] p=0,1334	-27,80% [-62,70%; 7,10%] p=0,1188	0,87 [0,30; 2,54] p=0,7960
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2504								
2-3	73/114 (64,0%)	3,12 [1,91; 4,89]	66/113 (58,4%)	3,71 [2,79; 5,58]	1,27 [0,74; 2,17] p=0,3852	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3853	5,60% [-7,00%; 18,30%] p=0,3835	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5533

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	13/21 (61,9%)	2,83 [1,48; NA]	14/22 (63,6%)	2,00 [1,05; NA]	0,93 [0,27; 3,20] p=0,9076	0,97 [0,61; 1,54] p=0,9066	-1,70% [-30,60%; 27,20%] p=0,9065	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3215
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8974								
IgG	46/69 (66,7%)	3,12 [1,91; 6,21]	43/69 (62,3%)	3,25 [1,94; 5,06]	1,21 [0,60; 2,43] p=0,5949	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5940	4,30% [-11,60%; 20,30%] p=0,5932	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7063
nicht-IgG	17/29 (58,6%)	2,53 [1,08; NA]	16/27 (59,3%)	2,37 [1,41; NA]	0,97 [0,34; 2,83] p=0,9616	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9613	-0,60% [-26,40%; 25,10%] p=0,9613	1,05 [0,53; 2,10] p=0,8890
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7672								
Hochrisiko	24/36 (66,7%)	2,37 [1,08; 4,01]	16/30 (53,3%)	3,71 [1,18; 5,55]	1,75 [0,65; 4,74] p=0,2733	1,25 [0,83; 1,88] p=0,2822	13,30% [-10,20%; 36,90%] p=0,2677	1,27 [0,66; 2,42] p=0,4757
Standardrisiko	40/58 (69,0%)	2,83 [1,51; 5,55]	37/63 (58,7%)	3,25 [1,91; 8,41]	1,56 [0,74; 3,30] p=0,2443	1,17 [0,90; 1,54] p=0,2427	10,20% [-6,80%; 27,30%] p=0,2384	1,16 [0,74; 1,83] p=0,5206
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7054								
normal	80/121 (66,1%)	2,83 [1,91; 4,76]	68/112 (60,7%)	3,22 [2,04; 5,06]	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3932	1,09 [0,90; 1,32] p=0,3944	5,40% [-7,00%; 17,80%] p=0,3920	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9435
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	4,89 [0,99; NA]	12/23 (52,2%)	3,71 [1,02; NA]	0,69 [0,18; 2,62] p=0,5875	0,82 [0,40; 1,69] p=0,5925	-9,30% [-42,30%; 23,70%] p=0,5800	0,81 [0,30; 2,20] p=0,6762

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9991								
ECOG-PS 0	53/80 (66,3%)	3,78 [1,91; 5,58]	41/66 (62,1%)	3,02 [2,00; 4,89]	1,20 [0,61; 2,36] p=0,6053	1,07 [0,83; 1,36] p=0,6065	4,10% [-11,50%; 19,80%] p=0,6047	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9711
ECOG-PS >=1	33/55 (60,0%)	2,83 [1,48; 6,96]	39/69 (56,5%)	3,71 [1,91; 6,50]	1,15 [0,56; 2,37] p=0,6977	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6954	3,50% [-14,00%; 20,90%] p=0,6960	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9914
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6543								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	2,83 [1,28; 4,89]	27/44 (61,4%)	3,02 [1,18; 6,50]	1,21 [0,49; 2,99] p=0,6801	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6772	4,40% [-16,40%; 25,30%] p=0,6773	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5765
>60 ml/min	61/97 (62,9%)	3,81 [1,94; 6,54]	53/91 (58,2%)	3,25 [1,97; 5,55]	1,22 [0,68; 2,18] p=0,5159	1,08 [0,86; 1,36] p=0,5161	4,60% [-9,30%; 18,60%] p=0,5145	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8823
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4348								
<65 kg	28/42 (66,7%)	1,94 [1,25; 2,92]	16/28 (57,1%)	5,06 [2,04; 9,00]	1,50 [0,56; 4,02] p=0,4225	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4332	9,50% [-13,70%; 32,70%] p=0,4215	1,54 [0,82; 2,87] p=0,1773
65 bis <85 kg	37/60 (61,7%)	4,01 [1,48; 10,05]	45/78 (57,7%)	2,89 [1,97; 7,79]	1,18 [0,59; 2,35] p=0,6386	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6356	4,00% [-12,50%; 20,50%] p=0,6364	0,87 [0,56; 1,37] p=0,5492
>=85 kg	21/33 (63,6%)	4,89 [1,91; 6,24]	19/29 (65,5%)	2,99 [1,05; 5,58]	0,92 [0,32; 2,62] p=0,8782	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8771	-1,90% [-25,70%; 22,00%] p=0,8771	0,89 [0,47; 1,69] p=0,7210

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,6547								
ja	65/104 (62,5%)	2,83 [1,91; 4,76]	59/104 (56,7%)	2,89 [2,00; 5,06]	1,27 [0,73; 2,21] p=0,3976	1,10 [0,88; 1,38] p=0,3975	5,80% [-7,50%; 19,10%] p=0,3957	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7881
nein	21/31 (67,7%)	5,58 [1,91; 10,05]	21/31 (67,7%)	4,21 [1,94; 9,00]	1,00 [0,34; 2,90] p=1,0000	1,00 [0,71; 1,41] p=1,0000	0,00% [-23,30%; 23,30%] p=1,0000	0,89 [0,48; 1,64] p=0,7029

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion

Anhang 4-J Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	54/135 (40,0%)	18,69 [7,42; NA]	46/135 (34,1%)	20,11 [7,29; NA]	1,26 [0,77; 2,07] p=0,3639	1,16 [0,84; 1,58] p=0,3669	5,30% [-6,20%; 16,80%] p=0,3642	0,95 [0,63; 1,42] p=0,7878
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8641								
<65 Jahre	21/56 (37,5%)	NA [3,91; NA]	18/47 (38,3%)	16,56 [3,75; NA]	0,97 [0,43; 2,15] p=0,9341	0,98 [0,60; 1,61] p=0,9337	-0,80% [-19,60%; 18,00%] p=0,9338	0,96 [0,51; 1,82] p=0,9056
>=65 Jahre	33/79 (41,8%)	18,69 [6,74; NA]	28/88 (31,8%)	NA [6,80; NA]	1,54 [0,82; 2,90] p=0,1836	1,31 [0,88; 1,96] p=0,1841	10,00% [-4,60%; 24,50%] p=0,1813	1,02 [0,61; 1,71] p=0,9279
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7579								
männlich	26/70 (37,1%)	18,69 [5,19; NA]	22/72 (30,6%)	20,11 [9,23; NA]	1,34 [0,67; 2,70] p=0,4084	1,22 [0,77; 1,93] p=0,4083	6,60% [-8,90%; 22,10%] p=0,4059	1,08 [0,61; 1,92] p=0,7880
weiblich	28/65 (43,1%)	27,86 [5,78; 27,86]	24/63 (38,1%)	7,29 [3,15; NA]	1,23 [0,61; 2,49] p=0,5677	1,13 [0,74; 1,72] p=0,5671	5,00% [-12,00%; 22,00%] p=0,5655	0,92 [0,53; 1,60] p=0,7691

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5804								
weiß	48/119 (40,3%)	18,69 [7,42; NA]	43/120 (35,8%)	20,11 [6,80; NA]	1,21 [0,72; 2,04] p=0,4744	1,13 [0,81; 1,56] p=0,4742	4,50% [-7,80%; 16,80%] p=0,4731	0,96 [0,64; 1,46] p=0,8653
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	NA [2,23; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,99; NA]	2,40 [0,47; 12,13] p=0,2913	1,88 [0,57; 6,18] p=0,3019	17,50% [-13,70%; 48,70%] p=0,2714	1,37 [0,34; 5,53] p=0,6557
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8957								
I	21/59 (35,6%)	18,69 [8,31; NA]	18/58 (31,0%)	20,11 [9,23; NA]	1,23 [0,57; 2,65] p=0,6025	1,15 [0,69; 1,92] p=0,6018	4,60% [-12,50%; 21,60%] p=0,6004	1,09 [0,58; 2,06] p=0,7815
II	19/45 (42,2%)	NA [3,75; NA]	15/47 (31,9%)	NA [3,75; NA]	1,56 [0,67; 3,65] p=0,3085	1,32 [0,77; 2,27] p=0,3094	10,30% [-9,30%; 30,00%] p=0,3037	1,02 [0,51; 2,02] p=0,9574
III	14/31 (45,2%)	9,10 [2,17; 27,86]	13/30 (43,3%)	7,29 [1,94; NA]	1,08 [0,39; 2,96] p=0,8867	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8858	1,80% [-23,10%; 26,80%] p=0,8857	0,81 [0,37; 1,80] p=0,6049
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6311								
I	8/24 (33,3%)	18,69 [5,78; NA]	4/20 (20,0%)	20,11 [NA; NA]	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3283	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	13,30% [-12,40%; 39,10%] p=0,3101	1,80 [0,54; 6,08] p=0,3414
II	27/65 (41,5%)	NA [3,81; NA]	29/80 (36,3%)	16,56 [3,75; NA]	1,25 [0,64; 2,45] p=0,5168	1,15 [0,76; 1,73] p=0,5144	5,30% [-10,70%; 21,20%] p=0,5158	0,91 [0,54; 1,55] p=0,7339

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	8/18 (44,4%)	2,30 [1,05; 7,00]	5/12 (41,7%)	3,15 [1,02; NA]	1,12 [0,26; 4,91] p=0,8824	1,07 [0,46; 2,48] p=0,8811	2,80% [-33,30%; 38,90%] p=0,8802	1,08 [0,32; 3,60] p=0,9030
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0982								
2-3	43/114 (37,7%)	18,69 [7,00; NA]	42/113 (37,2%)	20,11 [3,78; NA]	1,02 [0,60; 1,75] p=0,9318	1,01 [0,72; 1,42] p=0,9316	0,60% [-12,00%; 13,10%] p=0,9316	0,88 [0,57; 1,34] p=0,5414
>=4	11/21 (52,4%)	10,58 [2,23; 27,86]	4/22 (18,2%)	NA [6,80; NA]	4,95 [1,24; 19,70] p=0,0201	2,88 [1,09; 7,64] p=0,0335	34,20% [7,40%; 61,00%] p=0,0122	2,24 [0,70; 7,22] p=0,1750
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3845								
IgG	30/69 (43,5%)	18,69 [6,74; NA]	22/69 (31,9%)	20,11 [9,23; NA]	1,64 [0,82; 3,29] p=0,1614	1,36 [0,88; 2,11] p=0,1646	11,60% [-4,50%; 27,60%] p=0,1569	1,22 [0,70; 2,13] p=0,4882
nicht-IgG	11/29 (37,9%)	NA [3,75; NA]	10/27 (37,0%)	6,80 [2,10; NA]	1,04 [0,35; 3,07] p=0,9454	1,02 [0,52; 2,02] p=0,9450	0,90% [-24,50%; 26,30%] p=0,9449	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5328
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,6342								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	6,74 [2,83; NA]	12/30 (40,0%)	3,78 [2,96; NA]	1,20 [0,45; 3,21] p=0,7181	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7174	4,40% [-19,40%; 28,30%] p=0,7154	0,91 [0,42; 1,94] p=0,8029
Standardrisiko	23/58 (39,7%)	18,69 [5,78; NA]	20/63 (31,7%)	20,11 [7,29; NA]	1,41 [0,67; 2,98] p=0,3658	1,25 [0,77; 2,02] p=0,3652	7,90% [-9,10%; 25,00%] p=0,3632	1,15 [0,63; 2,10] p=0,6526

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5567								
normal	49/121 (40,5%)	18,69 [7,42; NA]	36/112 (32,1%)	20,11 [9,23; NA]	1,44 [0,84; 2,46] p=0,1867	1,26 [0,89; 1,78] p=0,1894	8,40% [-3,90%; 20,70%] p=0,1832	1,07 [0,70; 1,66] p=0,7455
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	NA [0,99; NA]	10/23 (43,5%)	3,75 [2,10; NA]	0,72 [0,18; 2,84] p=0,6454	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6475	-7,80% [-40,00%; 24,50%] p=0,6371	0,72 [0,24; 2,18] p=0,5651
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1342								
ECOG-PS 0	35/80 (43,8%)	9,92 [3,94; NA]	20/66 (30,3%)	NA [7,29; NA]	1,79 [0,90; 3,55] p=0,0963	1,44 [0,93; 2,25] p=0,1036	13,40% [-2,10%; 29,00%] p=0,0896	1,37 [0,79; 2,38] p=0,2636
ECOG-PS >=1	19/55 (34,5%)	18,69 [9,10; 27,86]	26/69 (37,7%)	16,56 [3,75; NA]	0,87 [0,42; 1,83] p=0,7194	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7192	-3,10% [-20,10%; 13,90%] p=0,7175	0,72 [0,39; 1,32] p=0,2855
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8122								
=<60 ml/min	14/38 (36,8%)	13,44 [3,94; NA]	15/44 (34,1%)	16,56 [2,96; NA]	1,13 [0,46; 2,79] p=0,7962	1,08 [0,60; 1,94] p=0,7948	2,80% [-18,00%; 23,50%] p=0,7952	0,91 [0,44; 1,88] p=0,7923
>60 ml/min	40/97 (41,2%)	18,69 [5,78; NA]	31/91 (34,1%)	20,11 [6,80; NA]	1,36 [0,75; 2,46] p=0,3121	1,21 [0,83; 1,75] p=0,3137	7,20% [-6,60%; 21,00%] p=0,3089	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8691

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8178								
<65 kg	19/42 (45,2%)	9,10 [3,38; 27,86]	13/28 (46,4%)	7,29 [2,04; NA]	0,95 [0,36; 2,49] p=0,9225	0,97 [0,58; 1,64] p=0,9218	-1,20% [-25,00%; 22,60%] p=0,9220	0,84 [0,41; 1,72] p=0,6319
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [7,42; NA]	23/78 (29,5%)	NA [20,11; NA]	1,38 [0,68; 2,83] p=0,3742	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3714	7,20% [-8,70%; 23,00%] p=0,3745	1,09 [0,60; 1,96] p=0,7794
>=85 kg	13/33 (39,4%)	18,69 [3,42; NA]	10/29 (34,5%)	NA [1,22; NA]	1,24 [0,44; 3,48] p=0,6920	1,14 [0,59; 2,20] p=0,6909	4,90% [-19,10%; 28,90%] p=0,6887	0,85 [0,37; 1,95] p=0,6957
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1396								
ja	41/104 (39,4%)	27,86 [5,19; NA]	30/104 (28,8%)	20,11 [16,56; NA]	1,60 [0,90; 2,86] p=0,1086	1,37 [0,93; 2,01] p=0,1113	10,60% [-2,20%; 23,40%] p=0,1055	1,21 [0,75; 1,95] p=0,4381
nein	13/31 (41,9%)	18,69 [8,31; NA]	16/31 (51,6%)	4,70 [2,86; NA]	0,68 [0,25; 1,84] p=0,4488	0,81 [0,47; 1,39] p=0,4480	-9,70% [-34,40%; 15,00%] p=0,4429	0,60 [0,29; 1,26] p=0,1771
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/135 (52,6%)	6,08 [4,73; 11,89]	73/135 (54,1%)	4,01 [3,48; 7,16]	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8714	0,98 [0,79; 1,23] p=0,8710	-1,00% [-13,00%; 11,00%] p=0,8713	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3130

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8656								
<65 Jahre	22/56 (39,3%)	9,27 [5,36; NA]	20/47 (42,6%)	7,72 [3,48; NA]	0,87 [0,40; 1,92] p=0,7380	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7364	-3,30% [-22,30%; 15,80%] p=0,7369	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6497
>=65 Jahre	49/79 (62,0%)	4,73 [2,33; 11,37]	53/88 (60,2%)	3,75 [2,14; 5,95]	1,08 [0,58; 2,01] p=0,8125	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8117	1,80% [-13,00%; 16,60%] p=0,8118	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3287
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7975								
männlich	34/70 (48,6%)	9,92 [4,73; 17,08]	38/72 (52,8%)	4,01 [3,48; 7,72]	0,84 [0,44; 1,63] p=0,6174	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6168	-4,20% [-20,60%; 12,20%] p=0,6159	0,78 [0,49; 1,25] p=0,3008
weiblich	37/65 (56,9%)	5,36 [2,83; 16,20]	35/63 (55,6%)	4,67 [2,14; 8,54]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8766	1,02 [0,76; 1,39] p=0,8761	1,40% [-15,80%; 18,60%] p=0,8761	0,87 [0,54; 1,38] p=0,5497
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4630								
weiß	61/119 (51,3%)	6,08 [3,94; 11,89]	68/120 (56,7%)	3,94 [2,92; 7,16]	0,80 [0,48; 1,34] p=0,4028	0,91 [0,71; 1,14] p=0,4028	-5,40% [-18,00%; 7,20%] p=0,4011	0,79 [0,55; 1,11] p=0,1752
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	9,27 [1,02; 17,74]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	3,33 [0,76; 14,58] p=0,1101	1,88 [0,83; 4,21] p=0,1283	29,20% [-4,50%; 62,80%] p=0,0893	1,31 [0,43; 3,97] p=0,6273

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8044								
I	34/59 (57,6%)	6,08 [3,09; 17,74]	34/58 (58,6%)	3,75 [2,14; 8,54]	0,96 [0,46; 2,00] p=0,9136	0,98 [0,72; 1,34] p=0,9133	-1,00% [-18,90%; 16,90%] p=0,9133	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3712
II	25/45 (55,6%)	7,69 [3,52; 17,08]	23/47 (48,9%)	6,04 [2,86; 14,09]	1,30 [0,57; 2,96] p=0,5275	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5257	6,60% [-13,80%; 27,00%] p=0,5242	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7458
III	12/31 (38,7%)	5,72 [2,86; NA]	16/30 (53,3%)	3,75 [1,94; 17,12]	0,55 [0,20; 1,53] p=0,2558	0,73 [0,42; 1,26] p=0,2579	-14,60% [-39,40%; 10,10%] p=0,2469	0,71 [0,33; 1,51] p=0,3689
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9557								
I	15/24 (62,5%)	4,73 [1,91; NA]	14/20 (70,0%)	4,01 [0,99; 14,78]	0,71 [0,20; 2,53] p=0,6054	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5989	-7,50% [-35,40%; 20,40%] p=0,5983	0,85 [0,41; 1,78] p=0,6668
II	35/65 (53,8%)	7,69 [3,52; 17,08]	41/80 (51,2%)	5,58 [2,92; 7,72]	1,11 [0,58; 2,14] p=0,7564	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7550	2,60% [-13,70%; 18,90%] p=0,7554	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4837
III	6/18 (33,3%)	3,75 [1,28; NA]	5/12 (41,7%)	3,81 [1,15; 17,12]	0,70 [0,15; 3,17] p=0,6482	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6401	-8,30% [-43,70%; 27,10%] p=0,6444	1,26 [0,35; 4,58] p=0,7204
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0771								
2-3	62/114 (54,4%)	5,72 [3,65; 11,37]	60/113 (53,1%)	5,58 [3,75; 7,66]	1,05 [0,63; 1,77] p=0,8460	1,02 [0,81; 1,30] p=0,8457	1,30% [-11,70%; 14,30%] p=0,8456	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6748

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	16,20 [5,55; NA]	13/22 (59,1%)	2,76 [1,91; 3,88]	0,52 [0,15; 1,75] p=0,2928	0,72 [0,40; 1,33] p=0,2972	-16,20% [-45,70%; 13,30%] p=0,2807	0,40 [0,17; 0,96] p=0,0404
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8788								
IgG	37/69 (53,6%)	7,00 [3,65; 16,20]	37/69 (53,6%)	5,95 [3,71; 7,72]	1,00 [0,51; 1,95] p=1,0000	1,00 [0,73; 1,36] p=1,0000	0,00% [-16,60%; 16,60%] p=1,0000	0,82 [0,52; 1,30] p=0,4077
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	4,73 [1,28; NA]	15/27 (55,6%)	2,37 [1,94; NA]	0,86 [0,30; 2,45] p=0,7759	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7738	-3,80% [-29,90%; 22,30%] p=0,7737	0,83 [0,40; 1,74] p=0,6256
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9721								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	6,47 [3,75; NA]	13/30 (43,3%)	7,39 [2,79; NA]	1,05 [0,39; 2,78] p=0,9284	1,03 [0,59; 1,77] p=0,9279	1,10% [-22,90%; 25,20%] p=0,9278	0,87 [0,42; 1,82] p=0,7133
Standardrisiko	34/58 (58,6%)	5,78 [2,10; 17,08]	38/63 (60,3%)	4,01 [2,86; 7,16]	0,93 [0,45; 1,93] p=0,8500	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8495	-1,70% [-19,20%; 15,80%] p=0,8494	0,87 [0,55; 1,39] p=0,5647
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9230								
normal	66/121 (54,5%)	6,08 [4,73; 11,40]	63/112 (56,3%)	3,94 [2,86; 6,67]	0,93 [0,56; 1,56] p=0,7941	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7936	-1,70% [-14,50%; 11,10%] p=0,7936	0,80 [0,56; 1,13] p=0,1976
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	NA [2,79; NA]	10/23 (43,5%)	14,09 [1,05; NA]	0,72 [0,18; 2,84] p=0,6454	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6475	-7,80% [-40,00%; 24,50%] p=0,6371	0,86 [0,28; 2,63] p=0,7898

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6904								
ECOG-PS 0	41/80 (51,2%)	6,08 [4,73; 17,74]	36/66 (54,5%)	4,67 [2,37; 8,54]	0,88 [0,46; 1,68] p=0,6924	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6906	-3,30% [-19,60%; 13,00%] p=0,6911	0,78 [0,50; 1,23] p=0,2836
ECOG-PS >=1	30/55 (54,5%)	5,72 [2,79; 16,20]	37/69 (53,6%)	4,01 [2,83; 7,39]	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9188	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9184	0,90% [-16,70%; 18,60%] p=0,9184	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6754
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6258								
=<60 ml/min	18/38 (47,4%)	6,47 [1,87; NA]	26/44 (59,1%)	3,88 [2,33; 5,95]	0,62 [0,26; 1,50] p=0,2914	0,80 [0,53; 1,22] p=0,2971	-11,70% [-33,20%; 9,80%] p=0,2857	0,74 [0,40; 1,37] p=0,3393
>60 ml/min	53/97 (54,6%)	6,08 [4,73; 11,40]	47/91 (51,6%)	6,67 [2,86; 14,09]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6821	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6818	3,00% [-11,30%; 17,30%] p=0,6812	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4929
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6769								
<65 kg	21/42 (50,0%)	6,47 [1,97; NA]	15/28 (53,6%)	5,95 [1,31; 7,39]	0,87 [0,33; 2,26] p=0,7712	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7681	-3,60% [-27,40%; 20,30%] p=0,7694	0,79 [0,40; 1,54] p=0,4839
65 bis <85 kg	34/60 (56,7%)	5,58 [3,52; 16,20]	46/78 (59,0%)	3,75 [2,76; 6,04]	0,91 [0,46; 1,80] p=0,7862	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7862	-2,30% [-18,90%; 14,30%] p=0,7856	0,73 [0,47; 1,15] p=0,1768
>=85 kg	16/33 (48,5%)	9,27 [4,40; NA]	12/29 (41,4%)	7,72 [3,48; NA]	1,33 [0,49; 3,65] p=0,5779	1,17 [0,67; 2,05] p=0,5778	7,10% [-17,60%; 31,80%] p=0,5735	1,11 [0,52; 2,36] p=0,7937

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9245								
ja	55/104 (52,9%)	5,82 [4,73; 9,92]	55/104 (52,9%)	3,81 [2,79; 6,04]	1,00 [0,58; 1,72] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,29] p=1,0000	0,00% [-13,60%; 13,60%] p=1,0000	0,81 [0,56; 1,18] p=0,2792
nein	16/31 (51,6%)	17,08 [1,35; NA]	18/31 (58,1%)	7,66 [1,94; 17,12]	0,77 [0,28; 2,10] p=0,6127	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6107	-6,50% [-31,20%; 18,30%] p=0,6090	0,77 [0,38; 1,53] p=0,4476
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/135 (39,3%)	18,69 [8,31; NA]	46/135 (34,1%)	20,11 [7,29; NA]	1,22 [0,74; 2,01] p=0,4350	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4375	4,60% [-6,90%; 16,00%] p=0,4353	0,92 [0,61; 1,39] p=0,7035
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9403								
<65 Jahre	21/56 (37,5%)	NA [3,91; NA]	18/47 (38,3%)	16,56 [3,75; NA]	0,97 [0,43; 2,15] p=0,9341	0,98 [0,60; 1,61] p=0,9337	-0,80% [-19,60%; 18,00%] p=0,9338	0,96 [0,51; 1,82] p=0,9056
>=65 Jahre	32/79 (40,5%)	18,69 [7,00; NA]	28/88 (31,8%)	NA [6,80; NA]	1,46 [0,77; 2,75] p=0,2441	1,27 [0,85; 1,91] p=0,2440	8,70% [-5,90%; 23,20%] p=0,2421	0,98 [0,59; 1,64] p=0,9477
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6675								
männlich	26/70 (37,1%)	18,69 [5,19; NA]	22/72 (30,6%)	20,11 [9,23; NA]	1,34 [0,67; 2,70] p=0,4084	1,22 [0,77; 1,93] p=0,4083	6,60% [-8,90%; 22,10%] p=0,4059	1,08 [0,61; 1,92] p=0,7880

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	27/65 (41,5%)	27,86 [6,74; 27,86]	24/63 (38,1%)	7,29 [3,15; NA]	1,16 [0,57; 2,35] p=0,6919	1,09 [0,71; 1,67] p=0,6912	3,40% [-13,50%; 20,40%] p=0,6905	0,87 [0,50; 1,53] p=0,6391
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8168								
weiß	48/119 (40,3%)	18,69 [7,42; NA]	43/120 (35,8%)	20,11 [6,80; NA]	1,21 [0,72; 2,04] p=0,4744	1,13 [0,81; 1,56] p=0,4742	4,50% [-7,80%; 16,80%] p=0,4731	0,96 [0,64; 1,46] p=0,8653
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [2,23; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,99; NA]	1,82 [0,35; 9,46] p=0,4816	1,56 [0,45; 5,43] p=0,4827	11,30% [-19,20%; 41,70%] p=0,4686	1,12 [0,26; 4,72] p=0,8804
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8853								
I	21/59 (35,6%)	18,69 [8,31; NA]	18/58 (31,0%)	20,11 [9,23; NA]	1,23 [0,57; 2,65] p=0,6025	1,15 [0,69; 1,92] p=0,6018	4,60% [-12,50%; 21,60%] p=0,6004	1,09 [0,58; 2,06] p=0,7815
II	18/45 (40,0%)	NA [3,81; NA]	15/47 (31,9%)	NA [3,75; NA]	1,42 [0,60; 3,35] p=0,4215	1,25 [0,72; 2,17] p=0,4209	8,10% [-11,50%; 27,60%] p=0,4178	0,95 [0,48; 1,91] p=0,8961
III	14/31 (45,2%)	9,10 [2,17; 27,86]	13/30 (43,3%)	7,29 [1,94; NA]	1,08 [0,39; 2,96] p=0,8867	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8858	1,80% [-23,10%; 26,80%] p=0,8857	0,81 [0,37; 1,80] p=0,6049
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5749								
I	8/24 (33,3%)	18,69 [5,78; NA]	4/20 (20,0%)	20,11 [NA; NA]	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3283	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	13,30% [-12,40%; 39,10%] p=0,3101	1,80 [0,54; 6,08] p=0,3414

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	26/65 (40,0%)	NA [3,94; NA]	29/80 (36,3%)	16,56 [3,75; NA]	1,17 [0,60; 2,30] p=0,6446	1,10 [0,73; 1,67] p=0,6428	3,80% [-12,10%; 19,60%] p=0,6439	0,87 [0,51; 1,48] p=0,5986
III	8/18 (44,4%)	2,30 [1,05; 7,00]	5/12 (41,7%)	3,15 [1,02; NA]	1,12 [0,26; 4,91] p=0,8824	1,07 [0,46; 2,48] p=0,8811	2,80% [-33,30%; 38,90%] p=0,8802	1,08 [0,32; 3,60] p=0,9030
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0895								
2-3	42/114 (36,8%)	18,69 [8,31; NA]	42/113 (37,2%)	20,11 [3,78; NA]	0,99 [0,57; 1,69] p=0,9595	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9594	-0,30% [-12,90%; 12,20%] p=0,9594	0,85 [0,55; 1,31] p=0,4559
>=4	11/21 (52,4%)	10,58 [2,23; 27,86]	4/22 (18,2%)	NA [6,80; NA]	4,95 [1,24; 19,70] p=0,0201	2,88 [1,09; 7,64] p=0,0335	34,20% [7,40%; 61,00%] p=0,0122	2,24 [0,70; 7,22] p=0,1750
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2783								
IgG	30/69 (43,5%)	18,69 [6,74; NA]	22/69 (31,9%)	20,11 [9,23; NA]	1,64 [0,82; 3,29] p=0,1614	1,36 [0,88; 2,11] p=0,1646	11,60% [-4,50%; 27,60%] p=0,1569	1,22 [0,70; 2,13] p=0,4882
nicht-IgG	10/29 (34,5%)	NA [3,81; NA]	10/27 (37,0%)	6,80 [2,10; NA]	0,90 [0,30; 2,67] p=0,8434	0,93 [0,46; 1,88] p=0,8420	-2,60% [-27,70%; 22,60%] p=0,8420	0,67 [0,28; 1,65] p=0,3846
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7248								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	6,74 [2,83; NA]	12/30 (40,0%)	3,78 [2,96; NA]	1,20 [0,45; 3,21] p=0,7181	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7174	4,40% [-19,40%; 28,30%] p=0,7154	0,91 [0,42; 1,94] p=0,8029

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	22/58 (37,9%)	18,69 [5,78; NA]	20/63 (31,7%)	20,11 [7,29; NA]	1,31 [0,62; 2,78] p=0,4771	1,20 [0,73; 1,95] p=0,4759	6,20% [-10,80%; 23,20%] p=0,4751	1,08 [0,59; 2,00] p=0,7939
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5935								
normal	48/121 (39,7%)	18,69 [8,31; NA]	36/112 (32,1%)	20,11 [9,23; NA]	1,39 [0,81; 2,38] p=0,2329	1,23 [0,87; 1,75] p=0,2352	7,50% [-4,80%; 19,80%] p=0,2296	1,04 [0,68; 1,62] p=0,8456
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	NA [0,99; NA]	10/23 (43,5%)	3,75 [2,10; NA]	0,72 [0,18; 2,84] p=0,6454	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6475	-7,80% [-40,00%; 24,50%] p=0,6371	0,72 [0,24; 2,18] p=0,5651
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0993								
ECOG-PS 0	35/80 (43,8%)	9,92 [3,94; NA]	20/66 (30,3%)	NA [7,29; NA]	1,79 [0,90; 3,55] p=0,0963	1,44 [0,93; 2,25] p=0,1036	13,40% [-2,10%; 29,00%] p=0,0896	1,37 [0,79; 2,38] p=0,2636
ECOG-PS >=1	18/55 (32,7%)	18,69 [13,44; 27,86]	26/69 (37,7%)	16,56 [3,75; NA]	0,81 [0,38; 1,69] p=0,5684	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5693	-5,00% [-21,80%; 11,90%] p=0,5649	0,67 [0,36; 1,24] p=0,2052
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6524								
=<60 ml/min	13/38 (34,2%)	13,44 [6,74; NA]	15/44 (34,1%)	16,56 [2,96; NA]	1,00 [0,40; 2,51] p=0,9910	1,00 [0,55; 1,83] p=0,9909	0,10% [-20,50%; 20,70%] p=0,9909	0,82 [0,39; 1,73] p=0,5958
>60 ml/min	40/97 (41,2%)	18,69 [5,78; NA]	31/91 (34,1%)	20,11 [6,80; NA]	1,36 [0,75; 2,46] p=0,3121	1,21 [0,83; 1,75] p=0,3137	7,20% [-6,60%; 21,00%] p=0,3089	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8691

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7625								
<65 kg	18/42 (42,9%)	9,92 [4,37; 27,86]	13/28 (46,4%)	7,29 [2,04; NA]	0,86 [0,33; 2,26] p=0,7698	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7670	-3,60% [-27,30%; 20,20%] p=0,7684	0,77 [0,37; 1,59] p=0,4814
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [7,42; NA]	23/78 (29,5%)	NA [20,11; NA]	1,38 [0,68; 2,83] p=0,3742	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3714	7,20% [-8,70%; 23,00%] p=0,3745	1,09 [0,60; 1,96] p=0,7794
>=85 kg	13/33 (39,4%)	18,69 [3,42; NA]	10/29 (34,5%)	NA [1,22; NA]	1,24 [0,44; 3,48] p=0,6920	1,14 [0,59; 2,20] p=0,6909	4,90% [-19,10%; 28,90%] p=0,6887	0,85 [0,37; 1,95] p=0,6957
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,1623								
ja	40/104 (38,5%)	27,86 [5,78; NA]	30/104 (28,8%)	20,11 [16,56; NA]	1,54 [0,86; 2,75] p=0,1432	1,33 [0,91; 1,97] p=0,1457	9,60% [-3,20%; 22,40%] p=0,1402	1,17 [0,72; 1,89] p=0,5261
nein	13/31 (41,9%)	18,69 [8,31; NA]	16/31 (51,6%)	4,70 [2,86; NA]	0,68 [0,25; 1,84] p=0,4488	0,81 [0,47; 1,39] p=0,4480	-9,70% [-34,40%; 15,00%] p=0,4429	0,60 [0,29; 1,26] p=0,1771
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion>= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/135 (52,6%)	6,47 [4,73; 11,40]	73/135 (54,1%)	4,01 [3,48; 7,16]	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8714	0,98 [0,79; 1,23] p=0,8710	-1,00% [-13,00%; 11,00%] p=0,8713	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2192

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7806								
<65 Jahre	22/56 (39,3%)	9,27 [5,36; NA]	20/47 (42,6%)	7,72 [3,48; NA]	0,87 [0,40; 1,92] p=0,7380	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7364	-3,30% [-22,30%; 15,80%] p=0,7369	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6497
>=65 Jahre	49/79 (62,0%)	5,58 [3,09; 11,37]	53/88 (60,2%)	3,75 [2,14; 5,95]	1,08 [0,58; 2,01] p=0,8125	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8117	1,80% [-13,00%; 16,60%] p=0,8118	0,79 [0,53; 1,17] p=0,2298
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8965								
männlich	34/70 (48,6%)	9,92 [4,73; 17,08]	38/72 (52,8%)	4,01 [3,48; 7,72]	0,84 [0,44; 1,63] p=0,6174	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6168	-4,20% [-20,60%; 12,20%] p=0,6159	0,78 [0,49; 1,25] p=0,3008
weiblich	37/65 (56,9%)	5,36 [3,65; 16,20]	35/63 (55,6%)	4,67 [2,14; 8,54]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8766	1,02 [0,76; 1,39] p=0,8761	1,40% [-15,80%; 18,60%] p=0,8761	0,82 [0,51; 1,31] p=0,4054
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6138								
weiß	61/119 (51,3%)	6,08 [3,94; 11,89]	68/120 (56,7%)	3,94 [2,92; 7,16]	0,80 [0,48; 1,34] p=0,4028	0,91 [0,71; 1,14] p=0,4028	-5,40% [-18,00%; 7,20%] p=0,4011	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1664
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	9,27 [4,01; 17,74]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	3,33 [0,76; 14,58] p=0,1101	1,88 [0,83; 4,21] p=0,1283	29,20% [-4,50%; 62,80%] p=0,0893	1,12 [0,37; 3,41] p=0,8366

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7758								
I	34/59 (57,6%)	6,08 [3,09; 11,89]	34/58 (58,6%)	3,75 [2,14; 8,54]	0,96 [0,46; 2,00] p=0,9136	0,98 [0,72; 1,34] p=0,9133	-1,00% [-18,90%; 16,90%] p=0,9133	0,80 [0,49; 1,29] p=0,3571
II	25/45 (55,6%)	7,69 [4,73; 17,08]	23/47 (48,9%)	6,04 [2,86; 14,09]	1,30 [0,57; 2,96] p=0,5275	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5257	6,60% [-13,80%; 27,00%] p=0,5242	0,88 [0,50; 1,57] p=0,6716
III	12/31 (38,7%)	4,63 [2,92; NA]	16/30 (53,3%)	3,75 [1,94; 17,12]	0,55 [0,20; 1,53] p=0,2558	0,73 [0,42; 1,26] p=0,2579	-14,60% [-39,40%; 10,10%] p=0,2469	0,64 [0,30; 1,36] p=0,2412
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9820								
I	15/24 (62,5%)	4,73 [1,91; NA]	14/20 (70,0%)	4,01 [0,99; 14,78]	0,71 [0,20; 2,53] p=0,6054	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5989	-7,50% [-35,40%; 20,40%] p=0,5983	0,85 [0,41; 1,78] p=0,6668
II	35/65 (53,8%)	7,69 [4,73; 17,08]	41/80 (51,2%)	5,58 [2,92; 7,72]	1,11 [0,58; 2,14] p=0,7564	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7550	2,60% [-13,70%; 18,90%] p=0,7554	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3874
III	6/18 (33,3%)	4,01 [2,79; NA]	5/12 (41,7%)	3,81 [1,15; 17,12]	0,70 [0,15; 3,17] p=0,6482	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6401	-8,30% [-43,70%; 27,10%] p=0,6444	1,08 [0,30; 3,88] p=0,9083
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0813								
2-3	62/114 (54,4%)	5,78 [4,01; 9,92]	60/113 (53,1%)	5,58 [3,75; 7,66]	1,05 [0,63; 1,77] p=0,8460	1,02 [0,81; 1,30] p=0,8457	1,30% [-11,70%; 14,30%] p=0,8456	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5633

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	16,20 [5,55; NA]	13/22 (59,1%)	2,76 [1,91; 3,88]	0,52 [0,15; 1,75] p=0,2928	0,72 [0,40; 1,33] p=0,2972	-16,20% [-45,70%; 13,30%] p=0,2807	0,40 [0,17; 0,96] p=0,0404
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8153								
IgG	37/69 (53,6%)	7,00 [3,65; 16,20]	37/69 (53,6%)	5,95 [3,71; 7,72]	1,00 [0,51; 1,95] p=1,0000	1,00 [0,73; 1,36] p=1,0000	0,00% [-16,60%; 16,60%] p=1,0000	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3903
nicht-IgG	15/29 (51,7%)	5,82 [1,28; NA]	15/27 (55,6%)	2,37 [1,94; NA]	0,86 [0,30; 2,45] p=0,7759	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7738	-3,80% [-29,90%; 22,30%] p=0,7737	0,79 [0,38; 1,65] p=0,5306
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9790								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	6,47 [4,01; NA]	13/30 (43,3%)	7,39 [2,79; NA]	1,05 [0,39; 2,78] p=0,9284	1,03 [0,59; 1,77] p=0,9279	1,10% [-22,90%; 25,20%] p=0,9278	0,84 [0,40; 1,75] p=0,6358
Standardrisiko	34/58 (58,6%)	5,82 [2,79; 16,20]	38/63 (60,3%)	4,01 [2,86; 7,16]	0,93 [0,45; 1,93] p=0,8500	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8495	-1,70% [-19,20%; 15,80%] p=0,8494	0,84 [0,53; 1,34] p=0,4703
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9796								
normal	66/121 (54,5%)	6,08 [4,73; 11,37]	63/112 (56,3%)	3,94 [2,86; 6,67]	0,93 [0,56; 1,56] p=0,7941	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7936	-1,70% [-14,50%; 11,10%] p=0,7936	0,77 [0,54; 1,09] p=0,1421
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	NA [2,79; NA]	10/23 (43,5%)	14,09 [1,05; NA]	0,72 [0,18; 2,84] p=0,6454	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6475	-7,80% [-40,00%; 24,50%] p=0,6371	0,86 [0,28; 2,63] p=0,7898

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7294								
ECOG-PS 0	41/80 (51,2%)	6,08 [4,73; 17,74]	36/66 (54,5%)	4,67 [2,37; 8,54]	0,88 [0,46; 1,68] p=0,6924	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6906	-3,30% [-19,60%; 13,00%] p=0,6911	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2519
ECOG-PS >=1	30/55 (54,5%)	6,74 [2,92; 11,40]	37/69 (53,6%)	4,01 [2,83; 7,39]	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9188	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9184	0,90% [-16,70%; 18,60%] p=0,9184	0,87 [0,53; 1,41] p=0,5616
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4582								
=<60 ml/min	18/38 (47,4%)	6,47 [2,92; NA]	26/44 (59,1%)	3,88 [2,33; 5,95]	0,62 [0,26; 1,50] p=0,2914	0,80 [0,53; 1,22] p=0,2971	-11,70% [-33,20%; 9,80%] p=0,2857	0,65 [0,35; 1,19] p=0,1629
>60 ml/min	53/97 (54,6%)	6,08 [4,73; 11,40]	47/91 (51,6%)	6,67 [2,86; 14,09]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6821	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6818	3,00% [-11,30%; 17,30%] p=0,6812	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4929
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6368								
<65 kg	21/42 (50,0%)	6,47 [3,09; NA]	15/28 (53,6%)	5,95 [1,31; 7,39]	0,87 [0,33; 2,26] p=0,7712	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7681	-3,60% [-27,40%; 20,30%] p=0,7694	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3802
65 bis <85 kg	34/60 (56,7%)	5,58 [3,52; 16,20]	46/78 (59,0%)	3,75 [2,76; 6,04]	0,91 [0,46; 1,80] p=0,7862	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7862	-2,30% [-18,90%; 14,30%] p=0,7856	0,73 [0,47; 1,15] p=0,1768
>=85 kg	16/33 (48,5%)	9,27 [4,40; NA]	12/29 (41,4%)	7,72 [3,48; NA]	1,33 [0,49; 3,65] p=0,5779	1,17 [0,67; 2,05] p=0,5778	7,10% [-17,60%; 31,80%] p=0,5735	1,11 [0,52; 2,36] p=0,7937

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,9905								
ja	55/104 (52,9%)	5,82 [4,73; 9,92]	55/104 (52,9%)	3,81 [2,79; 6,04]	1,00 [0,58; 1,72] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,29] p=1,0000	0,00% [-13,60%; 13,60%] p=1,0000	0,78 [0,54; 1,14] p=0,1962
nein	16/31 (51,6%)	17,08 [1,35; NA]	18/31 (58,1%)	7,66 [1,94; 17,12]	0,77 [0,28; 2,10] p=0,6127	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6107	-6,50% [-31,20%; 18,30%] p=0,6090	0,77 [0,38; 1,53] p=0,4476

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion

Anhang 4-J Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/135 (34,8%)	NA [13,67; NA]	40/135 (29,6%)	NA [14,52; NA]	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3596	1,18 [0,82; 1,68] p=0,3714	5,20% [-6,10%; 16,60%] p=0,3675	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7312
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1588								
<65 Jahre	17/56 (30,4%)	NA [10,35; NA]	9/47 (19,1%)	NA [14,52; NA]	1,84 [0,73; 4,63] p=0,1943	1,58 [0,78; 3,22] p=0,2026	11,20% [-5,30%; 27,70%] p=0,1825	1,70 [0,75; 3,84] p=0,2047
>=65 Jahre	30/79 (38,0%)	NA [8,61; NA]	31/88 (35,2%)	NA [4,76; NA]	1,13 [0,60; 2,12] p=0,7136	1,08 [0,72; 1,61] p=0,7126	2,70% [-11,90%; 17,40%] p=0,7129	0,87 [0,53; 1,45] p=0,6042
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6304								
männlich	25/70 (35,7%)	NA [10,35; NA]	24/72 (33,3%)	NA [5,58; NA]	1,11 [0,56; 2,22] p=0,7662	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7655	2,40% [-13,30%; 18,00%] p=0,7654	0,97 [0,55; 1,71] p=0,9264
weiblich	22/65 (33,8%)	NA [13,67; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,70; 3,23] p=0,2974	1,33 [0,77; 2,29] p=0,2997	8,40% [-7,30%; 24,20%] p=0,2928	1,23 [0,64; 2,37] p=0,5263

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1071								
weiß	42/119 (35,3%)	NA [11,40; NA]	34/120 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,80; 2,38] p=0,2489	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2501	7,00% [-4,80%; 18,70%] p=0,2467	1,19 [0,76; 1,88] p=0,4498
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [3,19; NA]	6/15 (40,0%)	2,79 [0,99; NA]	0,68 [0,16; 2,99] p=0,6167	0,78 [0,30; 2,03] p=0,6125	-8,80% [-42,40%; 24,90%] p=0,6100	0,45 [0,13; 1,53] p=0,2007
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6160								
I	21/59 (35,6%)	NA [10,58; NA]	18/58 (31,0%)	NA [14,52; NA]	1,23 [0,57; 2,65] p=0,6025	1,15 [0,69; 1,92] p=0,6018	4,60% [-12,50%; 21,60%] p=0,6004	1,09 [0,58; 2,06] p=0,7928
II	15/45 (33,3%)	NA [11,40; NA]	14/47 (29,8%)	NA [3,75; NA]	1,18 [0,49; 2,84] p=0,7159	1,12 [0,61; 2,04] p=0,7146	3,50% [-15,40%; 22,50%] p=0,7144	0,81 [0,39; 1,69] p=0,5760
III	11/31 (35,5%)	10,35 [1,97; NA]	8/30 (26,7%)	NA [2,92; NA]	1,51 [0,51; 4,51] p=0,4609	1,33 [0,62; 2,85] p=0,4612	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4546	1,52 [0,60; 3,82] p=0,3750
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4635								
I	6/24 (25,0%)	NA [10,58; NA]	6/20 (30,0%)	NA [1,97; NA]	0,78 [0,21; 2,94] p=0,7139	0,83 [0,32; 2,18] p=0,7107	-5,00% [-31,50%; 21,50%] p=0,7118	0,73 [0,23; 2,27] p=0,5853
II	23/65 (35,4%)	NA [11,40; NA]	23/80 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,67; 2,74] p=0,3949	1,23 [0,76; 1,98] p=0,3929	6,60% [-8,60%; 21,90%] p=0,3948	0,99 [0,55; 1,77] p=0,9685

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	4/18 (22,2%)	NA [1,94; NA]	1/12 (8,3%)	NA [0,99; NA]	3,14 [0,31; 32,28] p=0,3255	2,67 [0,34; 21,05] p=0,3521	13,90% [-10,90%; 38,70%] p=0,2717	3,43 [0,38; 30,77] p=0,2712
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0491								
2-3	32/114 (28,1%)	NA [NA; NA]	34/113 (30,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7383	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7379	-2,00% [-13,80%; 9,80%] p=0,7377	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4769
>=4	15/21 (71,4%)	2,40 [1,18; 13,67]	6/22 (27,3%)	14,52 [2,23; NA]	6,67 [1,76; 25,28] p=0,0042	2,62 [1,26; 5,46] p=0,0101	44,20% [17,30%; 71,00%] p=0,0013	2,40 [0,91; 6,33] p=0,0763
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5579								
IgG	26/69 (37,7%)	NA [10,35; NA]	21/69 (30,4%)	NA [12,95; NA]	1,38 [0,68; 2,80] p=0,3709	1,24 [0,78; 1,98] p=0,3714	7,20% [-8,50%; 23,00%] p=0,3677	1,16 [0,65; 2,07] p=0,6218
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [8,61; NA]	7/27 (25,9%)	NA [1,97; NA]	1,09 [0,33; 3,56] p=0,8895	1,06 [0,45; 2,54] p=0,8886	1,70% [-21,50%; 24,90%] p=0,8884	0,81 [0,29; 2,31] p=0,7000
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0099								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	13,67 [2,79; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	8,91 [1,83; 43,40] p=0,0025	5,83 [1,44; 23,66] p=0,0136	32,20% [14,00%; 50,50%] p=0,0005	6,12 [1,39; 27,00] p=0,0167
Standardrisiko	14/58 (24,1%)	NA [NA; NA]	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,33; 1,65] p=0,4594	0,80 [0,44; 1,45] p=0,4602	-6,00% [-21,80%; 9,80%] p=0,4552	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3171

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5676								
normal	44/121 (36,4%)	NA [11,40; NA]	34/112 (30,4%)	NA [14,52; NA]	1,31 [0,76; 2,27] p=0,3327	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3342	6,00% [-6,10%; 18,10%] p=0,3299	1,09 [0,69; 1,71] p=0,7080
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,79; NA]	6/23 (26,1%)	NA [1,87; NA]	0,77 [0,16; 3,75] p=0,7520	0,82 [0,24; 2,77] p=0,7512	-4,70% [-32,70%; 23,30%] p=0,7444	0,71 [0,18; 2,86] p=0,6290
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6876								
ECOG-PS 0	22/80 (27,5%)	NA [NA; NA]	14/66 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,04] p=0,3820	1,30 [0,72; 2,33] p=0,3848	6,30% [-7,60%; 20,20%] p=0,3750	1,25 [0,64; 2,46] p=0,5112
ECOG-PS >=1	25/55 (45,5%)	11,40 [2,79; NA]	26/69 (37,7%)	14,52 [1,97; NA]	1,38 [0,67; 2,83] p=0,3841	1,21 [0,79; 1,83] p=0,3807	7,80% [-9,70%; 25,20%] p=0,3821	1,05 [0,60; 1,83] p=0,8709
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2963								
=<60 ml/min	11/38 (28,9%)	NA [3,94; NA]	15/44 (34,1%)	NA [3,75; NA]	0,79 [0,31; 2,01] p=0,6198	0,85 [0,45; 1,62] p=0,6196	-5,10% [-25,20%; 15,00%] p=0,6160	0,74 [0,34; 1,61] p=0,4442
>60 ml/min	36/97 (37,1%)	NA [11,40; NA]	25/91 (27,5%)	NA [14,52; NA]	1,56 [0,84; 2,89] p=0,1593	1,35 [0,89; 2,06] p=0,1629	9,60% [-3,60%; 22,90%] p=0,1550	1,23 [0,73; 2,06] p=0,4286

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6034								
<65 kg	16/42 (38,1%)	NA [2,83; NA]	7/28 (25,0%)	NA [14,52; NA]	1,85 [0,64; 5,32] p=0,2566	1,52 [0,72; 3,22] p=0,2700	13,10% [-8,70%; 34,80%] p=0,2379	1,51 [0,62; 3,69] p=0,3659
65 bis <85 kg	20/60 (33,3%)	NA [11,40; NA]	23/78 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,58; 2,47] p=0,6299	1,13 [0,69; 1,86] p=0,6279	3,80% [-11,80%; 19,50%] p=0,6299	1,01 [0,55; 1,85] p=0,9838
>=85 kg	11/33 (33,3%)	NA [8,61; NA]	10/29 (34,5%)	NA [2,23; NA]	0,95 [0,33; 2,73] p=0,9246	0,97 [0,48; 1,94] p=0,9239	-1,10% [-24,80%; 22,50%] p=0,9240	0,79 [0,33; 1,87] p=0,5909
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2789								
ja	35/104 (33,7%)	NA [11,40; NA]	33/104 (31,7%)	NA [7,03; NA]	1,09 [0,61; 1,95] p=0,7681	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7676	1,90% [-10,80%; 14,70%] p=0,7675	0,93 [0,58; 1,51] p=0,7776
nein	12/31 (38,7%)	NA [3,78; NA]	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,71; 6,57] p=0,1719	1,71 [0,78; 3,77] p=0,1801	16,10% [-6,50%; 38,70%] p=0,1618	1,66 [0,65; 4,24] p=0,2868
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/135 (63,0%)	4,37 [2,86; 6,08]	76/135 (56,3%)	4,76 [2,76; 6,01]	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2703	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2685	6,50% [-5,00%; 18,10%] p=0,2666	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9383

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8572								
<65 Jahre	30/56 (53,6%)	6,54 [2,37; 11,43]	23/47 (48,9%)	8,54 [2,40; 11,11]	1,20 [0,55; 2,62] p=0,6408	1,09 [0,75; 1,60] p=0,6410	4,60% [-14,70%; 24,00%] p=0,6389	1,06 [0,61; 1,84] p=0,8463
>=65 Jahre	55/79 (69,6%)	3,75 [2,10; 4,86]	53/88 (60,2%)	3,71 [2,00; 5,62]	1,51 [0,80; 2,88] p=0,2062	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2042	9,40% [-5,00%; 23,80%] p=0,2011	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9305
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9969								
männlich	40/70 (57,1%)	5,82 [2,99; 13,96]	37/72 (51,4%)	5,62 [2,83; 9,59]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4929	1,11 [0,82; 1,50] p=0,4920	5,80% [-10,60%; 22,10%] p=0,4906	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9321
weiblich	45/65 (69,2%)	3,09 [2,00; 4,73]	39/63 (61,9%)	3,75 [1,87; 5,09]	1,39 [0,67; 2,88] p=0,3848	1,12 [0,87; 1,44] p=0,3854	7,30% [-9,10%; 23,70%] p=0,3819	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9548
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3395								
weiß	72/119 (60,5%)	4,37 [2,86; 6,54]	70/120 (58,3%)	4,70 [2,40; 6,01]	1,09 [0,65; 1,83] p=0,7331	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7326	2,20% [-10,30%; 14,60%] p=0,7325	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6726
nicht-weiß	13/16 (81,3%)	3,09 [1,02; 7,42]	6/15 (40,0%)	6,47 [0,99; NA]	6,50 [1,28; 33,03] p=0,0204	2,03 [1,05; 3,94] p=0,0362	41,30% [9,90%; 72,60%] p=0,0098	1,51 [0,56; 4,07] p=0,4114

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9271								
I	39/59 (66,1%)	2,99 [1,35; 6,77]	34/58 (58,6%)	4,76 [2,10; 7,59]	1,38 [0,65; 2,92] p=0,4056	1,13 [0,85; 1,50] p=0,4057	7,50% [-10,00%; 25,00%] p=0,4023	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7847
II	32/45 (71,1%)	4,37 [2,37; 6,54]	27/47 (57,4%)	2,86 [1,45; 9,56]	1,82 [0,77; 4,33] p=0,1743	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1753	13,70% [-5,70%; 33,00%] p=0,1668	0,90 [0,54; 1,52] p=0,7050
III	14/31 (45,2%)	9,07 [2,79; 13,96]	15/30 (50,0%)	5,62 [2,00; 12,35]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7075	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7054	-4,80% [-29,90%; 20,20%] p=0,7049	1,06 [0,50; 2,25] p=0,8822
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3051								
I	17/24 (70,8%)	1,91 [1,08; 6,77]	12/20 (60,0%)	5,62 [1,94; 9,59]	1,62 [0,46; 5,68] p=0,4555	1,18 [0,76; 1,83] p=0,4601	10,80% [-17,30%; 39,00%] p=0,4505	1,49 [0,70; 3,15] p=0,2958
II	47/65 (72,3%)	3,75 [2,37; 6,08]	43/80 (53,8%)	4,67 [1,91; 8,67]	2,25 [1,12; 4,52] p=0,0225	1,34 [1,04; 1,73] p=0,0215	18,60% [3,10%; 34,00%] p=0,0183	1,06 [0,70; 1,62] p=0,7722
III	4/18 (22,2%)	NA [1,91; NA]	6/12 (50,0%)	2,00 [1,02; 11,11]	0,29 [0,06; 1,40] p=0,1201	0,44 [0,16; 1,25] p=0,1239	-27,80% [-62,00%; 6,40%] p=0,1113	0,49 [0,13; 1,92] p=0,3089
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2856								
2-3	71/114 (62,3%)	3,38 [2,04; 6,08]	62/113 (54,9%)	4,80 [2,83; 6,47]	1,36 [0,80; 2,31] p=0,2579	1,14 [0,91; 1,41] p=0,2587	7,40% [-5,40%; 20,20%] p=0,2556	1,07 [0,76; 1,51] p=0,7001

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	14/21 (66,7%)	5,82 [3,09; 11,43]	14/22 (63,6%)	2,79 [1,18; 9,56]	1,14 [0,33; 4,01] p=0,8368	1,05 [0,68; 1,62] p=0,8348	3,00% [-25,40%; 31,50%] p=0,8347	0,59 [0,28; 1,26] p=0,1750
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4397								
IgG	46/69 (66,7%)	3,09 [2,00; 6,77]	43/69 (62,3%)	4,70 [1,94; 6,47]	1,21 [0,60; 2,43] p=0,5949	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5940	4,30% [-11,60%; 20,30%] p=0,5932	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9369
nicht-IgG	22/29 (75,9%)	2,86 [1,15; 4,63]	15/27 (55,6%)	5,09 [1,87; NA]	2,51 [0,80; 7,86] p=0,1120	1,37 [0,92; 2,03] p=0,1221	20,30% [-4,10%; 44,70%] p=0,1024	1,54 [0,79; 3,00] p=0,2011
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3024								
Hochrisiko	19/36 (52,8%)	3,09 [2,04; NA]	17/30 (56,7%)	2,40 [0,99; 8,67]	0,85 [0,32; 2,27] p=0,7539	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7513	-3,90% [-28,00%; 20,20%] p=0,7517	0,67 [0,34; 1,31] p=0,2464
Standardrisiko	42/58 (72,4%)	4,63 [1,94; 6,54]	40/63 (63,5%)	3,75 [1,91; 5,91]	1,51 [0,70; 3,26] p=0,2962	1,14 [0,89; 1,46] p=0,2939	8,90% [-7,60%; 25,50%] p=0,2905	1,08 [0,70; 1,68] p=0,7283
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0961								
normal	80/121 (66,1%)	3,75 [2,37; 6,08]	62/112 (55,4%)	4,80 [2,83; 7,59]	1,57 [0,93; 2,67] p=0,0933	1,19 [0,97; 1,47] p=0,0968	10,80% [-1,70%; 23,20%] p=0,0912	1,09 [0,78; 1,53] p=0,5995
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	4,63 [2,37; NA]	14/23 (60,9%)	2,76 [0,99; 11,11]	0,36 [0,09; 1,42] p=0,1431	0,59 [0,27; 1,27] p=0,1778	-25,20% [-57,20%; 6,90%] p=0,1241	0,44 [0,15; 1,27] p=0,1295

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3152								
ECOG-PS 0	50/80 (62,5%)	4,67 [2,96; 6,54]	41/66 (62,1%)	4,67 [2,00; 7,59]	1,02 [0,52; 1,99] p=0,9626	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9625	0,40% [-15,40%; 16,20%] p=0,9625	0,86 [0,56; 1,30] p=0,4709
ECOG-PS >=1	35/55 (63,6%)	3,75 [1,94; 6,96]	35/69 (50,7%)	4,80 [2,76; 9,56]	1,70 [0,82; 3,51] p=0,1513	1,25 [0,92; 1,71] p=0,1471	12,90% [-4,40%; 30,30%] p=0,1445	1,18 [0,73; 1,90] p=0,5020
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0341								
=<60 ml/min	27/38 (71,1%)	3,02 [1,94; 4,73]	21/44 (47,7%)	5,91 [2,00; 15,87]	2,69 [1,07; 6,73] p=0,0336	1,49 [1,03; 2,15] p=0,0350	23,30% [2,70%; 44,00%] p=0,0267	1,70 [0,95; 3,03] p=0,0725
>60 ml/min	58/97 (59,8%)	4,86 [2,86; 7,42]	55/91 (60,4%)	3,71 [1,97; 6,01]	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9282	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9280	-0,60% [-14,70%; 13,40%] p=0,9280	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2406
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2702								
<65 kg	29/42 (69,0%)	2,79 [2,00; 3,75]	16/28 (57,1%)	5,91 [1,94; 12,35]	1,67 [0,62; 4,52] p=0,3120	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3282	11,90% [-11,10%; 35,00%] p=0,3115	1,51 [0,81; 2,83] p=0,1968
65 bis <85 kg	36/60 (60,0%)	6,54 [2,99; 13,96]	45/78 (57,7%)	3,71 [2,00; 6,47]	1,10 [0,56; 2,18] p=0,7857	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7842	2,30% [-14,20%; 18,90%] p=0,7846	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2567
>=85 kg	20/33 (60,6%)	4,37 [1,22; 6,77]	15/29 (51,7%)	5,09 [1,02; 11,83]	1,44 [0,52; 3,94] p=0,4851	1,17 [0,75; 1,83] p=0,4866	8,90% [-15,80%; 33,60%] p=0,4804	1,18 [0,59; 2,35] p=0,6481

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3653								
ja	61/104 (58,7%)	3,81 [2,83; 6,50]	52/104 (50,0%)	5,62 [2,83; 8,67]	1,42 [0,82; 2,45] p=0,2114	1,17 [0,91; 1,51] p=0,2125	8,70% [-4,80%; 22,10%] p=0,2086	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6956
nein	24/31 (77,4%)	6,01 [1,15; 7,56]	24/31 (77,4%)	2,23 [1,87; 4,86]	1,00 [0,30; 3,29] p=1,0000	1,00 [0,76; 1,31] p=1,0000	0,00% [-20,80%; 20,80%] p=1,0000	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3513
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/135 (34,8%)	NA [13,67; NA]	40/135 (29,6%)	NA [14,52; NA]	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3596	1,18 [0,82; 1,68] p=0,3714	5,20% [-6,10%; 16,60%] p=0,3675	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7312
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1588								
<65 Jahre	17/56 (30,4%)	NA [10,35; NA]	9/47 (19,1%)	NA [14,52; NA]	1,84 [0,73; 4,63] p=0,1943	1,58 [0,78; 3,22] p=0,2026	11,20% [-5,30%; 27,70%] p=0,1825	1,70 [0,75; 3,84] p=0,2047
>=65 Jahre	30/79 (38,0%)	NA [8,61; NA]	31/88 (35,2%)	NA [4,76; NA]	1,13 [0,60; 2,12] p=0,7136	1,08 [0,72; 1,61] p=0,7126	2,70% [-11,90%; 17,40%] p=0,7129	0,87 [0,53; 1,45] p=0,6042
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6304								
männlich	25/70 (35,7%)	NA [10,35; NA]	24/72 (33,3%)	NA [5,58; NA]	1,11 [0,56; 2,22] p=0,7662	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7655	2,40% [-13,30%; 18,00%] p=0,7654	0,97 [0,55; 1,71] p=0,9264

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	22/65 (33,8%)	NA [13,67; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,70; 3,23] p=0,2974	1,33 [0,77; 2,29] p=0,2997	8,40% [-7,30%; 24,20%] p=0,2928	1,23 [0,64; 2,37] p=0,5263
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1071								
weiß	42/119 (35,3%)	NA [11,40; NA]	34/120 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,80; 2,38] p=0,2489	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2501	7,00% [-4,80%; 18,70%] p=0,2467	1,19 [0,76; 1,88] p=0,4498
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [3,19; NA]	6/15 (40,0%)	2,79 [0,99; NA]	0,68 [0,16; 2,99] p=0,6167	0,78 [0,30; 2,03] p=0,6125	-8,80% [-42,40%; 24,90%] p=0,6100	0,45 [0,13; 1,53] p=0,2007
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6160								
I	21/59 (35,6%)	NA [10,58; NA]	18/58 (31,0%)	NA [14,52; NA]	1,23 [0,57; 2,65] p=0,6025	1,15 [0,69; 1,92] p=0,6018	4,60% [-12,50%; 21,60%] p=0,6004	1,09 [0,58; 2,06] p=0,7928
II	15/45 (33,3%)	NA [11,40; NA]	14/47 (29,8%)	NA [3,75; NA]	1,18 [0,49; 2,84] p=0,7159	1,12 [0,61; 2,04] p=0,7146	3,50% [-15,40%; 22,50%] p=0,7144	0,81 [0,39; 1,69] p=0,5760
III	11/31 (35,5%)	10,35 [1,97; NA]	8/30 (26,7%)	NA [2,92; NA]	1,51 [0,51; 4,51] p=0,4609	1,33 [0,62; 2,85] p=0,4612	8,80% [-14,30%; 31,90%] p=0,4546	1,52 [0,60; 3,82] p=0,3750
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4635								
I	6/24 (25,0%)	NA [10,58; NA]	6/20 (30,0%)	NA [1,97; NA]	0,78 [0,21; 2,94] p=0,7139	0,83 [0,32; 2,18] p=0,7107	-5,00% [-31,50%; 21,50%] p=0,7118	0,73 [0,23; 2,27] p=0,5853

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	23/65 (35,4%)	NA [11,40; NA]	23/80 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,67; 2,74] p=0,3949	1,23 [0,76; 1,98] p=0,3929	6,60% [-8,60%; 21,90%] p=0,3948	0,99 [0,55; 1,77] p=0,9685
III	4/18 (22,2%)	NA [1,94; NA]	1/12 (8,3%)	NA [0,99; NA]	3,14 [0,31; 32,28] p=0,3255	2,67 [0,34; 21,05] p=0,3521	13,90% [-10,90%; 38,70%] p=0,2717	3,43 [0,38; 30,77] p=0,2712
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0491								
2-3	32/114 (28,1%)	NA [NA; NA]	34/113 (30,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7383	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7379	-2,00% [-13,80%; 9,80%] p=0,7377	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4769
>=4	15/21 (71,4%)	2,40 [1,18; 13,67]	6/22 (27,3%)	14,52 [2,23; NA]	6,67 [1,76; 25,28] p=0,0042	2,62 [1,26; 5,46] p=0,0101	44,20% [17,30%; 71,00%] p=0,0013	2,40 [0,91; 6,33] p=0,0763
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5579								
IgG	26/69 (37,7%)	NA [10,35; NA]	21/69 (30,4%)	NA [12,95; NA]	1,38 [0,68; 2,80] p=0,3709	1,24 [0,78; 1,98] p=0,3714	7,20% [-8,50%; 23,00%] p=0,3677	1,16 [0,65; 2,07] p=0,6218
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [8,61; NA]	7/27 (25,9%)	NA [1,97; NA]	1,09 [0,33; 3,56] p=0,8895	1,06 [0,45; 2,54] p=0,8886	1,70% [-21,50%; 24,90%] p=0,8884	0,81 [0,29; 2,31] p=0,7000
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0099								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	13,67 [2,79; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	8,91 [1,83; 43,40] p=0,0025	5,83 [1,44; 23,66] p=0,0136	32,20% [14,00%; 50,50%] p=0,0005	6,12 [1,39; 27,00] p=0,0167

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	14/58 (24,1%)	NA [NA; NA]	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,33; 1,65] p=0,4594	0,80 [0,44; 1,45] p=0,4602	-6,00% [-21,80%; 9,80%] p=0,4552	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3171
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5676								
normal	44/121 (36,4%)	NA [11,40; NA]	34/112 (30,4%)	NA [14,52; NA]	1,31 [0,76; 2,27] p=0,3327	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3342	6,00% [-6,10%; 18,10%] p=0,3299	1,09 [0,69; 1,71] p=0,7080
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [2,79; NA]	6/23 (26,1%)	NA [1,87; NA]	0,77 [0,16; 3,75] p=0,7520	0,82 [0,24; 2,77] p=0,7512	-4,70% [-32,70%; 23,30%] p=0,7444	0,71 [0,18; 2,86] p=0,6290
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6876								
ECOG-PS 0	22/80 (27,5%)	NA [NA; NA]	14/66 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,04] p=0,3820	1,30 [0,72; 2,33] p=0,3848	6,30% [-7,60%; 20,20%] p=0,3750	1,25 [0,64; 2,46] p=0,5112
ECOG-PS >=1	25/55 (45,5%)	11,40 [2,79; NA]	26/69 (37,7%)	14,52 [1,97; NA]	1,38 [0,67; 2,83] p=0,3841	1,21 [0,79; 1,83] p=0,3807	7,80% [-9,70%; 25,20%] p=0,3821	1,05 [0,60; 1,83] p=0,8709
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2963								
=<60 ml/min	11/38 (28,9%)	NA [3,94; NA]	15/44 (34,1%)	NA [3,75; NA]	0,79 [0,31; 2,01] p=0,6198	0,85 [0,45; 1,62] p=0,6196	-5,10% [-25,20%; 15,00%] p=0,6160	0,74 [0,34; 1,61] p=0,4442
>60 ml/min	36/97 (37,1%)	NA [11,40; NA]	25/91 (27,5%)	NA [14,52; NA]	1,56 [0,84; 2,89] p=0,1593	1,35 [0,89; 2,06] p=0,1629	9,60% [-3,60%; 22,90%] p=0,1550	1,23 [0,73; 2,06] p=0,4286

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6034								
<65 kg	16/42 (38,1%)	NA [2,83; NA]	7/28 (25,0%)	NA [14,52; NA]	1,85 [0,64; 5,32] p=0,2566	1,52 [0,72; 3,22] p=0,2700	13,10% [-8,70%; 34,80%] p=0,2379	1,51 [0,62; 3,69] p=0,3659
65 bis <85 kg	20/60 (33,3%)	NA [11,40; NA]	23/78 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,58; 2,47] p=0,6299	1,13 [0,69; 1,86] p=0,6279	3,80% [-11,80%; 19,50%] p=0,6299	1,01 [0,55; 1,85] p=0,9838
>=85 kg	11/33 (33,3%)	NA [8,61; NA]	10/29 (34,5%)	NA [2,23; NA]	0,95 [0,33; 2,73] p=0,9246	0,97 [0,48; 1,94] p=0,9239	-1,10% [-24,80%; 22,50%] p=0,9240	0,79 [0,33; 1,87] p=0,5909
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2789								
ja	35/104 (33,7%)	NA [11,40; NA]	33/104 (31,7%)	NA [7,03; NA]	1,09 [0,61; 1,95] p=0,7681	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7676	1,90% [-10,80%; 14,70%] p=0,7675	0,93 [0,58; 1,51] p=0,7776
nein	12/31 (38,7%)	NA [3,78; NA]	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,71; 6,57] p=0,1719	1,71 [0,78; 3,77] p=0,1801	16,10% [-6,50%; 38,70%] p=0,1618	1,66 [0,65; 4,24] p=0,2868
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/135 (63,0%)	4,37 [2,86; 6,08]	76/135 (56,3%)	4,76 [2,76; 6,01]	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2703	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2685	6,50% [-5,00%; 18,10%] p=0,2666	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9383

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8572								
<65 Jahre	30/56 (53,6%)	6,54 [2,37; 11,43]	23/47 (48,9%)	8,54 [2,40; 11,11]	1,20 [0,55; 2,62] p=0,6408	1,09 [0,75; 1,60] p=0,6410	4,60% [-14,70%; 24,00%] p=0,6389	1,06 [0,61; 1,84] p=0,8463
>=65 Jahre	55/79 (69,6%)	3,75 [2,10; 4,86]	53/88 (60,2%)	3,71 [2,00; 5,62]	1,51 [0,80; 2,88] p=0,2062	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2042	9,40% [-5,00%; 23,80%] p=0,2011	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9305
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9969								
männlich	40/70 (57,1%)	5,82 [2,99; 13,96]	37/72 (51,4%)	5,62 [2,83; 9,59]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4929	1,11 [0,82; 1,50] p=0,4920	5,80% [-10,60%; 22,10%] p=0,4906	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9321
weiblich	45/65 (69,2%)	3,09 [2,00; 4,73]	39/63 (61,9%)	3,75 [1,87; 5,09]	1,39 [0,67; 2,88] p=0,3848	1,12 [0,87; 1,44] p=0,3854	7,30% [-9,10%; 23,70%] p=0,3819	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9548
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3395								
weiß	72/119 (60,5%)	4,37 [2,86; 6,54]	70/120 (58,3%)	4,70 [2,40; 6,01]	1,09 [0,65; 1,83] p=0,7331	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7326	2,20% [-10,30%; 14,60%] p=0,7325	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6726
nicht-weiß	13/16 (81,3%)	3,09 [1,02; 7,42]	6/15 (40,0%)	6,47 [0,99; NA]	6,50 [1,28; 33,03] p=0,0204	2,03 [1,05; 3,94] p=0,0362	41,30% [9,90%; 72,60%] p=0,0098	1,51 [0,56; 4,07] p=0,4114

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9271								
I	39/59 (66,1%)	2,99 [1,35; 6,77]	34/58 (58,6%)	4,76 [2,10; 7,59]	1,38 [0,65; 2,92] p=0,4056	1,13 [0,85; 1,50] p=0,4057	7,50% [-10,00%; 25,00%] p=0,4023	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7847
II	32/45 (71,1%)	4,37 [2,37; 6,54]	27/47 (57,4%)	2,86 [1,45; 9,56]	1,82 [0,77; 4,33] p=0,1743	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1753	13,70% [-5,70%; 33,00%] p=0,1668	0,90 [0,54; 1,52] p=0,7050
III	14/31 (45,2%)	9,07 [2,79; 13,96]	15/30 (50,0%)	5,62 [2,00; 12,35]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7075	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7054	-4,80% [-29,90%; 20,20%] p=0,7049	1,06 [0,50; 2,25] p=0,8822
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3051								
I	17/24 (70,8%)	1,91 [1,08; 6,77]	12/20 (60,0%)	5,62 [1,94; 9,59]	1,62 [0,46; 5,68] p=0,4555	1,18 [0,76; 1,83] p=0,4601	10,80% [-17,30%; 39,00%] p=0,4505	1,49 [0,70; 3,15] p=0,2958
II	47/65 (72,3%)	3,75 [2,37; 6,08]	43/80 (53,8%)	4,67 [1,91; 8,67]	2,25 [1,12; 4,52] p=0,0225	1,34 [1,04; 1,73] p=0,0215	18,60% [3,10%; 34,00%] p=0,0183	1,06 [0,70; 1,62] p=0,7722
III	4/18 (22,2%)	NA [1,91; NA]	6/12 (50,0%)	2,00 [1,02; 11,11]	0,29 [0,06; 1,40] p=0,1201	0,44 [0,16; 1,25] p=0,1239	-27,80% [-62,00%; 6,40%] p=0,1113	0,49 [0,13; 1,92] p=0,3089
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2856								
2-3	71/114 (62,3%)	3,38 [2,04; 6,08]	62/113 (54,9%)	4,80 [2,83; 6,47]	1,36 [0,80; 2,31] p=0,2579	1,14 [0,91; 1,41] p=0,2587	7,40% [-5,40%; 20,20%] p=0,2556	1,07 [0,76; 1,51] p=0,7001

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	14/21 (66,7%)	5,82 [3,09; 11,43]	14/22 (63,6%)	2,79 [1,18; 9,56]	1,14 [0,33; 4,01] p=0,8368	1,05 [0,68; 1,62] p=0,8348	3,00% [-25,40%; 31,50%] p=0,8347	0,59 [0,28; 1,26] p=0,1750
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4397								
IgG	46/69 (66,7%)	3,09 [2,00; 6,77]	43/69 (62,3%)	4,70 [1,94; 6,47]	1,21 [0,60; 2,43] p=0,5949	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5940	4,30% [-11,60%; 20,30%] p=0,5932	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9369
nicht-IgG	22/29 (75,9%)	2,86 [1,15; 4,63]	15/27 (55,6%)	5,09 [1,87; NA]	2,51 [0,80; 7,86] p=0,1120	1,37 [0,92; 2,03] p=0,1221	20,30% [-4,10%; 44,70%] p=0,1024	1,54 [0,79; 3,00] p=0,2011
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,3024								
Hochrisiko	19/36 (52,8%)	3,09 [2,04; NA]	17/30 (56,7%)	2,40 [0,99; 8,67]	0,85 [0,32; 2,27] p=0,7539	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7513	-3,90% [-28,00%; 20,20%] p=0,7517	0,67 [0,34; 1,31] p=0,2464
Standardrisiko	42/58 (72,4%)	4,63 [1,94; 6,54]	40/63 (63,5%)	3,75 [1,91; 5,91]	1,51 [0,70; 3,26] p=0,2962	1,14 [0,89; 1,46] p=0,2939	8,90% [-7,60%; 25,50%] p=0,2905	1,08 [0,70; 1,68] p=0,7283
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0961								
normal	80/121 (66,1%)	3,75 [2,37; 6,08]	62/112 (55,4%)	4,80 [2,83; 7,59]	1,57 [0,93; 2,67] p=0,0933	1,19 [0,97; 1,47] p=0,0968	10,80% [-1,70%; 23,20%] p=0,0912	1,09 [0,78; 1,53] p=0,5995
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	5/14 (35,7%)	4,63 [2,37; NA]	14/23 (60,9%)	2,76 [0,99; 11,11]	0,36 [0,09; 1,42] p=0,1431	0,59 [0,27; 1,27] p=0,1778	-25,20% [-57,20%; 6,90%] p=0,1241	0,44 [0,15; 1,27] p=0,1295

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3152								
ECOG-PS 0	50/80 (62,5%)	4,67 [2,96; 6,54]	41/66 (62,1%)	4,67 [2,00; 7,59]	1,02 [0,52; 1,99] p=0,9626	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9625	0,40% [-15,40%; 16,20%] p=0,9625	0,86 [0,56; 1,30] p=0,4709
ECOG-PS >=1	35/55 (63,6%)	3,75 [1,94; 6,96]	35/69 (50,7%)	4,80 [2,76; 9,56]	1,70 [0,82; 3,51] p=0,1513	1,25 [0,92; 1,71] p=0,1471	12,90% [-4,40%; 30,30%] p=0,1445	1,18 [0,73; 1,90] p=0,5020
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0341								
=<60 ml/min	27/38 (71,1%)	3,02 [1,94; 4,73]	21/44 (47,7%)	5,91 [2,00; 15,87]	2,69 [1,07; 6,73] p=0,0336	1,49 [1,03; 2,15] p=0,0350	23,30% [2,70%; 44,00%] p=0,0267	1,70 [0,95; 3,03] p=0,0725
>60 ml/min	58/97 (59,8%)	4,86 [2,86; 7,42]	55/91 (60,4%)	3,71 [1,97; 6,01]	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9282	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9280	-0,60% [-14,70%; 13,40%] p=0,9280	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2406
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2702								
<65 kg	29/42 (69,0%)	2,79 [2,00; 3,75]	16/28 (57,1%)	5,91 [1,94; 12,35]	1,67 [0,62; 4,52] p=0,3120	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3282	11,90% [-11,10%; 35,00%] p=0,3115	1,51 [0,81; 2,83] p=0,1968
65 bis <85 kg	36/60 (60,0%)	6,54 [2,99; 13,96]	45/78 (57,7%)	3,71 [2,00; 6,47]	1,10 [0,56; 2,18] p=0,7857	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7842	2,30% [-14,20%; 18,90%] p=0,7846	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2567
>=85 kg	20/33 (60,6%)	4,37 [1,22; 6,77]	15/29 (51,7%)	5,09 [1,02; 11,83]	1,44 [0,52; 3,94] p=0,4851	1,17 [0,75; 1,83] p=0,4866	8,90% [-15,80%; 33,60%] p=0,4804	1,18 [0,59; 2,35] p=0,6481

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3653								
ja	61/104 (58,7%)	3,81 [2,83; 6,50]	52/104 (50,0%)	5,62 [2,83; 8,67]	1,42 [0,82; 2,45] p=0,2114	1,17 [0,91; 1,51] p=0,2125	8,70% [-4,80%; 22,10%] p=0,2086	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6956
nein	24/31 (77,4%)	6,01 [1,15; 7,56]	24/31 (77,4%)	2,23 [1,87; 4,86]	1,00 [0,30; 3,29] p=1,0000	1,00 [0,76; 1,31] p=1,0000	0,00% [-20,80%; 20,80%] p=1,0000	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3513

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion

Anhang 4-J Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion*, Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/135 (43,7%)	12,19 [4,63; NA]	43/135 (31,9%)	NA [8,38; NA]	1,64 [1,01; 2,67] p=0,0424	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0489	12,00% [0,30%; 23,80%] p=0,0447	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1321
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7345								
<65 Jahre	21/56 (37,5%)	NA [2,99; NA]	15/47 (31,9%)	NA [3,75; NA]	1,28 [0,56; 2,90] p=0,5557	1,18 [0,69; 2,01] p=0,5563	5,60% [-12,80%; 24,00%] p=0,5518	1,21 [0,62; 2,37] p=0,5762
>=65 Jahre	38/79 (48,1%)	8,57 [3,42; NA]	28/88 (31,8%)	NA [8,35; NA]	1,99 [1,06; 3,73] p=0,0322	1,51 [1,03; 2,21] p=0,0340	16,30% [1,60%; 31,00%] p=0,0299	1,39 [0,85; 2,27] p=0,1926
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7394								
männlich	32/70 (45,7%)	5,06 [2,83; NA]	23/72 (31,9%)	NA [6,54; NA]	1,79 [0,91; 3,55] p=0,0933	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0967	13,80% [-2,10%; 29,60%] p=0,0892	1,43 [0,83; 2,46] p=0,1950
weiblich	27/65 (41,5%)	NA [4,67; NA]	20/63 (31,7%)	NA [6,93; NA]	1,53 [0,74; 3,15] p=0,2524	1,31 [0,82; 2,08] p=0,2550	9,80% [-6,80%; 26,40%] p=0,2477	1,22 [0,68; 2,19] p=0,4984

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3140								
weiß	52/119 (43,7%)	12,19 [4,47; NA]	37/120 (30,8%)	NA [8,38; NA]	1,74 [1,02; 2,96] p=0,0401	1,42 [1,01; 1,99] p=0,0424	12,90% [0,70%; 25,00%] p=0,0380	1,43 [0,93; 2,19] p=0,0998
nicht-weiß	7/16 (43,8%)	NA [1,02; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,95; NA]	1,17 [0,28; 4,87] p=0,8352	1,09 [0,48; 2,51] p=0,8329	3,70% [-31,00%; 38,50%] p=0,8323	0,85 [0,28; 2,58] p=0,7790
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0132								
I	24/59 (40,7%)	NA [4,67; NA]	22/58 (37,9%)	NA [4,89; NA]	1,12 [0,53; 2,36] p=0,7620	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7612	2,70% [-14,90%; 20,40%] p=0,7609	1,02 [0,57; 1,84] p=0,9332
II	24/45 (53,3%)	4,73 [2,04; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	6,53 [2,42; 17,64] p=0,0001	3,58 [1,72; 7,48] p=0,0007	38,40% [20,70%; 56,20%] p<0,0001	3,68 [1,58; 8,58] p=0,0026
III	11/31 (35,5%)	NA [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	2,92 [1,84; NA]	0,63 [0,23; 1,76] p=0,3786	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3784	-11,20% [-35,70%; 13,40%] p=0,3718	0,72 [0,32; 1,61] p=0,4255
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0179								
I	8/24 (33,3%)	NA [4,89; NA]	10/20 (50,0%)	8,35 [2,83; NA]	0,50 [0,15; 1,69] p=0,2684	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2668	-16,70% [-45,60%; 12,20%] p=0,2585	0,59 [0,23; 1,50] p=0,2687
II	30/65 (46,2%)	12,19 [2,33; NA]	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,65; 7,14] p=0,0008	2,31 [1,39; 3,85] p=0,0013	26,20% [11,20%; 41,10%] p=0,0006	2,24 [1,22; 4,13] p=0,0096

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	6/18 (33,3%)	8,57 [1,51; 8,57]	7/12 (58,3%)	2,66 [0,95; NA]	0,36 [0,08; 1,61] p=0,1832	0,57 [0,25; 1,28] p=0,1755	-25,00% [-60,40%; 10,40%] p=0,1662	0,56 [0,18; 1,72] p=0,3124
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,9398								
2-3	47/114 (41,2%)	NA [4,67; NA]	35/113 (31,0%)	NA [8,35; NA]	1,56 [0,91; 2,70] p=0,1086	1,33 [0,94; 1,89] p=0,1111	10,30% [-2,20%; 22,70%] p=0,1057	1,33 [0,85; 2,06] p=0,2103
>=4	12/21 (57,1%)	5,06 [2,04; NA]	8/22 (36,4%)	8,38 [2,86; NA]	2,33 [0,69; 7,95] p=0,1772	1,57 [0,81; 3,06] p=0,1831	20,80% [-8,40%; 50,00%] p=0,1629	1,33 [0,54; 3,29] p=0,5326
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3366								
IgG	35/69 (50,7%)	4,89 [2,83; NA]	21/69 (30,4%)	NA [8,35; NA]	2,35 [1,17; 4,72] p=0,0156	1,67 [1,09; 2,55] p=0,0187	20,30% [4,30%; 36,30%] p=0,0131	1,72 [0,99; 2,96] p=0,0523
nicht-IgG	10/29 (34,5%)	NA [3,29; NA]	8/27 (29,6%)	NA [3,98; NA]	1,25 [0,41; 3,86] p=0,7002	1,16 [0,54; 2,51] p=0,6986	4,90% [-19,60%; 29,30%] p=0,6968	0,94 [0,36; 2,46] p=0,9073
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0644								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	8,57 [2,10; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	4,00 [1,25; 12,81] p=0,0167	2,67 [1,11; 6,43] p=0,0288	27,80% [6,80%; 48,80%] p=0,0096	2,61 [0,95; 7,15] p=0,0628
Standardrisiko	21/58 (36,2%)	NA [4,93; NA]	24/63 (38,1%)	NA [4,89; NA]	0,92 [0,44; 1,93] p=0,8307	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8301	-1,90% [-19,10%; 15,30%] p=0,8299	0,88 [0,48; 1,58] p=0,6620

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4691								
normal	55/121 (45,5%)	8,57 [4,47; NA]	35/112 (31,3%)	NA [8,35; NA]	1,83 [1,07; 3,13] p=0,0264	1,46 [1,04; 2,04] p=0,0293	14,20% [1,90%; 26,50%] p=0,0241	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1174
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	8/23 (34,8%)	NA [3,75; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,6994	0,82 [0,30; 2,23] p=0,6997	-6,20% [-36,90%; 24,40%] p=0,6911	0,84 [0,24; 2,88] p=0,7782
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7322								
ECOG-PS 0	34/80 (42,5%)	NA [4,63; NA]	19/66 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,91; 3,66] p=0,0875	1,48 [0,94; 2,33] p=0,0949	13,70% [-1,70%; 29,10%] p=0,0806	1,47 [0,83; 2,60] p=0,1836
ECOG-PS >=1	25/55 (45,5%)	4,89 [2,33; NA]	24/69 (34,8%)	NA [6,08; NA]	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2291	1,31 [0,85; 2,02] p=0,2267	10,70% [-6,60%; 28,00%] p=0,2268	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4329
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0998								
=<60 ml/min	12/38 (31,6%)	NA [4,93; NA]	16/44 (36,4%)	9,53 [2,92; NA]	0,81 [0,32; 2,02] p=0,6507	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6502	-4,80% [-25,30%; 15,70%] p=0,6474	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3942
>60 ml/min	47/97 (48,5%)	5,06 [2,99; NA]	27/91 (29,7%)	NA [8,38; NA]	2,23 [1,22; 4,06] p=0,0086	1,63 [1,12; 2,38] p=0,0108	18,80% [5,10%; 32,50%] p=0,0071	1,66 [1,02; 2,68] p=0,0393

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2175								
<65 kg	17/42 (40,5%)	12,19 [2,89; NA]	8/28 (28,6%)	NA [3,06; NA]	1,70 [0,61; 4,74] p=0,3120	1,42 [0,71; 2,83] p=0,3232	11,90% [-10,50%; 34,30%] p=0,2969	1,41 [0,61; 3,28] p=0,4237
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [4,93; NA]	27/78 (34,6%)	NA [6,08; NA]	1,09 [0,54; 2,21] p=0,8036	1,06 [0,68; 1,66] p=0,8025	2,10% [-14,10%; 18,20%] p=0,8032	0,96 [0,54; 1,69] p=0,8821
>=85 kg	20/33 (60,6%)	3,55 [1,94; 5,06]	8/29 (27,6%)	NA [6,93; NA]	4,04 [1,38; 11,80] p=0,0097	2,20 [1,15; 4,21] p=0,0177	33,00% [9,70%; 56,30%] p=0,0055	2,36 [1,02; 5,46] p=0,0455
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,7201								
ja	41/104 (39,4%)	NA [4,67; NA]	29/104 (27,9%)	NA [8,35; NA]	1,68 [0,94; 3,01] p=0,0790	1,41 [0,96; 2,09] p=0,0820	11,50% [-1,20%; 24,30%] p=0,0760	1,39 [0,86; 2,24] p=0,1822
nein	18/31 (58,1%)	4,93 [2,30; NA]	14/31 (45,2%)	8,38 [1,94; NA]	1,68 [0,62; 4,59] p=0,3133	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3146	12,90% [-11,80%; 37,60%] p=0,3053	1,20 [0,59; 2,43] p=0,6159
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/135 (63,0%)	3,19 [2,17; 5,75]	84/135 (62,2%)	2,37 [1,94; 3,94]	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8161	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8157	1,40% [-10,20%; 13,00%] p=0,8157	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3916

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2481								
<65 Jahre	34/56 (60,7%)	3,19 [1,91; 7,56]	25/47 (53,2%)	4,89 [1,91; 11,99]	1,36 [0,62; 2,98] p=0,4443	1,14 [0,81; 1,60] p=0,4471	7,50% [-11,60%; 26,70%] p=0,4416	1,06 [0,63; 1,81] p=0,8183
>=65 Jahre	51/79 (64,6%)	3,12 [2,10; 8,77]	59/88 (67,0%)	2,10 [1,94; 3,71]	0,90 [0,47; 1,70] p=0,7357	0,96 [0,77; 1,20] p=0,7355	-2,50% [-16,90%; 11,90%] p=0,7350	0,74 [0,51; 1,09] p=0,1252
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5895								
männlich	43/70 (61,4%)	4,89 [2,27; 9,92]	45/72 (62,5%)	3,58 [1,91; 4,89]	0,96 [0,48; 1,88] p=0,8958	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8954	-1,10% [-17,00%; 14,90%] p=0,8954	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2512
weiblich	42/65 (64,6%)	3,02 [1,94; 4,63]	39/63 (61,9%)	2,33 [1,94; 4,80]	1,12 [0,55; 2,31] p=0,7514	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7507	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7504	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7488
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8759								
weiß	75/119 (63,0%)	3,12 [2,17; 5,75]	77/120 (64,2%)	2,37 [1,94; 4,63]	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8548	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8545	-1,10% [-13,30%; 11,10%] p=0,8545	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3026
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	3,81 [0,99; 19,52]	7/15 (46,7%)	2,83 [1,02; NA]	1,91 [0,45; 7,98] p=0,3838	1,34 [0,69; 2,59] p=0,3863	15,80% [-18,80%; 50,50%] p=0,3704	1,02 [0,37; 2,78] p=0,9744

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3892								
I	38/59 (64,4%)	3,81 [2,04; 10,05]	35/58 (60,3%)	3,71 [1,91; 5,62]	1,19 [0,56; 2,51] p=0,6516	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6507	4,10% [-13,50%; 21,60%] p=0,6500	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6576
II	29/45 (64,4%)	3,75 [1,48; 8,77]	33/47 (70,2%)	2,10 [1,68; 2,86]	0,77 [0,32; 1,84] p=0,5574	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5568	-5,80% [-24,90%; 13,40%] p=0,5548	0,66 [0,39; 1,10] p=0,1084
III	18/31 (58,1%)	3,02 [1,28; 9,04]	16/30 (53,3%)	3,81 [1,91; 15,93]	1,21 [0,44; 3,33] p=0,7122	1,09 [0,69; 1,71] p=0,7106	4,70% [-20,20%; 29,60%] p=0,7097	1,22 [0,61; 2,44] p=0,5736
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6445								
I	13/24 (54,2%)	3,06 [1,18; NA]	11/20 (55,0%)	4,89 [1,87; NA]	0,97 [0,29; 3,19] p=0,9564	0,98 [0,57; 1,69] p=0,9559	-0,80% [-30,40%; 28,70%] p=0,9559	1,05 [0,46; 2,36] p=0,9124
II	44/65 (67,7%)	3,75 [1,94; 7,56]	52/80 (65,0%)	2,27 [1,91; 3,94]	1,13 [0,56; 2,26] p=0,7341	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7323	2,70% [-12,80%; 18,10%] p=0,7326	0,79 [0,53; 1,20] p=0,2695
III	9/18 (50,0%)	2,10 [1,02; NA]	6/12 (50,0%)	3,81 [1,15; 15,93]	1,00 [0,23; 4,31] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00% [-36,50%; 36,50%] p=1,0000	1,47 [0,48; 4,43] p=0,4984
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,5335								
2-3	70/114 (61,4%)	3,09 [2,10; 4,89]	73/113 (64,6%)	2,27 [1,94; 3,94]	0,87 [0,51; 1,50] p=0,6185	0,95 [0,78; 1,16] p=0,6179	-3,20% [-15,80%; 9,40%] p=0,6175	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2299

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	15/21 (71,4%)	7,56 [1,51; 11,40]	11/22 (50,0%)	4,63 [1,87; NA]	2,50 [0,71; 8,84] p=0,1557	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1602	21,40% [-7,00%; 49,90%] p=0,1400	0,99 [0,45; 2,19] p=0,9744
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7267								
IgG	44/69 (63,8%)	3,19 [2,10; 7,66]	45/69 (65,2%)	2,10 [1,91; 4,63]	0,94 [0,47; 1,89] p=0,8593	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8588	-1,40% [-17,40%; 14,50%] p=0,8588	0,71 [0,47; 1,09] p=0,1196
nicht-IgG	19/29 (65,5%)	1,77 [1,02; 5,75]	19/27 (70,4%)	1,94 [1,41; 4,67]	0,80 [0,26; 2,47] p=0,7002	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6973	-4,90% [-29,30%; 19,60%] p=0,6968	0,92 [0,48; 1,77] p=0,8072
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7436								
Hochrisiko	20/36 (55,6%)	4,01 [1,28; NA]	17/30 (56,7%)	2,76 [1,41; 5,82]	0,96 [0,36; 2,54] p=0,9284	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9278	-1,10% [-25,20%; 22,90%] p=0,9278	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5672
Standardrisiko	37/58 (63,8%)	3,09 [1,97; 8,77]	38/63 (60,3%)	2,86 [1,94; 5,72]	1,16 [0,56; 2,42] p=0,6952	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6936	3,50% [-13,80%; 20,80%] p=0,6936	0,94 [0,59; 1,50] p=0,8040
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6537								
normal	79/121 (65,3%)	3,12 [2,14; 5,75]	70/112 (62,5%)	2,83 [1,94; 4,63]	1,13 [0,66; 1,93] p=0,6584	1,04 [0,86; 1,27] p=0,6584	2,80% [-9,60%; 15,10%] p=0,6578	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3245
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	4,89 [0,99; NA]	14/23 (60,9%)	1,99 [1,68; 15,93]	0,48 [0,13; 1,86] p=0,2929	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3175	-18,00% [-50,70%; 14,70%] p=0,2804	0,63 [0,23; 1,67] p=0,3479

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8410								
ECOG-PS 0	49/80 (61,3%)	3,81 [2,04; 10,05]	39/66 (59,1%)	2,04 [1,91; 7,66]	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7914	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7913	2,20% [-13,80%; 18,10%] p=0,7909	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4800
ECOG-PS >=1	36/55 (65,5%)	3,06 [1,94; 5,62]	45/69 (65,2%)	2,83 [1,94; 4,63]	1,01 [0,48; 2,13] p=0,9781	1,00 [0,78; 1,30] p=0,9780	0,20% [-16,60%; 17,10%] p=0,9780	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5159
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8214								
=<60 ml/min	23/38 (60,5%)	2,17 [1,12; 4,89]	30/44 (68,2%)	2,00 [1,74; 3,81]	0,72 [0,29; 1,77] p=0,4724	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4748	-7,70% [-28,40%; 13,10%] p=0,4698	0,83 [0,47; 1,45] p=0,5085
>60 ml/min	62/97 (63,9%)	4,01 [2,27; 8,77]	54/91 (59,3%)	3,58 [1,94; 4,89]	1,21 [0,67; 2,19] p=0,5199	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5202	4,60% [-9,30%; 18,50%] p=0,5187	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5078
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2563								
<65 kg	25/42 (59,5%)	2,17 [1,91; 10,51]	21/28 (75,0%)	1,97 [1,08; 2,83]	0,49 [0,17; 1,41] p=0,1846	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1679	-15,50% [-37,30%; 6,40%] p=0,1651	0,54 [0,29; 0,98] p=0,0438
65 bis <85 kg	40/60 (66,7%)	3,81 [1,68; 6,57]	46/78 (59,0%)	3,58 [1,94; 5,62]	1,39 [0,69; 2,81] p=0,3570	1,13 [0,87; 1,46] p=0,3506	7,70% [-8,50%; 23,90%] p=0,3511	0,97 [0,63; 1,50] p=0,9003
>=85 kg	20/33 (60,6%)	4,89 [1,91; 11,53]	17/29 (58,6%)	4,89 [1,22; 9,56]	1,09 [0,39; 3,00] p=0,8747	1,03 [0,69; 1,56] p=0,8739	2,00% [-22,50%; 26,50%] p=0,8737	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7286

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,5896								
ja	61/104 (58,7%)	4,01 [2,10; 7,66]	61/104 (58,7%)	2,33 [1,94; 3,94]	1,00 [0,58; 1,74] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,26] p=1,0000	0,00% [-13,40%; 13,40%] p=1,0000	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2606
nein	24/31 (77,4%)	3,06 [1,91; 7,56]	23/31 (74,2%)	3,94 [1,91; 7,42]	1,19 [0,37; 3,82] p=0,7686	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7670	3,20% [-18,10%; 24,50%] p=0,7666	0,92 [0,52; 1,65] p=0,7840
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/135 (43,7%)	12,19 [4,63; NA]	43/135 (31,9%)	NA [8,38; NA]	1,64 [1,01; 2,67] p=0,0424	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0489	12,00% [0,30%; 23,80%] p=0,0447	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1321
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7345								
<65 Jahre	21/56 (37,5%)	NA [2,99; NA]	15/47 (31,9%)	NA [3,75; NA]	1,28 [0,56; 2,90] p=0,5557	1,18 [0,69; 2,01] p=0,5563	5,60% [-12,80%; 24,00%] p=0,5518	1,21 [0,62; 2,37] p=0,5762
>=65 Jahre	38/79 (48,1%)	8,57 [3,42; NA]	28/88 (31,8%)	NA [8,35; NA]	1,99 [1,06; 3,73] p=0,0322	1,51 [1,03; 2,21] p=0,0340	16,30% [1,60%; 31,00%] p=0,0299	1,39 [0,85; 2,27] p=0,1926
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7394								
männlich	32/70 (45,7%)	5,06 [2,83; NA]	23/72 (31,9%)	NA [6,54; NA]	1,79 [0,91; 3,55] p=0,0933	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0967	13,80% [-2,10%; 29,60%] p=0,0892	1,43 [0,83; 2,46] p=0,1950

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	27/65 (41,5%)	NA [4,67; NA]	20/63 (31,7%)	NA [6,93; NA]	1,53 [0,74; 3,15] p=0,2524	1,31 [0,82; 2,08] p=0,2550	9,80% [-6,80%; 26,40%] p=0,2477	1,22 [0,68; 2,19] p=0,4984
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3140								
weiß	52/119 (43,7%)	12,19 [4,47; NA]	37/120 (30,8%)	NA [8,38; NA]	1,74 [1,02; 2,96] p=0,0401	1,42 [1,01; 1,99] p=0,0424	12,90% [0,70%; 25,00%] p=0,0380	1,43 [0,93; 2,19] p=0,0998
nicht-weiß	7/16 (43,8%)	NA [1,02; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,95; NA]	1,17 [0,28; 4,87] p=0,8352	1,09 [0,48; 2,51] p=0,8329	3,70% [-31,00%; 38,50%] p=0,8323	0,85 [0,28; 2,58] p=0,7790
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0132								
I	24/59 (40,7%)	NA [4,67; NA]	22/58 (37,9%)	NA [4,89; NA]	1,12 [0,53; 2,36] p=0,7620	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7612	2,70% [-14,90%; 20,40%] p=0,7609	1,02 [0,57; 1,84] p=0,9332
II	24/45 (53,3%)	4,73 [2,04; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	6,53 [2,42; 17,64] p=0,0001	3,58 [1,72; 7,48] p=0,0007	38,40% [20,70%; 56,20%] p<0,0001	3,68 [1,58; 8,58] p=0,0026
III	11/31 (35,5%)	NA [1,94; NA]	14/30 (46,7%)	2,92 [1,84; NA]	0,63 [0,23; 1,76] p=0,3786	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3784	-11,20% [-35,70%; 13,40%] p=0,3718	0,72 [0,32; 1,61] p=0,4255
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0179								
I	8/24 (33,3%)	NA [4,89; NA]	10/20 (50,0%)	8,35 [2,83; NA]	0,50 [0,15; 1,69] p=0,2684	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2668	-16,70% [-45,60%; 12,20%] p=0,2585	0,59 [0,23; 1,50] p=0,2687

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	30/65 (46,2%)	12,19 [2,33; NA]	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,43 [1,65; 7,14] p=0,0008	2,31 [1,39; 3,85] p=0,0013	26,20% [11,20%; 41,10%] p=0,0006	2,24 [1,22; 4,13] p=0,0096
III	6/18 (33,3%)	8,57 [1,51; 8,57]	7/12 (58,3%)	2,66 [0,95; NA]	0,36 [0,08; 1,61] p=0,1832	0,57 [0,25; 1,28] p=0,1755	-25,00% [-60,40%; 10,40%] p=0,1662	0,56 [0,18; 1,72] p=0,3124
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,9398								
2-3	47/114 (41,2%)	NA [4,67; NA]	35/113 (31,0%)	NA [8,35; NA]	1,56 [0,91; 2,70] p=0,1086	1,33 [0,94; 1,89] p=0,1111	10,30% [-2,20%; 22,70%] p=0,1057	1,33 [0,85; 2,06] p=0,2103
>=4	12/21 (57,1%)	5,06 [2,04; NA]	8/22 (36,4%)	8,38 [2,86; NA]	2,33 [0,69; 7,95] p=0,1772	1,57 [0,81; 3,06] p=0,1831	20,80% [-8,40%; 50,00%] p=0,1629	1,33 [0,54; 3,29] p=0,5326
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3366								
IgG	35/69 (50,7%)	4,89 [2,83; NA]	21/69 (30,4%)	NA [8,35; NA]	2,35 [1,17; 4,72] p=0,0156	1,67 [1,09; 2,55] p=0,0187	20,30% [4,30%; 36,30%] p=0,0131	1,72 [0,99; 2,96] p=0,0523
nicht-IgG	10/29 (34,5%)	NA [3,29; NA]	8/27 (29,6%)	NA [3,98; NA]	1,25 [0,41; 3,86] p=0,7002	1,16 [0,54; 2,51] p=0,6986	4,90% [-19,60%; 29,30%] p=0,6968	0,94 [0,36; 2,46] p=0,9073
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,0644								
Hochrisiko	16/36 (44,4%)	8,57 [2,10; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	4,00 [1,25; 12,81] p=0,0167	2,67 [1,11; 6,43] p=0,0288	27,80% [6,80%; 48,80%] p=0,0096	2,61 [0,95; 7,15] p=0,0628

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	21/58 (36,2%)	NA [4,93; NA]	24/63 (38,1%)	NA [4,89; NA]	0,92 [0,44; 1,93] p=0,8307	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8301	-1,90% [-19,10%; 15,30%] p=0,8299	0,88 [0,48; 1,58] p=0,6620
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4691								
normal	55/121 (45,5%)	8,57 [4,47; NA]	35/112 (31,3%)	NA [8,35; NA]	1,83 [1,07; 3,13] p=0,0264	1,46 [1,04; 2,04] p=0,0293	14,20% [1,90%; 26,50%] p=0,0241	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1174
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	8/23 (34,8%)	NA [3,75; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,6994	0,82 [0,30; 2,23] p=0,6997	-6,20% [-36,90%; 24,40%] p=0,6911	0,84 [0,24; 2,88] p=0,7782
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7322								
ECOG-PS 0	34/80 (42,5%)	NA [4,63; NA]	19/66 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,91; 3,66] p=0,0875	1,48 [0,94; 2,33] p=0,0949	13,70% [-1,70%; 29,10%] p=0,0806	1,47 [0,83; 2,60] p=0,1836
ECOG-PS >=1	25/55 (45,5%)	4,89 [2,33; NA]	24/69 (34,8%)	NA [6,08; NA]	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2291	1,31 [0,85; 2,02] p=0,2267	10,70% [-6,60%; 28,00%] p=0,2268	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4329
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0998								
=<60 ml/min	12/38 (31,6%)	NA [4,93; NA]	16/44 (36,4%)	9,53 [2,92; NA]	0,81 [0,32; 2,02] p=0,6507	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6502	-4,80% [-25,30%; 15,70%] p=0,6474	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3942
>60 ml/min	47/97 (48,5%)	5,06 [2,99; NA]	27/91 (29,7%)	NA [8,38; NA]	2,23 [1,22; 4,06] p=0,0086	1,63 [1,12; 2,38] p=0,0108	18,80% [5,10%; 32,50%] p=0,0071	1,66 [1,02; 2,68] p=0,0393

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2175								
<65 kg	17/42 (40,5%)	12,19 [2,89; NA]	8/28 (28,6%)	NA [3,06; NA]	1,70 [0,61; 4,74] p=0,3120	1,42 [0,71; 2,83] p=0,3232	11,90% [-10,50%; 34,30%] p=0,2969	1,41 [0,61; 3,28] p=0,4237
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [4,93; NA]	27/78 (34,6%)	NA [6,08; NA]	1,09 [0,54; 2,21] p=0,8036	1,06 [0,68; 1,66] p=0,8025	2,10% [-14,10%; 18,20%] p=0,8032	0,96 [0,54; 1,69] p=0,8821
>=85 kg	20/33 (60,6%)	3,55 [1,94; 5,06]	8/29 (27,6%)	NA [6,93; NA]	4,04 [1,38; 11,80] p=0,0097	2,20 [1,15; 4,21] p=0,0177	33,00% [9,70%; 56,30%] p=0,0055	2,36 [1,02; 5,46] p=0,0455
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,7201								
ja	41/104 (39,4%)	NA [4,67; NA]	29/104 (27,9%)	NA [8,35; NA]	1,68 [0,94; 3,01] p=0,0790	1,41 [0,96; 2,09] p=0,0820	11,50% [-1,20%; 24,30%] p=0,0760	1,39 [0,86; 2,24] p=0,1822
nein	18/31 (58,1%)	4,93 [2,30; NA]	14/31 (45,2%)	8,38 [1,94; NA]	1,68 [0,62; 4,59] p=0,3133	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3146	12,90% [-11,80%; 37,60%] p=0,3053	1,20 [0,59; 2,43] p=0,6159
EORTC QLQ- C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	85/135 (63,0%)	3,19 [2,17; 5,75]	84/135 (62,2%)	2,37 [1,94; 3,94]	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8161	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8157	1,40% [-10,20%; 13,00%] p=0,8157	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3916

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2481								
<65 Jahre	34/56 (60,7%)	3,19 [1,91; 7,56]	25/47 (53,2%)	4,89 [1,91; 11,99]	1,36 [0,62; 2,98] p=0,4443	1,14 [0,81; 1,60] p=0,4471	7,50% [-11,60%; 26,70%] p=0,4416	1,06 [0,63; 1,81] p=0,8183
>=65 Jahre	51/79 (64,6%)	3,12 [2,10; 8,77]	59/88 (67,0%)	2,10 [1,94; 3,71]	0,90 [0,47; 1,70] p=0,7357	0,96 [0,77; 1,20] p=0,7355	-2,50% [-16,90%; 11,90%] p=0,7350	0,74 [0,51; 1,09] p=0,1252
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5895								
männlich	43/70 (61,4%)	4,89 [2,27; 9,92]	45/72 (62,5%)	3,58 [1,91; 4,89]	0,96 [0,48; 1,88] p=0,8958	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8954	-1,10% [-17,00%; 14,90%] p=0,8954	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2512
weiblich	42/65 (64,6%)	3,02 [1,94; 4,63]	39/63 (61,9%)	2,33 [1,94; 4,80]	1,12 [0,55; 2,31] p=0,7514	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7507	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7504	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7488
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8759								
weiß	75/119 (63,0%)	3,12 [2,17; 5,75]	77/120 (64,2%)	2,37 [1,94; 4,63]	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8548	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8545	-1,10% [-13,30%; 11,10%] p=0,8545	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3026
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	3,81 [0,99; 19,52]	7/15 (46,7%)	2,83 [1,02; NA]	1,91 [0,45; 7,98] p=0,3838	1,34 [0,69; 2,59] p=0,3863	15,80% [-18,80%; 50,50%] p=0,3704	1,02 [0,37; 2,78] p=0,9744

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3892								
I	38/59 (64,4%)	3,81 [2,04; 10,05]	35/58 (60,3%)	3,71 [1,91; 5,62]	1,19 [0,56; 2,51] p=0,6516	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6507	4,10% [-13,50%; 21,60%] p=0,6500	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6576
II	29/45 (64,4%)	3,75 [1,48; 8,77]	33/47 (70,2%)	2,10 [1,68; 2,86]	0,77 [0,32; 1,84] p=0,5574	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5568	-5,80% [-24,90%; 13,40%] p=0,5548	0,66 [0,39; 1,10] p=0,1084
III	18/31 (58,1%)	3,02 [1,28; 9,04]	16/30 (53,3%)	3,81 [1,91; 15,93]	1,21 [0,44; 3,33] p=0,7122	1,09 [0,69; 1,71] p=0,7106	4,70% [-20,20%; 29,60%] p=0,7097	1,22 [0,61; 2,44] p=0,5736
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6445								
I	13/24 (54,2%)	3,06 [1,18; NA]	11/20 (55,0%)	4,89 [1,87; NA]	0,97 [0,29; 3,19] p=0,9564	0,98 [0,57; 1,69] p=0,9559	-0,80% [-30,40%; 28,70%] p=0,9559	1,05 [0,46; 2,36] p=0,9124
II	44/65 (67,7%)	3,75 [1,94; 7,56]	52/80 (65,0%)	2,27 [1,91; 3,94]	1,13 [0,56; 2,26] p=0,7341	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7323	2,70% [-12,80%; 18,10%] p=0,7326	0,79 [0,53; 1,20] p=0,2695
III	9/18 (50,0%)	2,10 [1,02; NA]	6/12 (50,0%)	3,81 [1,15; 15,93]	1,00 [0,23; 4,31] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00% [-36,50%; 36,50%] p=1,0000	1,47 [0,48; 4,43] p=0,4984
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,5335								
2-3	70/114 (61,4%)	3,09 [2,10; 4,89]	73/113 (64,6%)	2,27 [1,94; 3,94]	0,87 [0,51; 1,50] p=0,6185	0,95 [0,78; 1,16] p=0,6179	-3,20% [-15,80%; 9,40%] p=0,6175	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2299

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	15/21 (71,4%)	7,56 [1,51; 11,40]	11/22 (50,0%)	4,63 [1,87; NA]	2,50 [0,71; 8,84] p=0,1557	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1602	21,40% [-7,00%; 49,90%] p=0,1400	0,99 [0,45; 2,19] p=0,9744
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7267								
IgG	44/69 (63,8%)	3,19 [2,10; 7,66]	45/69 (65,2%)	2,10 [1,91; 4,63]	0,94 [0,47; 1,89] p=0,8593	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8588	-1,40% [-17,40%; 14,50%] p=0,8588	0,71 [0,47; 1,09] p=0,1196
nicht-IgG	19/29 (65,5%)	1,77 [1,02; 5,75]	19/27 (70,4%)	1,94 [1,41; 4,67]	0,80 [0,26; 2,47] p=0,7002	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6973	-4,90% [-29,30%; 19,60%] p=0,6968	0,92 [0,48; 1,77] p=0,8072
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,7436								
Hochrisiko	20/36 (55,6%)	4,01 [1,28; NA]	17/30 (56,7%)	2,76 [1,41; 5,82]	0,96 [0,36; 2,54] p=0,9284	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9278	-1,10% [-25,20%; 22,90%] p=0,9278	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5672
Standardrisiko	37/58 (63,8%)	3,09 [1,97; 8,77]	38/63 (60,3%)	2,86 [1,94; 5,72]	1,16 [0,56; 2,42] p=0,6952	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6936	3,50% [-13,80%; 20,80%] p=0,6936	0,94 [0,59; 1,50] p=0,8040
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6537								
normal	79/121 (65,3%)	3,12 [2,14; 5,75]	70/112 (62,5%)	2,83 [1,94; 4,63]	1,13 [0,66; 1,93] p=0,6584	1,04 [0,86; 1,27] p=0,6584	2,80% [-9,60%; 15,10%] p=0,6578	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3245
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	4,89 [0,99; NA]	14/23 (60,9%)	1,99 [1,68; 15,93]	0,48 [0,13; 1,86] p=0,2929	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3175	-18,00% [-50,70%; 14,70%] p=0,2804	0,63 [0,23; 1,67] p=0,3479

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8410								
ECOG-PS 0	49/80 (61,3%)	3,81 [2,04; 10,05]	39/66 (59,1%)	2,04 [1,91; 7,66]	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7914	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7913	2,20% [-13,80%; 18,10%] p=0,7909	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4800
ECOG-PS >=1	36/55 (65,5%)	3,06 [1,94; 5,62]	45/69 (65,2%)	2,83 [1,94; 4,63]	1,01 [0,48; 2,13] p=0,9781	1,00 [0,78; 1,30] p=0,9780	0,20% [-16,60%; 17,10%] p=0,9780	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5159
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8214								
=<60 ml/min	23/38 (60,5%)	2,17 [1,12; 4,89]	30/44 (68,2%)	2,00 [1,74; 3,81]	0,72 [0,29; 1,77] p=0,4724	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4748	-7,70% [-28,40%; 13,10%] p=0,4698	0,83 [0,47; 1,45] p=0,5085
>60 ml/min	62/97 (63,9%)	4,01 [2,27; 8,77]	54/91 (59,3%)	3,58 [1,94; 4,89]	1,21 [0,67; 2,19] p=0,5199	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5202	4,60% [-9,30%; 18,50%] p=0,5187	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5078
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2563								
<65 kg	25/42 (59,5%)	2,17 [1,91; 10,51]	21/28 (75,0%)	1,97 [1,08; 2,83]	0,49 [0,17; 1,41] p=0,1846	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1679	-15,50% [-37,30%; 6,40%] p=0,1651	0,54 [0,29; 0,98] p=0,0438
65 bis <85 kg	40/60 (66,7%)	3,81 [1,68; 6,57]	46/78 (59,0%)	3,58 [1,94; 5,62]	1,39 [0,69; 2,81] p=0,3570	1,13 [0,87; 1,46] p=0,3506	7,70% [-8,50%; 23,90%] p=0,3511	0,97 [0,63; 1,50] p=0,9003
>=85 kg	20/33 (60,6%)	4,89 [1,91; 11,53]	17/29 (58,6%)	4,89 [1,22; 9,56]	1,09 [0,39; 3,00] p=0,8747	1,03 [0,69; 1,56] p=0,8739	2,00% [-22,50%; 26,50%] p=0,8737	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7286

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,5896								
ja	61/104 (58,7%)	4,01 [2,10; 7,66]	61/104 (58,7%)	2,33 [1,94; 3,94]	1,00 [0,58; 1,74] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,26] p=1,0000	0,00% [-13,40%; 13,40%] p=1,0000	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2606
nein	24/31 (77,4%)	3,06 [1,91; 7,56]	23/31 (74,2%)	3,94 [1,91; 7,42]	1,19 [0,37; 3,82] p=0,7686	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7670	3,20% [-18,10%; 24,50%] p=0,7666	0,92 [0,52; 1,65] p=0,7840

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Körperliche Selbstwahrnehmung

Anhang 4-J Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Körperliche Selbstwahrnehmung,* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Körperliche Selbstwahrnehmung >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,78] p=0,9645	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9642	0,20% [-9,90%; 10,30%] p=0,9641	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5712
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6449								
<65 Jahre	15/56 (26,8%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,44; 2,58] p=0,8860	1,05 [0,55; 2,02] p=0,8855	1,30% [-15,80%; 18,30%] p=0,8852	1,01 [0,47; 2,21] p=0,9700
>=65 Jahre	18/79 (22,8%)	NA [NA; NA]	21/88 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,46; 1,93] p=0,8697	0,95 [0,55; 1,66] p=0,8694	-1,10% [-13,90%; 11,80%] p=0,8692	0,78 [0,41; 1,46] p=0,4306
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2950								
männlich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	17/72 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,33; 1,66] p=0,4636	0,79 [0,41; 1,50] p=0,4641	-5,00% [-18,40%; 8,30%] p=0,4606	0,66 [0,32; 1,38] p=0,2731
weiblich	20/65 (30,8%)	NA [12,19; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,60; 2,83] p=0,5008	1,21 [0,69; 2,12] p=0,5008	5,40% [-10,20%; 20,90%] p=0,4980	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7886

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6732								
weiß	30/119 (25,2%)	NA [NA; NA]	30/120 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,56; 1,81] p=0,9702	1,01 [0,65; 1,56] p=0,9701	0,20% [-10,80%; 11,20%] p=0,9701	0,91 [0,55; 1,52] p=0,7153
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [6,28; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,99; NA]	0,92 [0,15; 5,49] p=0,9310	0,94 [0,22; 3,94] p=0,9299	-1,30% [-29,10%; 26,60%] p=0,9299	0,65 [0,13; 3,29] p=0,6027
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5467								
I	13/59 (22,0%)	NA [NA; NA]	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,90] p=0,6290	0,85 [0,45; 1,63] p=0,6281	-3,80% [-19,30%; 11,60%] p=0,6273	0,75 [0,36; 1,59] p=0,4573
II	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,37; 2,43] p=0,9047	0,96 [0,47; 1,95] p=0,9042	-1,10% [-18,80%; 16,60%] p=0,9041	0,75 [0,33; 1,73] p=0,5035
III	9/31 (29,0%)	NA [2,83; NA]	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,50; 5,35] p=0,4166	1,45 [0,59; 3,58] p=0,4185	9,00% [-12,40%; 30,50%] p=0,4092	1,45 [0,51; 4,11] p=0,4841
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8486								
I	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	6/20 (30,0%)	NA [2,83; NA]	0,78 [0,21; 2,94] p=0,7139	0,83 [0,32; 2,18] p=0,7107	-5,00% [-31,50%; 21,50%] p=0,7118	0,77 [0,25; 2,41] p=0,6558
II	17/65 (26,2%)	NA [NA; NA]	19/80 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,53; 2,42] p=0,7398	1,10 [0,63; 1,94] p=0,7387	2,40% [-11,80%; 16,60%] p=0,7397	0,90 [0,46; 1,74] p=0,7432

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	4/18 (22,2%)	NA [2,30; NA]	2/12 (16,7%)	NA [0,95; NA]	1,43 [0,22; 9,38] p=0,7141	1,33 [0,29; 6,17] p=0,7129	5,60% [-23,00%; 34,10%] p=0,7026	1,49 [0,27; 8,25] p=0,6490
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4631								
2-3	24/114 (21,1%)	NA [NA; NA]	27/113 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,46; 1,59] p=0,6089	0,88 [0,54; 1,43] p=0,6085	-2,80% [-13,70%; 8,00%] p=0,6079	0,79 [0,45; 1,37] p=0,3945
>=4	9/21 (42,9%)	NA [2,10; NA]	6/22 (27,3%)	NA [1,87; NA]	2,00 [0,56; 7,16] p=0,2895	1,57 [0,68; 3,65] p=0,2929	15,60% [-12,60%; 43,80%] p=0,2785	1,15 [0,40; 3,30] p=0,7967
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2598								
IgG	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,59; 2,66] p=0,5657	1,18 [0,68; 2,05] p=0,5652	4,30% [-10,40%; 19,10%] p=0,5638	1,01 [0,53; 1,95] p=0,9717
nicht-IgG	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [2,07; NA]	0,46 [0,12; 1,78] p=0,2578	0,53 [0,17; 1,62] p=0,2656	-12,10% [-32,90%; 8,60%] p=0,2519	0,38 [0,11; 1,37] p=0,1404
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4953								
Hochrisiko	12/36 (33,3%)	NA [2,30; NA]	8/30 (26,7%)	NA [1,87; NA]	1,38 [0,47; 3,99] p=0,5603	1,25 [0,59; 2,65] p=0,5609	6,70% [-15,40%; 28,70%] p=0,5540	1,09 [0,43; 2,72] p=0,8588
Standardrisiko	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,33; 1,80] p=0,5413	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5415	-4,70% [-19,70%; 10,30%] p=0,5378	0,69 [0,33; 1,48] p=0,3436

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4179								
normal	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	25/112 (22,3%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8780	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8778	-0,80% [-11,50%; 9,80%] p=0,8778	0,84 [0,48; 1,45] p=0,5255
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	2,83 [0,99; NA]	8/23 (34,8%)	NA [0,99; NA]	1,88 [0,48; 7,26] p=0,3671	1,44 [0,67; 3,09] p=0,3534	15,20% [-17,40%; 47,80%] p=0,3607	1,38 [0,47; 4,01] p=0,5551
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
ECOG-PS 0	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	15/66 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,45; 2,15] p=0,9740	0,99 [0,54; 1,81] p=0,9739	-0,20% [-13,90%; 13,40%] p=0,9739	0,91 [0,45; 1,81] p=0,7784
ECOG-PS >=1	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,48; 2,37] p=0,8825	1,04 [0,58; 1,88] p=0,8819	1,20% [-14,50%; 16,90%] p=0,8822	0,89 [0,44; 1,77] p=0,7331
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0774								
=<60 ml/min	12/38 (31,6%)	NA [5,62; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,74; 5,80] p=0,1615	1,74 [0,79; 3,80] p=0,1666	13,40% [-5,30%; 32,10%] p=0,1594	1,71 [0,69; 4,20] p=0,2468
>60 ml/min	21/97 (21,6%)	NA [NA; NA]	25/91 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,37; 1,42] p=0,3546	0,79 [0,48; 1,30] p=0,3550	-5,80% [-18,10%; 6,50%] p=0,3535	0,66 [0,37; 1,19] p=0,1668

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4028								
<65 kg	14/42 (33,3%)	NA [6,28; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,61; 5,55] p=0,2835	1,56 [0,68; 3,56] p=0,2958	11,90% [-8,90%; 32,70%] p=0,2628	1,50 [0,57; 3,94] p=0,4089
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	20/78 (25,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,32; 1,63] p=0,4380	0,78 [0,41; 1,47] p=0,4407	-5,60% [-19,70%; 8,40%] p=0,4301	0,68 [0,33; 1,40] p=0,2927
>=85 kg	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	7/29 (24,1%)	NA [1,97; NA]	0,85 [0,26; 2,79] p=0,7851	0,88 [0,35; 2,21] p=0,7834	-2,90% [-23,80%; 18,00%] p=0,7839	0,71 [0,25; 2,07] p=0,5344
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2883								
ja	26/104 (25,0%)	NA [NA; NA]	23/104 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,62; 2,23] p=0,6248	1,13 [0,69; 1,85] p=0,6244	2,90% [-8,60%; 14,40%] p=0,6238	1,02 [0,58; 1,80] p=0,9484
nein	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	10/31 (32,3%)	NA [2,10; NA]	0,61 [0,20; 1,90] p=0,3969	0,70 [0,31; 1,60] p=0,3983	-9,70% [-31,80%; 12,40%] p=0,3903	0,55 [0,20; 1,47] p=0,2321
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Körperliche Selbstwahrnehmung >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/135 (51,9%)	5,82 [4,01; 13,60]	56/135 (41,5%)	7,88 [4,76; NA]	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0960	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0957	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0916	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2771

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9926								
<65 Jahre	25/56 (44,6%)	6,54 [3,02; NA]	19/47 (40,4%)	7,39 [3,71; NA]	1,19 [0,54; 2,61] p=0,6680	1,10 [0,70; 1,74] p=0,6679	4,20% [-14,90%; 23,40%] p=0,6658	1,20 [0,65; 2,19] p=0,5639
>=65 Jahre	45/79 (57,0%)	4,76 [3,98; 15,90]	37/88 (42,0%)	7,88 [4,67; NA]	1,82 [0,99; 3,37] p=0,0549	1,35 [0,99; 1,85] p=0,0559	14,90% [-0,10%; 29,90%] p=0,0516	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4362
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0317								
männlich	39/70 (55,7%)	4,76 [3,75; 10,58]	23/72 (31,9%)	NA [5,58; NA]	2,68 [1,35; 5,31] p=0,0044	1,74 [1,17; 2,59] p=0,0060	23,80% [7,90%; 39,60%] p=0,0033	1,79 [1,06; 3,00] p=0,0285
weiblich	31/65 (47,7%)	5,85 [3,02; NA]	33/63 (52,4%)	5,09 [3,19; 11,07]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,5973	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5961	-4,70% [-22,00%; 12,60%] p=0,5954	0,81 [0,49; 1,33] p=0,4134
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9691								
weiß	64/119 (53,8%)	4,73 [3,98; 7,88]	53/120 (44,2%)	7,39 [4,67; NA]	1,47 [0,88; 2,45] p=0,1379	1,22 [0,94; 1,58] p=0,1394	9,60% [-3,00%; 22,20%] p=0,1353	1,23 [0,85; 1,78] p=0,2609
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	17,08 [1,87; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,99; NA]	2,40 [0,47; 12,13] p=0,2913	1,88 [0,57; 6,18] p=0,3019	17,50% [-13,70%; 48,70%] p=0,2714	1,40 [0,34; 5,67] p=0,6407

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4223								
I	33/59 (55,9%)	4,76 [3,78; 10,58]	27/58 (46,6%)	7,88 [4,70; NA]	1,46 [0,70; 3,02] p=0,3122	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3133	9,40% [-8,70%; 27,40%] p=0,3080	1,20 [0,72; 2,00] p=0,4945
II	22/45 (48,9%)	8,05 [3,02; 17,08]	20/47 (42,6%)	7,16 [2,83; NA]	1,29 [0,57; 2,94] p=0,5442	1,15 [0,73; 1,80] p=0,5426	6,30% [-14,00%; 26,70%] p=0,5412	0,97 [0,53; 1,80] p=0,9359
III	15/31 (48,4%)	4,63 [1,91; NA]	9/30 (30,0%)	NA [2,86; NA]	2,19 [0,76; 6,26] p=0,1450	1,61 [0,84; 3,11] p=0,1535	18,40% [-5,70%; 42,40%] p=0,1340	1,83 [0,79; 4,22] p=0,1563
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7680								
I	16/24 (66,7%)	4,73 [1,91; 6,77]	10/20 (50,0%)	7,88 [3,71; NA]	2,00 [0,59; 6,78] p=0,2684	1,33 [0,79; 2,25] p=0,2797	16,70% [-12,20%; 45,60%] p=0,2585	1,56 [0,70; 3,48] p=0,2727
II	33/65 (50,8%)	7,88 [3,02; NA]	30/80 (37,5%)	8,67 [4,04; NA]	1,72 [0,89; 3,34] p=0,1101	1,35 [0,94; 1,96] p=0,1091	13,30% [-2,90%; 29,40%] p=0,1069	1,15 [0,70; 1,90] p=0,5851
III	7/18 (38,9%)	1,94 [0,99; NA]	5/12 (41,7%)	2,86 [1,02; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8811	0,93 [0,39; 2,26] p=0,8786	-2,80% [-38,60%; 33,10%] p=0,8793	1,32 [0,41; 4,24] p=0,6450
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4232								
2-3	61/114 (53,5%)	4,63 [3,02; 6,77]	48/113 (42,5%)	7,39 [4,70; NA]	1,56 [0,92; 2,63] p=0,0970	1,26 [0,96; 1,66] p=0,0992	11,00% [-1,90%; 23,90%] p=0,0942	1,29 [0,88; 1,89] p=0,1891

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	15,90 [5,85; NA]	8/22 (36,4%)	NA [2,76; NA]	1,31 [0,39; 4,47] p=0,6670	1,18 [0,56; 2,47] p=0,6640	6,50% [-22,70%; 35,70%] p=0,6628	0,81 [0,31; 2,13] p=0,6752
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5897								
IgG	37/69 (53,6%)	5,82 [2,04; NA]	32/69 (46,4%)	6,57 [4,04; 20,96]	1,34 [0,69; 2,61] p=0,3963	1,16 [0,83; 1,62] p=0,3963	7,20% [-9,40%; 23,90%] p=0,3934	1,14 [0,70; 1,84] p=0,5984
nicht-IgG	14/29 (48,3%)	4,73 [2,07; NA]	8/27 (29,6%)	NA [2,86; NA]	2,22 [0,74; 6,67] p=0,1571	1,63 [0,81; 3,26] p=0,1672	18,60% [-6,40%; 43,70%] p=0,1446	1,54 [0,64; 3,72] p=0,3407
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1658								
Hochrisiko	13/36 (36,1%)	NA [2,07; NA]	12/30 (40,0%)	8,67 [2,76; 20,96]	0,85 [0,31; 2,30] p=0,7476	0,90 [0,49; 1,67] p=0,7453	-3,90% [-27,40%; 19,60%] p=0,7460	0,86 [0,38; 1,93] p=0,7146
Standardrisiko	36/58 (62,1%)	4,70 [1,97; 10,58]	26/63 (41,3%)	8,77 [4,11; NA]	2,33 [1,12; 4,83] p=0,0228	1,50 [1,05; 2,15] p=0,0249	20,80% [3,40%; 38,20%] p=0,0193	1,55 [0,93; 2,58] p=0,0934
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3581								
normal	68/121 (56,2%)	4,73 [3,75; 7,88]	50/112 (44,6%)	7,16 [4,67; 11,07]	1,59 [0,95; 2,67] p=0,0786	1,26 [0,97; 1,63] p=0,0819	11,60% [-1,20%; 24,30%] p=0,0760	1,19 [0,82; 1,72] p=0,3596
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	6/23 (26,1%)	NA [2,00; NA]	0,47 [0,08; 2,75] p=0,4042	0,55 [0,13; 2,35] p=0,4175	-11,80% [-37,50%; 13,90%] p=0,3672	0,47 [0,09; 2,38] p=0,3604

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1535								
ECOG-PS 0	41/80 (51,2%)	5,85 [4,01; 17,08]	32/66 (48,5%)	6,57 [3,94; 20,96]	1,12 [0,58; 2,14] p=0,7403	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7402	2,80% [-13,50%; 19,10%] p=0,7394	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7606
ECOG-PS >=1	29/55 (52,7%)	4,73 [2,00; 13,60]	24/69 (34,8%)	NA [4,70; NA]	2,09 [1,01; 4,32] p=0,0457	1,52 [1,01; 2,28] p=0,0460	17,90% [0,60%; 35,30%] p=0,0424	1,55 [0,90; 2,68] p=0,1155
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2284								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	15,90 [2,04; NA]	19/44 (43,2%)	6,57 [2,92; NA]	1,06 [0,44; 2,55] p=0,8882	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8874	1,60% [-20,00%; 23,10%] p=0,8875	0,85 [0,43; 1,66] p=0,6293
>60 ml/min	53/97 (54,6%)	4,73 [3,78; 7,88]	37/91 (40,7%)	8,77 [5,06; NA]	1,76 [0,99; 3,13] p=0,0558	1,34 [0,99; 1,83] p=0,0595	14,00% [-0,20%; 28,10%] p=0,0527	1,39 [0,91; 2,12] p=0,1292
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6068								
<65 kg	18/42 (42,9%)	5,85 [1,97; NA]	13/28 (46,4%)	6,57 [3,75; NA]	0,86 [0,33; 2,26] p=0,7698	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7670	-3,60% [-27,30%; 20,20%] p=0,7684	0,91 [0,44; 1,86] p=0,7899
65 bis <85 kg	33/60 (55,0%)	4,70 [3,02; 17,08]	30/78 (38,5%)	20,96 [4,67; NA]	1,96 [0,99; 3,87] p=0,0540	1,43 [0,99; 2,05] p=0,0529	16,50% [0,00%; 33,10%] p=0,0506	1,36 [0,82; 2,25] p=0,2283
>=85 kg	19/33 (57,6%)	5,82 [3,02; 8,05]	13/29 (44,8%)	5,09 [2,79; NA]	1,67 [0,61; 4,57] p=0,3202	1,28 [0,78; 2,12] p=0,3254	12,70% [-12,00%; 37,50%] p=0,3125	1,18 [0,58; 2,40] p=0,6531

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3450								
ja	50/104 (48,1%)	4,76 [3,02; NA]	44/104 (42,3%)	7,39 [4,04; NA]	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4043	1,14 [0,84; 1,53] p=0,4043	5,80% [-7,70%; 19,30%] p=0,4024	1,08 [0,72; 1,63] p=0,6948
nein	20/31 (64,5%)	5,82 [3,75; 17,08]	12/31 (38,7%)	20,96 [4,76; NA]	2,88 [1,03; 8,07] p=0,0437	1,67 [1,00; 2,79] p=0,0515	25,80% [1,80%; 49,80%] p=0,0353	1,65 [0,80; 3,39] p=0,1772
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Körperliche Selbstwahrnehmung >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	33/135 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,78] p=0,9645	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9642	0,20% [-9,90%; 10,30%] p=0,9641	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5712
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6449								
<65 Jahre	15/56 (26,8%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,44; 2,58] p=0,8860	1,05 [0,55; 2,02] p=0,8855	1,30% [-15,80%; 18,30%] p=0,8852	1,01 [0,47; 2,21] p=0,9700
>=65 Jahre	18/79 (22,8%)	NA [NA; NA]	21/88 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,46; 1,93] p=0,8697	0,95 [0,55; 1,66] p=0,8694	-1,10% [-13,90%; 11,80%] p=0,8692	0,78 [0,41; 1,46] p=0,4306
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2950								
männlich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	17/72 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,33; 1,66] p=0,4636	0,79 [0,41; 1,50] p=0,4641	-5,00% [-18,40%; 8,30%] p=0,4606	0,66 [0,32; 1,38] p=0,2731

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	20/65 (30,8%)	NA [12,19; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,60; 2,83] p=0,5008	1,21 [0,69; 2,12] p=0,5008	5,40% [-10,20%; 20,90%] p=0,4980	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7886
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6732								
weiß	30/119 (25,2%)	NA [NA; NA]	30/120 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,56; 1,81] p=0,9702	1,01 [0,65; 1,56] p=0,9701	0,20% [-10,80%; 11,20%] p=0,9701	0,91 [0,55; 1,52] p=0,7153
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [6,28; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,99; NA]	0,92 [0,15; 5,49] p=0,9310	0,94 [0,22; 3,94] p=0,9299	-1,30% [-29,10%; 26,60%] p=0,9299	0,65 [0,13; 3,29] p=0,6027
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5467								
I	13/59 (22,0%)	NA [NA; NA]	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,90] p=0,6290	0,85 [0,45; 1,63] p=0,6281	-3,80% [-19,30%; 11,60%] p=0,6273	0,75 [0,36; 1,59] p=0,4573
II	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,37; 2,43] p=0,9047	0,96 [0,47; 1,95] p=0,9042	-1,10% [-18,80%; 16,60%] p=0,9041	0,75 [0,33; 1,73] p=0,5035
III	9/31 (29,0%)	NA [2,83; NA]	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,50; 5,35] p=0,4166	1,45 [0,59; 3,58] p=0,4185	9,00% [-12,40%; 30,50%] p=0,4092	1,45 [0,51; 4,11] p=0,4841
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8486								
I	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	6/20 (30,0%)	NA [2,83; NA]	0,78 [0,21; 2,94] p=0,7139	0,83 [0,32; 2,18] p=0,7107	-5,00% [-31,50%; 21,50%] p=0,7118	0,77 [0,25; 2,41] p=0,6558

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	17/65 (26,2%)	NA [NA; NA]	19/80 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,53; 2,42] p=0,7398	1,10 [0,63; 1,94] p=0,7387	2,40% [-11,80%; 16,60%] p=0,7397	0,90 [0,46; 1,74] p=0,7432
III	4/18 (22,2%)	NA [2,30; NA]	2/12 (16,7%)	NA [0,95; NA]	1,43 [0,22; 9,38] p=0,7141	1,33 [0,29; 6,17] p=0,7129	5,60% [-23,00%; 34,10%] p=0,7026	1,49 [0,27; 8,25] p=0,6490
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4631								
2-3	24/114 (21,1%)	NA [NA; NA]	27/113 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,46; 1,59] p=0,6089	0,88 [0,54; 1,43] p=0,6085	-2,80% [-13,70%; 8,00%] p=0,6079	0,79 [0,45; 1,37] p=0,3945
>=4	9/21 (42,9%)	NA [2,10; NA]	6/22 (27,3%)	NA [1,87; NA]	2,00 [0,56; 7,16] p=0,2895	1,57 [0,68; 3,65] p=0,2929	15,60% [-12,60%; 43,80%] p=0,2785	1,15 [0,40; 3,30] p=0,7967
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2598								
IgG	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,59; 2,66] p=0,5657	1,18 [0,68; 2,05] p=0,5652	4,30% [-10,40%; 19,10%] p=0,5638	1,01 [0,53; 1,95] p=0,9717
nicht-IgG	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [2,07; NA]	0,46 [0,12; 1,78] p=0,2578	0,53 [0,17; 1,62] p=0,2656	-12,10% [-32,90%; 8,60%] p=0,2519	0,38 [0,11; 1,37] p=0,1404
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4953								
Hochrisiko	12/36 (33,3%)	NA [2,30; NA]	8/30 (26,7%)	NA [1,87; NA]	1,38 [0,47; 3,99] p=0,5603	1,25 [0,59; 2,65] p=0,5609	6,70% [-15,40%; 28,70%] p=0,5540	1,09 [0,43; 2,72] p=0,8588

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,33; 1,80] p=0,5413	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5415	-4,70% [-19,70%; 10,30%] p=0,5378	0,69 [0,33; 1,48] p=0,3436
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4179								
normal	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	25/112 (22,3%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8780	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8778	-0,80% [-11,50%; 9,80%] p=0,8778	0,84 [0,48; 1,45] p=0,5255
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	2,83 [0,99; NA]	8/23 (34,8%)	NA [0,99; NA]	1,88 [0,48; 7,26] p=0,3671	1,44 [0,67; 3,09] p=0,3534	15,20% [-17,40%; 47,80%] p=0,3607	1,38 [0,47; 4,01] p=0,5551
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
ECOG-PS 0	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	15/66 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,45; 2,15] p=0,9740	0,99 [0,54; 1,81] p=0,9739	-0,20% [-13,90%; 13,40%] p=0,9739	0,91 [0,45; 1,81] p=0,7784
ECOG-PS >=1	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,48; 2,37] p=0,8825	1,04 [0,58; 1,88] p=0,8819	1,20% [-14,50%; 16,90%] p=0,8822	0,89 [0,44; 1,77] p=0,7331
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0774								
=<60 ml/min	12/38 (31,6%)	NA [5,62; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,74; 5,80] p=0,1615	1,74 [0,79; 3,80] p=0,1666	13,40% [-5,30%; 32,10%] p=0,1594	1,71 [0,69; 4,20] p=0,2468
>60 ml/min	21/97 (21,6%)	NA [NA; NA]	25/91 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,37; 1,42] p=0,3546	0,79 [0,48; 1,30] p=0,3550	-5,80% [-18,10%; 6,50%] p=0,3535	0,66 [0,37; 1,19] p=0,1668

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4028								
<65 kg	14/42 (33,3%)	NA [6,28; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,61; 5,55] p=0,2835	1,56 [0,68; 3,56] p=0,2958	11,90% [-8,90%; 32,70%] p=0,2628	1,50 [0,57; 3,94] p=0,4089
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	20/78 (25,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,32; 1,63] p=0,4380	0,78 [0,41; 1,47] p=0,4407	-5,60% [-19,70%; 8,40%] p=0,4301	0,68 [0,33; 1,40] p=0,2927
>=85 kg	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	7/29 (24,1%)	NA [1,97; NA]	0,85 [0,26; 2,79] p=0,7851	0,88 [0,35; 2,21] p=0,7834	-2,90% [-23,80%; 18,00%] p=0,7839	0,71 [0,25; 2,07] p=0,5344
körperliche Selbstwahrnehmung Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2883								
ja	26/104 (25,0%)	NA [NA; NA]	23/104 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,62; 2,23] p=0,6248	1,13 [0,69; 1,85] p=0,6244	2,90% [-8,60%; 14,40%] p=0,6238	1,02 [0,58; 1,80] p=0,9484
nein	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	10/31 (32,3%)	NA [2,10; NA]	0,61 [0,20; 1,90] p=0,3969	0,70 [0,31; 1,60] p=0,3983	-9,70% [-31,80%; 12,40%] p=0,3903	0,55 [0,20; 1,47] p=0,2321
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Körperliche Selbstwahrnehmung >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/135 (51,9%)	5,82 [4,01; 13,60]	56/135 (41,5%)	7,88 [4,76; NA]	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0960	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0957	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0916	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2771

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9926								
<65 Jahre	25/56 (44,6%)	6,54 [3,02; NA]	19/47 (40,4%)	7,39 [3,71; NA]	1,19 [0,54; 2,61] p=0,6680	1,10 [0,70; 1,74] p=0,6679	4,20% [-14,90%; 23,40%] p=0,6658	1,20 [0,65; 2,19] p=0,5639
>=65 Jahre	45/79 (57,0%)	4,76 [3,98; 15,90]	37/88 (42,0%)	7,88 [4,67; NA]	1,82 [0,99; 3,37] p=0,0549	1,35 [0,99; 1,85] p=0,0559	14,90% [-0,10%; 29,90%] p=0,0516	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4362
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0317								
männlich	39/70 (55,7%)	4,76 [3,75; 10,58]	23/72 (31,9%)	NA [5,58; NA]	2,68 [1,35; 5,31] p=0,0044	1,74 [1,17; 2,59] p=0,0060	23,80% [7,90%; 39,60%] p=0,0033	1,79 [1,06; 3,00] p=0,0285
weiblich	31/65 (47,7%)	5,85 [3,02; NA]	33/63 (52,4%)	5,09 [3,19; 11,07]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,5973	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5961	-4,70% [-22,00%; 12,60%] p=0,5954	0,81 [0,49; 1,33] p=0,4134
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9691								
weiß	64/119 (53,8%)	4,73 [3,98; 7,88]	53/120 (44,2%)	7,39 [4,67; NA]	1,47 [0,88; 2,45] p=0,1379	1,22 [0,94; 1,58] p=0,1394	9,60% [-3,00%; 22,20%] p=0,1353	1,23 [0,85; 1,78] p=0,2609
nicht-weiß	6/16 (37,5%)	17,08 [1,87; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,99; NA]	2,40 [0,47; 12,13] p=0,2913	1,88 [0,57; 6,18] p=0,3019	17,50% [-13,70%; 48,70%] p=0,2714	1,40 [0,34; 5,67] p=0,6407

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4223								
I	33/59 (55,9%)	4,76 [3,78; 10,58]	27/58 (46,6%)	7,88 [4,70; NA]	1,46 [0,70; 3,02] p=0,3122	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3133	9,40% [-8,70%; 27,40%] p=0,3080	1,20 [0,72; 2,00] p=0,4945
II	22/45 (48,9%)	8,05 [3,02; 17,08]	20/47 (42,6%)	7,16 [2,83; NA]	1,29 [0,57; 2,94] p=0,5442	1,15 [0,73; 1,80] p=0,5426	6,30% [-14,00%; 26,70%] p=0,5412	0,97 [0,53; 1,80] p=0,9359
III	15/31 (48,4%)	4,63 [1,91; NA]	9/30 (30,0%)	NA [2,86; NA]	2,19 [0,76; 6,26] p=0,1450	1,61 [0,84; 3,11] p=0,1535	18,40% [-5,70%; 42,40%] p=0,1340	1,83 [0,79; 4,22] p=0,1563
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7680								
I	16/24 (66,7%)	4,73 [1,91; 6,77]	10/20 (50,0%)	7,88 [3,71; NA]	2,00 [0,59; 6,78] p=0,2684	1,33 [0,79; 2,25] p=0,2797	16,70% [-12,20%; 45,60%] p=0,2585	1,56 [0,70; 3,48] p=0,2727
II	33/65 (50,8%)	7,88 [3,02; NA]	30/80 (37,5%)	8,67 [4,04; NA]	1,72 [0,89; 3,34] p=0,1101	1,35 [0,94; 1,96] p=0,1091	13,30% [-2,90%; 29,40%] p=0,1069	1,15 [0,70; 1,90] p=0,5851
III	7/18 (38,9%)	1,94 [0,99; NA]	5/12 (41,7%)	2,86 [1,02; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8811	0,93 [0,39; 2,26] p=0,8786	-2,80% [-38,60%; 33,10%] p=0,8793	1,32 [0,41; 4,24] p=0,6450
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4232								
2-3	61/114 (53,5%)	4,63 [3,02; 6,77]	48/113 (42,5%)	7,39 [4,70; NA]	1,56 [0,92; 2,63] p=0,0970	1,26 [0,96; 1,66] p=0,0992	11,00% [-1,90%; 23,90%] p=0,0942	1,29 [0,88; 1,89] p=0,1891

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	15,90 [5,85; NA]	8/22 (36,4%)	NA [2,76; NA]	1,31 [0,39; 4,47] p=0,6670	1,18 [0,56; 2,47] p=0,6640	6,50% [-22,70%; 35,70%] p=0,6628	0,81 [0,31; 2,13] p=0,6752
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5897								
IgG	37/69 (53,6%)	5,82 [2,04; NA]	32/69 (46,4%)	6,57 [4,04; 20,96]	1,34 [0,69; 2,61] p=0,3963	1,16 [0,83; 1,62] p=0,3963	7,20% [-9,40%; 23,90%] p=0,3934	1,14 [0,70; 1,84] p=0,5984
nicht-IgG	14/29 (48,3%)	4,73 [2,07; NA]	8/27 (29,6%)	NA [2,86; NA]	2,22 [0,74; 6,67] p=0,1571	1,63 [0,81; 3,26] p=0,1672	18,60% [-6,40%; 43,70%] p=0,1446	1,54 [0,64; 3,72] p=0,3407
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,1658								
Hochrisiko	13/36 (36,1%)	NA [2,07; NA]	12/30 (40,0%)	8,67 [2,76; 20,96]	0,85 [0,31; 2,30] p=0,7476	0,90 [0,49; 1,67] p=0,7453	-3,90% [-27,40%; 19,60%] p=0,7460	0,86 [0,38; 1,93] p=0,7146
Standardrisiko	36/58 (62,1%)	4,70 [1,97; 10,58]	26/63 (41,3%)	8,77 [4,11; NA]	2,33 [1,12; 4,83] p=0,0228	1,50 [1,05; 2,15] p=0,0249	20,80% [3,40%; 38,20%] p=0,0193	1,55 [0,93; 2,58] p=0,0934
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3581								
normal	68/121 (56,2%)	4,73 [3,75; 7,88]	50/112 (44,6%)	7,16 [4,67; 11,07]	1,59 [0,95; 2,67] p=0,0786	1,26 [0,97; 1,63] p=0,0819	11,60% [-1,20%; 24,30%] p=0,0760	1,19 [0,82; 1,72] p=0,3596
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	6/23 (26,1%)	NA [2,00; NA]	0,47 [0,08; 2,75] p=0,4042	0,55 [0,13; 2,35] p=0,4175	-11,80% [-37,50%; 13,90%] p=0,3672	0,47 [0,09; 2,38] p=0,3604

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1535								
ECOG-PS 0	41/80 (51,2%)	5,85 [4,01; 17,08]	32/66 (48,5%)	6,57 [3,94; 20,96]	1,12 [0,58; 2,14] p=0,7403	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7402	2,80% [-13,50%; 19,10%] p=0,7394	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7606
ECOG-PS >=1	29/55 (52,7%)	4,73 [2,00; 13,60]	24/69 (34,8%)	NA [4,70; NA]	2,09 [1,01; 4,32] p=0,0457	1,52 [1,01; 2,28] p=0,0460	17,90% [0,60%; 35,30%] p=0,0424	1,55 [0,90; 2,68] p=0,1155
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2284								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	15,90 [2,04; NA]	19/44 (43,2%)	6,57 [2,92; NA]	1,06 [0,44; 2,55] p=0,8882	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8874	1,60% [-20,00%; 23,10%] p=0,8875	0,85 [0,43; 1,66] p=0,6293
>60 ml/min	53/97 (54,6%)	4,73 [3,78; 7,88]	37/91 (40,7%)	8,77 [5,06; NA]	1,76 [0,99; 3,13] p=0,0558	1,34 [0,99; 1,83] p=0,0595	14,00% [-0,20%; 28,10%] p=0,0527	1,39 [0,91; 2,12] p=0,1292
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6068								
<65 kg	18/42 (42,9%)	5,85 [1,97; NA]	13/28 (46,4%)	6,57 [3,75; NA]	0,86 [0,33; 2,26] p=0,7698	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7670	-3,60% [-27,30%; 20,20%] p=0,7684	0,91 [0,44; 1,86] p=0,7899
65 bis <85 kg	33/60 (55,0%)	4,70 [3,02; 17,08]	30/78 (38,5%)	20,96 [4,67; NA]	1,96 [0,99; 3,87] p=0,0540	1,43 [0,99; 2,05] p=0,0529	16,50% [0,00%; 33,10%] p=0,0506	1,36 [0,82; 2,25] p=0,2283
>=85 kg	19/33 (57,6%)	5,82 [3,02; 8,05]	13/29 (44,8%)	5,09 [2,79; NA]	1,67 [0,61; 4,57] p=0,3202	1,28 [0,78; 2,12] p=0,3254	12,70% [-12,00%; 37,50%] p=0,3125	1,18 [0,58; 2,40] p=0,6531

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
körperliche Selbstwahrnehmung Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3450								
ja	50/104 (48,1%)	4,76 [3,02; NA]	44/104 (42,3%)	7,39 [4,04; NA]	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4043	1,14 [0,84; 1,53] p=0,4043	5,80% [-7,70%; 19,30%] p=0,4024	1,08 [0,72; 1,63] p=0,6948
nein	20/31 (64,5%)	5,82 [3,75; 17,08]	12/31 (38,7%)	20,96 [4,76; NA]	2,88 [1,03; 8,07] p=0,0437	1,67 [1,00; 2,79] p=0,0515	25,80% [1,80%; 49,80%] p=0,0353	1,65 [0,80; 3,39] p=0,1772

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Zukunftsperspektive

Anhang 4-J Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Zukunftsperspektive,* Studie APOLLO

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Zukunftsperspektive >= Verbesserung MCID 10 Punkte								
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/135 (66,7%)	2,20 [1,94; 2,89]	78/135 (57,8%)	2,14 [1,87; 3,75]	1,45 [0,89; 2,38] p=0,1370	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1406	8,80% [-2,80%; 20,40%] p=0,1360	1,02 [0,75; 1,40] p=0,8967
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5358								
<65 Jahre	38/56 (67,9%)	1,94 [1,12; 2,89]	30/47 (63,8%)	1,25 [1,02; 2,07]	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6688	1,06 [0,80; 1,41] p=0,6692	4,00% [-14,40%; 22,40%] p=0,6678	0,87 [0,53; 1,44] p=0,5914
>=65 Jahre	52/79 (65,8%)	2,79 [1,97; 4,63]	48/88 (54,5%)	3,75 [1,94; 6,01]	1,60 [0,86; 3,00] p=0,1389	1,21 [0,94; 1,55] p=0,1379	11,30% [-3,50%; 26,00%] p=0,1340	1,08 [0,73; 1,61] p=0,6938
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9166								
männlich	44/70 (62,9%)	2,27 [1,91; 5,62]	38/72 (52,8%)	2,07 [1,25; 11,14]	1,51 [0,78; 2,96] p=0,2258	1,19 [0,90; 1,58] p=0,2263	10,10% [-6,10%; 26,20%] p=0,2215	1,01 [0,65; 1,58] p=0,9591
weiblich	46/65 (70,8%)	2,07 [1,87; 3,02]	40/63 (63,5%)	3,02 [1,35; 3,88]	1,39 [0,66; 2,92] p=0,3826	1,11 [0,87; 1,42] p=0,3832	7,30% [-9,00%; 23,50%] p=0,3797	1,07 [0,69; 1,65] p=0,7651

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1132								
weiß	76/119 (63,9%)	2,63 [1,94; 3,75]	71/120 (59,2%)	2,14 [1,84; 3,75]	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4563	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4559	4,70% [-7,60%; 17,00%] p=0,4548	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7150
nicht-weiß	14/16 (87,5%)	1,94 [0,95; 2,83]	7/15 (46,7%)	5,03 [0,99; NA]	8,00 [1,33; 48,18] p=0,0168	1,88 [1,06; 3,32] p=0,0312	40,80% [10,80%; 70,80%] p=0,0076	1,99 [0,78; 5,10] p=0,1500
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9901								
I	41/59 (69,5%)	2,20 [1,91; 4,07]	36/58 (62,1%)	3,02 [1,28; 5,03]	1,39 [0,65; 3,00] p=0,3994	1,12 [0,86; 1,46] p=0,3995	7,40% [-9,70%; 24,60%] p=0,3962	1,05 [0,66; 1,66] p=0,8460
II	30/45 (66,7%)	2,83 [1,94; 6,50]	24/47 (51,1%)	2,83 [1,68; NA]	1,92 [0,82; 4,46] p=0,1308	1,31 [0,92; 1,85] p=0,1330	15,60% [-4,20%; 35,50%] p=0,1234	1,05 [0,61; 1,82] p=0,8503
III	19/31 (61,3%)	1,97 [1,05; 3,75]	18/30 (60,0%)	1,84 [1,05; 9,79]	1,06 [0,38; 2,95] p=0,9185	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9179	1,30% [-23,20%; 25,80%] p=0,9179	0,99 [0,51; 1,92] p=0,9700
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5631								
I	15/24 (62,5%)	2,79 [1,22; NA]	14/20 (70,0%)	1,87 [1,02; 18,73]	0,71 [0,20; 2,53] p=0,6054	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5989	-7,50% [-35,40%; 20,40%] p=0,5983	0,75 [0,36; 1,59] p=0,4554
II	45/65 (69,2%)	2,17 [1,91; 3,98]	43/80 (53,8%)	2,83 [1,68; 5,03]	1,94 [0,97; 3,85] p=0,0586	1,29 [0,99; 1,67] p=0,0564	15,50% [-0,20%; 31,10%] p=0,0527	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7087

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
III	8/18 (44,4%)	3,75 [0,99; NA]	7/12 (58,3%)	1,15 [0,95; NA]	0,57 [0,13; 2,50] p=0,4637	0,76 [0,38; 1,54] p=0,4489	-13,90% [-50,00%; 22,20%] p=0,4511	0,61 [0,20; 1,84] p=0,3789
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,4362								
2-3	77/114 (67,5%)	2,27 [1,94; 3,02]	69/113 (61,1%)	1,94 [1,35; 3,15]	1,33 [0,77; 2,29] p=0,3091	1,11 [0,91; 1,34] p=0,3096	6,50% [-6,00%; 18,90%] p=0,3070	0,98 [0,70; 1,37] p=0,9208
>=4	13/21 (61,9%)	2,07 [1,15; NA]	9/22 (40,9%)	11,14 [1,91; NA]	2,35 [0,69; 7,98] p=0,1736	1,51 [0,83; 2,77] p=0,1789	21,00% [-8,20%; 50,20%] p=0,1590	1,41 [0,59; 3,38] p=0,4422
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2005								
IgG	55/69 (79,7%)	1,96 [1,15; 2,20]	42/69 (60,9%)	1,87 [1,08; 2,83]	2,53 [1,18; 5,40] p=0,0158	1,31 [1,05; 1,64] p=0,0180	18,80% [3,90%; 33,80%] p=0,0133	1,23 [0,81; 1,86] p=0,3374
nicht-IgG	14/29 (48,3%)	4,63 [1,94; NA]	15/27 (55,6%)	3,06 [1,84; 7,29]	0,75 [0,26; 2,14] p=0,5893	0,87 [0,52; 1,44] p=0,5862	-7,30% [-33,40%; 18,80%] p=0,5848	0,68 [0,32; 1,45] p=0,3204
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,4844								
Hochrisiko	20/36 (55,6%)	2,83 [1,87; 7,00]	18/30 (60,0%)	1,87 [0,99; 3,06]	0,83 [0,31; 2,23] p=0,7181	0,93 [0,61; 1,40] p=0,7151	-4,40% [-28,30%; 19,40%] p=0,7154	0,62 [0,32; 1,20] p=0,1548
Standardrisiko	37/58 (63,8%)	2,79 [1,91; 6,50]	40/63 (63,5%)	1,94 [1,12; 3,75]	1,01 [0,48; 2,13] p=0,9727	1,00 [0,77; 1,32] p=0,9726	0,30% [-16,90%; 17,50%] p=0,9726	0,85 [0,54; 1,35] p=0,4911

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5470								
normal	81/121 (66,9%)	2,23 [1,97; 3,02]	60/112 (53,6%)	3,02 [1,87; 5,68]	1,75 [1,03; 2,98] p=0,0374	1,25 [1,01; 1,55] p=0,0404	13,40% [0,90%; 25,80%] p=0,0356	1,13 [0,80; 1,59] p=0,4840
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	0,99 [0,99; NA]	18/23 (78,3%)	1,68 [0,99; 3,75]	0,50 [0,11; 2,19] p=0,3598	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3872	-14,00% [-44,20%; 16,30%] p=0,3650	0,85 [0,36; 2,01] p=0,7147
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4733								
ECOG-PS 0	55/80 (68,8%)	2,04 [1,87; 3,65]	39/66 (59,1%)	3,02 [1,91; 4,73]	1,52 [0,77; 3,01] p=0,2267	1,16 [0,91; 1,49] p=0,2338	9,70% [-6,00%; 25,30%] p=0,2254	1,16 [0,76; 1,76] p=0,4946
ECOG-PS >=1	35/55 (63,6%)	2,79 [1,94; 4,63]	39/69 (56,5%)	1,84 [1,08; 5,03]	1,35 [0,65; 2,79] p=0,4242	1,13 [0,84; 1,50] p=0,4192	7,10% [-10,20%; 24,40%] p=0,4196	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7326
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4307								
=<60 ml/min	19/38 (50,0%)	3,02 [2,17; NA]	23/44 (52,3%)	2,66 [1,12; 9,79]	0,91 [0,38; 2,18] p=0,8383	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8377	-2,30% [-24,00%; 19,40%] p=0,8373	0,82 [0,44; 1,52] p=0,5222
>60 ml/min	71/97 (73,2%)	1,97 [1,87; 2,83]	55/91 (60,4%)	2,07 [1,68; 3,75]	1,79 [0,97; 3,31] p=0,0637	1,21 [0,99; 1,49] p=0,0675	12,80% [-0,60%; 26,10%] p=0,0614	1,10 [0,77; 1,59] p=0,5865

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0206								
<65 kg	29/42 (69,0%)	2,04 [1,02; 3,02]	14/28 (50,0%)	6,01 [2,14; NA]	2,23 [0,83; 5,99] p=0,1113	1,38 [0,91; 2,11] p=0,1340	19,00% [-4,20%; 42,30%] p=0,1076	2,14 [1,11; 4,13] p=0,0233
65 bis <85 kg	36/60 (60,0%)	2,89 [1,97; 5,62]	49/78 (62,8%)	1,87 [1,12; 3,06]	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7365	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7369	-2,80% [-19,20%; 13,60%] p=0,7359	0,66 [0,43; 1,03] p=0,0692
>=85 kg	25/33 (75,8%)	2,00 [1,05; 2,27]	15/29 (51,7%)	2,07 [0,99; NA]	2,92 [0,99; 8,58] p=0,0503	1,47 [0,98; 2,19] p=0,0622	24,00% [0,70%; 47,40%] p=0,0435	1,31 [0,67; 2,56] p=0,4254
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,3305								
ja	67/104 (64,4%)	2,04 [1,91; 3,02]	55/104 (52,9%)	2,14 [1,28; 3,88]	1,61 [0,93; 2,81] p=0,0919	1,22 [0,97; 1,53] p=0,0938	11,50% [-1,80%; 24,80%] p=0,0889	1,14 [0,79; 1,64] p=0,4988
nein	23/31 (74,2%)	2,63 [1,94; 8,28]	23/31 (74,2%)	2,66 [1,68; 4,73]	1,00 [0,32; 3,12] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,34] p=1,0000	0,00% [-21,80%; 21,80%] p=1,0000	0,80 [0,44; 1,44] p=0,4552
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Zukunftsperspektive >= Verschlechterung MCID 10 Punkte								
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	72/135 (53,3%)	5,16 [3,22; 12,32]	74/135 (54,8%)	3,94 [2,92; 6,50]	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8625	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8628	-1,10% [-13,10%; 11,00%] p=0,8632	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6151

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0192								
<65 Jahre	22/56 (39,3%)	NA [4,34; NA]	29/47 (61,7%)	3,09 [2,89; 5,06]	0,40 [0,18; 0,89] p=0,0241	0,64 [0,43; 0,95] p=0,0254	-22,40% [-41,30%; -3,50%] p=0,0200	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0162
>=65 Jahre	50/79 (63,3%)	3,88 [1,87; 5,85]	45/88 (51,1%)	4,89 [2,79; 13,11]	1,65 [0,89; 3,06] p=0,1144	1,24 [0,95; 1,61] p=0,1139	12,20% [-2,70%; 27,10%] p=0,1099	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4600
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9957								
männlich	40/70 (57,1%)	4,76 [2,33; 7,39]	40/72 (55,6%)	2,99 [1,91; 7,66]	1,07 [0,55; 2,07] p=0,8493	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8488	1,60% [-14,70%; 17,90%] p=0,8488	0,86 [0,55; 1,34] p=0,5063
weiblich	32/65 (49,2%)	6,57 [2,86; NA]	34/63 (54,0%)	4,89 [3,25; 8,77]	0,83 [0,41; 1,66] p=0,5933	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5921	-4,70% [-22,00%; 12,60%] p=0,5914	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5746
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4008								
weiß	63/119 (52,9%)	4,76 [2,86; 7,39]	69/120 (57,5%)	3,71 [2,89; 5,85]	0,83 [0,50; 1,39] p=0,4795	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4792	-4,60% [-17,20%; 8,00%] p=0,4781	0,83 [0,59; 1,18] p=0,2968
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	14,88 [1,02; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	2,57 [0,60; 11,06] p=0,2075	1,69 [0,73; 3,89] p=0,2199	22,90% [-11,10%; 57,00%] p=0,1872	1,34 [0,44; 4,10] p=0,6076

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5872								
I	29/59 (49,2%)	6,74 [3,55; NA]	34/58 (58,6%)	4,70 [2,92; 8,08]	0,68 [0,33; 1,42] p=0,3064	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3067	-9,50% [-27,50%; 8,50%] p=0,3021	0,70 [0,43; 1,16] p=0,1719
II	29/45 (64,4%)	3,88 [1,08; 7,39]	25/47 (53,2%)	3,25 [2,04; 6,83]	1,59 [0,69; 3,68] p=0,2758	1,21 [0,86; 1,71] p=0,2756	11,30% [-8,70%; 31,20%] p=0,2696	1,02 [0,59; 1,78] p=0,9326
III	14/31 (45,2%)	4,63 [1,91; NA]	15/30 (50,0%)	6,50 [1,94; NA]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7075	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7054	-4,80% [-29,90%; 20,20%] p=0,7049	1,00 [0,48; 2,10] p=0,9981
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9209								
I	16/24 (66,7%)	4,34 [2,83; 6,74]	13/20 (65,0%)	4,70 [1,97; 13,83]	1,08 [0,31; 3,76] p=0,9086	1,03 [0,67; 1,57] p=0,9078	1,70% [-26,50%; 29,80%] p=0,9076	1,02 [0,48; 2,15] p=0,9576
II	36/65 (55,4%)	5,16 [1,87; NA]	41/80 (51,2%)	3,91 [2,76; 8,08]	1,18 [0,61; 2,28] p=0,6210	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6186	4,10% [-12,20%; 20,40%] p=0,6193	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6520
III	7/18 (38,9%)	3,19 [1,02; NA]	6/12 (50,0%)	2,89 [1,02; NA]	0,64 [0,14; 2,78] p=0,5542	0,78 [0,35; 1,75] p=0,5429	-11,10% [-47,30%; 25,00%] p=0,5470	1,10 [0,34; 3,53] p=0,8685
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,0220								
2-3	63/114 (55,3%)	4,89 [2,86; 6,74]	60/113 (53,1%)	4,89 [3,06; 7,66]	1,09 [0,65; 1,84] p=0,7439	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7434	2,20% [-10,80%; 15,10%] p=0,7433	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9446

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	9/21 (42,9%)	NA [1,94; NA]	14/22 (63,6%)	1,94 [0,99; 3,94]	0,43 [0,13; 1,46] p=0,1772	0,67 [0,38; 1,21] p=0,1863	-20,80% [-50,00%; 8,40%] p=0,1629	0,42 [0,18; 0,98] p=0,0450
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0068								
IgG	37/69 (53,6%)	5,82 [3,88; NA]	44/69 (63,8%)	3,25 [2,83; 4,67]	0,66 [0,33; 1,30] p=0,2279	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2292	-10,10% [-26,50%; 6,20%] p=0,2237	0,60 [0,38; 0,93] p=0,0238
nicht-IgG	18/29 (62,1%)	1,17 [1,02; 5,85]	11/27 (40,7%)	NA [2,00; NA]	2,38 [0,81; 6,96] p=0,1137	1,52 [0,89; 2,60] p=0,1241	21,30% [-4,30%; 46,90%] p=0,1025	2,10 [0,98; 4,52] p=0,0569
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,8661								
Hochrisiko	19/36 (52,8%)	3,19 [1,12; NA]	17/30 (56,7%)	2,92 [2,00; 20,04]	0,85 [0,32; 2,27] p=0,7539	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7513	-3,90% [-28,00%; 20,20%] p=0,7517	0,94 [0,48; 1,84] p=0,8650
Standardrisiko	35/58 (60,3%)	4,89 [2,83; 6,57]	36/63 (57,1%)	4,67 [2,96; 7,66]	1,14 [0,55; 2,36] p=0,7219	1,06 [0,78; 1,42] p=0,7206	3,20% [-14,30%; 20,70%] p=0,7206	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8811
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4569								
normal	69/121 (57,0%)	4,63 [2,83; 6,74]	66/112 (58,9%)	3,75 [2,92; 5,68]	0,93 [0,55; 1,56] p=0,7692	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7685	-1,90% [-14,60%; 10,80%] p=0,7686	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3863
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [4,89; NA]	8/23 (34,8%)	NA [1,87; NA]	0,51 [0,11; 2,38] p=0,3952	0,62 [0,20; 1,94] p=0,4085	-13,40% [-42,40%; 15,60%] p=0,3667	0,49 [0,13; 1,90] p=0,3051

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8027								
ECOG-PS 0	40/80 (50,0%)	5,85 [3,22; NA]	37/66 (56,1%)	4,89 [2,99; 8,77]	0,78 [0,41; 1,51] p=0,4669	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4637	-6,10% [-22,30%; 10,20%] p=0,4642	0,85 [0,54; 1,33] p=0,4761
ECOG-PS >=1	32/55 (58,2%)	4,76 [1,94; 6,74]	37/69 (53,6%)	3,09 [2,04; 5,85]	1,20 [0,59; 2,46] p=0,6132	1,08 [0,79; 1,49] p=0,6101	4,60% [-13,00%; 22,10%] p=0,6109	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6866
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0706								
=<60 ml/min	25/38 (65,8%)	1,91 [1,05; 4,76]	23/44 (52,3%)	3,91 [2,00; 13,11]	1,76 [0,72; 4,29] p=0,2182	1,26 [0,88; 1,81] p=0,2152	13,50% [-7,60%; 34,60%] p=0,2093	1,44 [0,81; 2,56] p=0,2159
>60 ml/min	47/97 (48,5%)	6,74 [4,34; NA]	51/91 (56,0%)	3,94 [2,92; 7,66]	0,74 [0,41; 1,31] p=0,2991	0,86 [0,66; 1,14] p=0,2984	-7,60% [-21,80%; 6,70%] p=0,2963	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1150
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2440								
<65 kg	19/42 (45,2%)	6,74 [1,91; NA]	16/28 (57,1%)	4,89 [1,94; 6,83]	0,62 [0,24; 1,63] p=0,3326	0,79 [0,50; 1,26] p=0,3218	-11,90% [-35,60%; 11,80%] p=0,3252	0,63 [0,32; 1,25] p=0,1874
65 bis <85 kg	31/60 (51,7%)	6,18 [2,83; NA]	43/78 (55,1%)	3,71 [2,76; 8,77]	0,87 [0,44; 1,71] p=0,6871	0,94 [0,68; 1,29] p=0,6877	-3,50% [-20,20%; 13,30%] p=0,6860	0,81 [0,51; 1,30] p=0,3866
>=85 kg	22/33 (66,7%)	3,75 [1,25; 5,78]	15/29 (51,7%)	5,68 [1,91; NA]	1,87 [0,67; 5,21] p=0,2352	1,29 [0,84; 1,97] p=0,2434	14,90% [-9,30%; 39,20%] p=0,2277	1,39 [0,71; 2,71] p=0,3370

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 10, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,6530								
ja	51/104 (49,0%)	5,78 [2,86; NA]	55/104 (52,9%)	3,94 [2,83; 6,83]	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5799	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5794	-3,80% [-17,40%; 9,70%] p=0,5787	0,83 [0,56; 1,22] p=0,3477
nein	21/31 (67,7%)	5,16 [2,33; 17,08]	19/31 (61,3%)	5,68 [2,14; 20,04]	1,33 [0,47; 3,77] p=0,5985	1,10 [0,76; 1,60] p=0,5965	6,50% [-17,30%; 30,20%] p=0,5947	0,99 [0,53; 1,86] p=0,9749
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Zukunftsperspektive >= Verbesserung MCID 15 Punkte								
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	61/135 (45,2%)	9,30 [4,63; NA]	60/135 (44,4%)	7,72 [4,01; 15,84]	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9390	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9390	0,50% [-11,40%; 12,30%] p=0,9389	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4051
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8391								
<65 Jahre	25/56 (44,6%)	4,73 [2,79; NA]	22/47 (46,8%)	6,24 [1,91; NA]	0,92 [0,42; 2,00] p=0,8269	0,95 [0,63; 1,45] p=0,8258	-2,20% [-21,50%; 17,10%] p=0,8260	0,82 [0,46; 1,47] p=0,4997
>=65 Jahre	36/79 (45,6%)	10,41 [4,47; NA]	38/88 (43,2%)	9,53 [4,14; NA]	1,10 [0,60; 2,03] p=0,7572	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7563	2,40% [-12,70%; 17,50%] p=0,7565	0,88 [0,55; 1,38] p=0,5670
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6458								
männlich	27/70 (38,6%)	NA [4,47; NA]	29/72 (40,3%)	10,91 [2,83; NA]	0,93 [0,47; 1,83] p=0,8358	0,96 [0,64; 1,44] p=0,8353	-1,70% [-17,80%; 14,40%] p=0,8352	0,79 [0,46; 1,33] p=0,3729

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	34/65 (52,3%)	5,19 [2,83; 11,83]	31/63 (49,2%)	6,24 [3,22; 15,84]	1,13 [0,57; 2,27] p=0,7267	1,06 [0,76; 1,50] p=0,7260	3,10% [-14,20%; 20,40%] p=0,7256	0,93 [0,57; 1,53] p=0,7815
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7631								
weiß	52/119 (43,7%)	9,96 [4,63; NA]	53/120 (44,2%)	9,27 [4,01; 15,84]	0,98 [0,59; 1,64] p=0,9419	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9417	-0,50% [-13,10%; 12,10%] p=0,9417	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3901
nicht-weiß	9/16 (56,3%)	3,71 [1,87; NA]	7/15 (46,7%)	5,03 [1,87; NA]	1,47 [0,36; 6,05] p=0,5997	1,21 [0,60; 2,41] p=0,5970	9,60% [-25,50%; 44,60%] p=0,5920	1,11 [0,40; 3,05] p=0,8434
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8177								
I	28/59 (47,5%)	8,28 [2,83; NA]	30/58 (51,7%)	6,50 [2,79; 15,84]	0,84 [0,41; 1,74] p=0,6459	0,92 [0,64; 1,32] p=0,6447	-4,30% [-22,40%; 13,80%] p=0,6441	0,80 [0,47; 1,35] p=0,4020
II	19/45 (42,2%)	NA [3,71; NA]	18/47 (38,3%)	9,92 [3,75; NA]	1,18 [0,51; 2,71] p=0,7027	1,10 [0,67; 1,81] p=0,7013	3,90% [-16,10%; 24,00%] p=0,7010	0,86 [0,45; 1,66] p=0,6577
III	14/31 (45,2%)	4,73 [1,97; NA]	12/30 (40,0%)	NA [1,91; NA]	1,24 [0,45; 3,42] p=0,6861	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6844	5,20% [-19,60%; 29,90%] p=0,6831	1,06 [0,49; 2,32] p=0,8811
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4797								
I	9/24 (37,5%)	NA [2,83; NA]	11/20 (55,0%)	6,50 [1,02; NA]	0,49 [0,15; 1,64] p=0,2512	0,68 [0,36; 1,31] p=0,2489	-17,50% [-46,70%; 11,70%] p=0,2395	0,55 [0,23; 1,35] p=0,1936

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
II	32/65 (49,2%)	5,55 [2,83; NA]	33/80 (41,3%)	9,53 [3,78; NA]	1,38 [0,71; 2,67] p=0,3382	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3351	8,00% [-8,30%; 24,20%] p=0,3358	0,99 [0,61; 1,63] p=0,9854
III	5/18 (27,8%)	8,57 [2,30; 8,57]	5/12 (41,7%)	NA [0,99; NA]	0,54 [0,12; 2,52] p=0,4370	0,67 [0,24; 1,81] p=0,4275	-13,90% [-48,60%; 20,80%] p=0,4332	0,52 [0,14; 1,98] p=0,3361
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,2421								
2-3	51/114 (44,7%)	8,57 [4,47; NA]	54/113 (47,8%)	6,24 [2,83; 9,92]	0,88 [0,53; 1,49] p=0,6456	0,94 [0,71; 1,24] p=0,6450	-3,10% [-16,00%; 9,90%] p=0,6447	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2347
>=4	10/21 (47,6%)	11,83 [1,97; NA]	6/22 (27,3%)	15,84 [11,14; NA]	2,42 [0,68; 8,63] p=0,1727	1,75 [0,77; 3,95] p=0,1810	20,30% [-8,00%; 48,70%] p=0,1592	1,38 [0,49; 3,87] p=0,5453
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0183								
IgG	37/69 (53,6%)	8,28 [2,83; 10,41]	29/69 (42,0%)	9,92 [3,75; NA]	1,59 [0,81; 3,13] p=0,1744	1,28 [0,90; 1,82] p=0,1767	11,60% [-5,00%; 28,20%] p=0,1699	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5339
nicht-IgG	8/29 (27,6%)	NA [3,94; NA]	14/27 (51,9%)	5,03 [1,87; 15,84]	0,35 [0,12; 1,07] p=0,0656	0,53 [0,27; 1,06] p=0,0742	-24,30% [-49,20%; 0,60%] p=0,0561	0,33 [0,14; 0,82] p=0,0163
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,9102								
Hochrisiko	14/36 (38,9%)	8,57 [2,79; NA]	13/30 (43,3%)	7,42 [1,87; 15,84]	0,83 [0,31; 2,23] p=0,7167	0,90 [0,50; 1,60] p=0,7141	-4,40% [-28,30%; 19,40%] p=0,7147	0,74 [0,34; 1,60] p=0,4466

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Standardrisiko	25/58 (43,1%)	10,41 [4,63; NA]	31/63 (49,2%)	6,50 [2,79; NA]	0,78 [0,38; 1,60] p=0,5030	0,88 [0,59; 1,29] p=0,5033	-6,10% [-23,80%; 11,60%] p=0,5002	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2824
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6557								
normal	54/121 (44,6%)	9,96 [4,47; NA]	46/112 (41,1%)	9,53 [4,14; NA]	1,16 [0,69; 1,95] p=0,5845	1,09 [0,81; 1,46] p=0,5845	3,60% [-9,20%; 16,30%] p=0,5833	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7454
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	7/14 (50,0%)	4,63 [0,99; NA]	14/23 (60,9%)	3,78 [1,68; 11,14]	0,64 [0,17; 2,46] p=0,5232	0,82 [0,44; 1,52] p=0,5326	-10,90% [-43,80%; 22,10%] p=0,5175	0,78 [0,31; 1,97] p=0,5992
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1765								
ECOG-PS 0	36/80 (45,0%)	8,57 [2,86; NA]	26/66 (39,4%)	10,91 [4,99; NA]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4967	1,14 [0,78; 1,68] p=0,4982	5,60% [-10,50%; 21,70%] p=0,4938	1,11 [0,67; 1,85] p=0,6796
ECOG-PS >=1	25/55 (45,5%)	9,96 [3,71; NA]	34/69 (49,3%)	5,03 [1,91; 9,92]	0,86 [0,42; 1,75] p=0,6734	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6737	-3,80% [-21,50%; 13,90%] p=0,6717	0,68 [0,40; 1,14] p=0,1410
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6657								
=<60 ml/min	11/38 (28,9%)	NA [5,55; NA]	14/44 (31,8%)	NA [1,94; NA]	0,87 [0,34; 2,25] p=0,7796	0,91 [0,47; 1,76] p=0,7788	-2,90% [-22,80%; 17,10%] p=0,7777	0,74 [0,33; 1,64] p=0,4597
>60 ml/min	50/97 (51,5%)	4,73 [2,83; NA]	46/91 (50,5%)	6,24 [2,83; 10,91]	1,04 [0,59; 1,84] p=0,8916	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8913	1,00% [-13,30%; 15,30%] p=0,8913	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5746

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1671								
<65 kg	20/42 (47,6%)	5,55 [2,83; NA]	9/28 (32,1%)	NA [4,99; NA]	1,92 [0,71; 5,21] p=0,2011	1,48 [0,79; 2,77] p=0,2175	15,50% [-7,50%; 38,40%] p=0,1865	1,78 [0,81; 3,96] p=0,1541
65 bis <85 kg	27/60 (45,0%)	4,73 [2,83; NA]	38/78 (48,7%)	6,50 [2,79; 11,14]	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6656	0,92 [0,64; 1,32] p=0,6662	-3,70% [-20,50%; 13,10%] p=0,6641	0,70 [0,43; 1,16] p=0,1699
>=85 kg	14/33 (42,4%)	10,41 [2,30; NA]	13/29 (44,8%)	10,91 [1,91; NA]	0,91 [0,33; 2,48] p=0,8502	0,95 [0,54; 1,67] p=0,8488	-2,40% [-27,10%; 22,30%] p=0,8490	0,77 [0,36; 1,66] p=0,5082
Zukunftsperspektive Verbesserung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,2416								
ja	46/104 (44,2%)	5,55 [3,71; NA]	42/104 (40,4%)	7,72 [4,01; NA]	1,17 [0,68; 2,03] p=0,5755	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5750	3,80% [-9,60%; 17,30%] p=0,5742	0,99 [0,65; 1,52] p=0,9793
nein	15/31 (48,4%)	11,83 [2,30; NA]	18/31 (58,1%)	6,24 [1,84; 11,14]	0,68 [0,25; 1,84] p=0,4488	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4479	-9,70% [-34,40%; 15,00%] p=0,4429	0,59 [0,30; 1,19] p=0,1433
EORTC QLQ- MY20 Funktionsskalen – Zukunftsperspektive >= Verschlechterung MCID 15 Punkte								
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/135 (31,9%)	NA [17,08; NA]	44/135 (32,6%)	NA [7,95; NA]	0,97 [0,59; 1,61] p=0,9177	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9180	-0,60% [-11,90%; 10,80%] p=0,9182	0,86 [0,56; 1,32] p=0,5007

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1391								
<65 Jahre	11/56 (19,6%)	NA [NA; NA]	16/47 (34,0%)	8,35 [5,55; NA]	0,47 [0,19; 1,16] p=0,0995	0,58 [0,30; 1,12] p=0,1038	-14,40% [-31,50%; 2,70%] p=0,0985	0,53 [0,24; 1,15] p=0,1084
>=65 Jahre	32/79 (40,5%)	21,49 [10,81; NA]	28/88 (31,8%)	NA [6,87; NA]	1,46 [0,77; 2,75] p=0,2441	1,27 [0,85; 1,91] p=0,2440	8,70% [-5,90%; 23,20%] p=0,2421	1,07 [0,64; 1,79] p=0,8063
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5797								
männlich	25/70 (35,7%)	21,49 [13,90; NA]	28/72 (38,9%)	8,35 [4,63; NA]	0,87 [0,44; 1,73] p=0,6968	0,92 [0,60; 1,41] p=0,6961	-3,20% [-19,10%; 12,70%] p=0,6955	0,76 [0,44; 1,31] p=0,3250
weiblich	18/65 (27,7%)	NA [NA; NA]	16/63 (25,4%)	NA [8,08; NA]	1,13 [0,51; 2,47] p=0,7697	1,09 [0,61; 1,94] p=0,7690	2,30% [-13,00%; 17,60%] p=0,7686	0,98 [0,49; 1,94] p=0,9531
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2813								
weiß	39/119 (32,8%)	NA [21,49; NA]	43/120 (35,8%)	14,09 [6,87; NA]	0,87 [0,51; 1,49] p=0,6190	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6186	-3,10% [-15,10%; 9,00%] p=0,6181	0,82 [0,53; 1,26] p=0,3624
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [4,01; NA]	1/15 (6,7%)	NA [4,63; NA]	4,67 [0,46; 47,63] p=0,1724	3,75 [0,47; 29,87] p=0,2118	18,30% [-6,40%; 43,00%] p=0,1455	2,70 [0,29; 24,75] p=0,3794

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1299								
I	14/59 (23,7%)	NA [21,49; NA]	22/58 (37,9%)	14,09 [5,55; NA]	0,51 [0,23; 1,13] p=0,0975	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1028	-14,20% [-30,70%; 2,30%] p=0,0925	0,51 [0,26; 1,01] p=0,0525
II	19/45 (42,2%)	17,08 [3,32; NA]	13/47 (27,7%)	NA [6,87; NA]	1,91 [0,80; 4,57] p=0,1448	1,53 [0,86; 2,71] p=0,1493	14,60% [-4,70%; 33,80%] p=0,1388	1,36 [0,66; 2,79] p=0,4053
III	10/31 (32,3%)	10,81 [4,01; NA]	9/30 (30,0%)	NA [4,01; NA]	1,11 [0,38; 3,29] p=0,8502	1,07 [0,51; 2,27] p=0,8491	2,30% [-21,00%; 25,50%] p=0,8489	1,06 [0,43; 2,63] p=0,8914
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Überarbeitetes ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8133								
I	8/24 (33,3%)	NA [3,55; NA]	9/20 (45,0%)	14,09 [3,71; NA]	0,61 [0,18; 2,08] p=0,4340	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4297	-11,70% [-40,50%; 17,20%] p=0,4277	0,71 [0,27; 1,86] p=0,4889
II	22/65 (33,8%)	NA [17,08; NA]	22/80 (27,5%)	NA [7,95; NA]	1,35 [0,66; 2,75] p=0,4101	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4082	6,30% [-8,80%; 21,40%] p=0,4101	1,04 [0,57; 1,90] p=0,8846
III	5/18 (27,8%)	NA [1,28; NA]	4/12 (33,3%)	8,35 [1,02; NA]	0,77 [0,16; 3,74] p=0,7491	0,83 [0,28; 2,49] p=0,7438	-5,60% [-39,30%; 28,20%] p=0,7470	1,05 [0,28; 3,99] p=0,9458
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, Interaktion: p=0,3181								
2-3	36/114 (31,6%)	21,49 [17,08; NA]	35/113 (31,0%)	NA [7,95; NA]	1,03 [0,59; 1,80] p=0,9218	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9216	0,60% [-11,50%; 12,70%] p=0,9216	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7134

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>=4	7/21 (33,3%)	NA [3,32; NA]	9/22 (40,9%)	5,55 [2,86; NA]	0,72 [0,21; 2,50] p=0,6116	0,81 [0,37; 1,79] p=0,6097	-7,60% [-36,40%; 21,20%] p=0,6060	0,62 [0,23; 1,67] p=0,3441
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0361								
IgG	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	24/69 (34,8%)	11,37 [5,06; NA]	0,77 [0,37; 1,57] p=0,4666	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4665	-5,80% [-21,30%; 9,70%] p=0,4641	0,70 [0,39; 1,28] p=0,2453
nicht-IgG	13/29 (44,8%)	3,55 [1,05; NA]	6/27 (22,2%)	NA [4,01; NA]	2,84 [0,89; 9,12] p=0,0768	2,02 [0,90; 4,55] p=0,0907	22,60% [-1,30%; 46,60%] p=0,0643	2,51 [0,95; 6,66] p=0,0635
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko bei Studieneintritt, Interaktion: p=0,6561								
Hochrisiko	12/36 (33,3%)	NA [3,88; NA]	8/30 (26,7%)	NA [3,48; NA]	1,38 [0,47; 3,99] p=0,5603	1,25 [0,59; 2,65] p=0,5609	6,70% [-15,40%; 28,70%] p=0,5540	1,20 [0,48; 2,95] p=0,6979
Standardrisiko	21/58 (36,2%)	NA [11,73; NA]	22/63 (34,9%)	14,09 [6,87; NA]	1,06 [0,50; 2,23] p=0,8831	1,04 [0,64; 1,68] p=0,8826	1,30% [-15,80%; 18,40%] p=0,8826	0,91 [0,50; 1,67] p=0,7604
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9395								
normal	41/121 (33,9%)	NA [17,08; NA]	40/112 (35,7%)	11,37 [6,50; NA]	0,92 [0,54; 1,58] p=0,7700	0,95 [0,67; 1,35] p=0,7694	-1,80% [-14,10%; 10,40%] p=0,7695	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3803
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [4,89; NA]	4/23 (17,4%)	NA [8,35; NA]	0,79 [0,13; 5,01] p=0,8063	0,82 [0,17; 3,92] p=0,8050	-3,10% [-27,10%; 20,90%] p=0,7998	0,77 [0,14; 4,31] p=0,7632

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3495								
ECOG-PS 0	22/80 (27,5%)	NA [21,49; NA]	22/66 (33,3%)	14,09 [7,66; NA]	0,76 [0,37; 1,54] p=0,4461	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4443	-5,80% [-20,80%; 9,20%] p=0,4460	0,70 [0,38; 1,27] p=0,2401
ECOG-PS >=1	21/55 (38,2%)	NA [4,63; NA]	22/69 (31,9%)	NA [6,50; NA]	1,32 [0,63; 2,77] p=0,4660	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4633	6,30% [-10,60%; 23,20%] p=0,4653	1,10 [0,60; 2,01] p=0,7601
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1211								
=<60 ml/min	17/38 (44,7%)	10,81 [3,88; NA]	14/44 (31,8%)	7,95 [4,89; NA]	1,74 [0,70; 4,27] p=0,2318	1,41 [0,80; 2,46] p=0,2318	12,90% [-8,00%; 33,90%] p=0,2270	1,37 [0,67; 2,80] p=0,3940
>60 ml/min	26/97 (26,8%)	NA [21,49; NA]	30/91 (33,0%)	NA [8,08; NA]	0,74 [0,40; 1,39] p=0,3571	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3571	-6,20% [-19,20%; 6,90%] p=0,3556	0,69 [0,40; 1,17] p=0,1695
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2720								
<65 kg	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	11/28 (39,3%)	6,87 [4,89; NA]	0,42 [0,15; 1,21] p=0,1077	0,55 [0,26; 1,14] p=0,1083	-17,90% [-39,80%; 4,10%] p=0,1106	0,48 [0,20; 1,18] p=0,1104
65 bis <85 kg	23/60 (38,3%)	21,49 [11,73; NA]	24/78 (30,8%)	NA [7,95; NA]	1,40 [0,69; 2,84] p=0,3544	1,25 [0,79; 1,98] p=0,3515	7,60% [-8,40%; 23,60%] p=0,3544	1,04 [0,58; 1,86] p=0,8933
>=85 kg	11/33 (33,3%)	NA [3,55; NA]	9/29 (31,0%)	NA [3,48; NA]	1,11 [0,38; 3,24] p=0,8480	1,07 [0,52; 2,22] p=0,8470	2,30% [-21,00%; 25,60%] p=0,8466	1,05 [0,43; 2,56] p=0,9126

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
Zukunftsperspektive Verschlechterung >= MCID 15, Subgruppe: Lenalidomid-refraktär, Interaktion: p=0,8361								
ja	29/104 (27,9%)	NA [NA; NA]	31/104 (29,8%)	NA [7,66; NA]	0,91 [0,50; 1,66] p=0,7601	0,94 [0,61; 1,43] p=0,7596	-1,90% [-14,20%; 10,40%] p=0,7595	0,83 [0,50; 1,39] p=0,4812
nein	14/31 (45,2%)	21,49 [3,55; NA]	13/31 (41,9%)	8,35 [3,71; NA]	1,14 [0,42; 3,11] p=0,7994	1,08 [0,61; 1,90] p=0,7980	3,20% [-21,40%; 27,90%] p=0,7977	0,87 [0,40; 1,88] p=0,7210

Verträglichkeit – UE – Gesamtrate

Anhang 4-J Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *UE – Gesamtraten*

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE								
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	129/132 (97,7%)	0,25 [0,13; 0,26]	0,97 [0,19; 5,00] p=0,9703	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9701	-0,10% [-3,60%; 3,50%] p=0,9701	1,13 [0,85; 1,51] p=0,3929
Jegliche UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7662								
<65 Jahre	51/54 (94,4%)	0,26 [0,13; 0,43]	45/45 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,94 [0,89; 1,01] p=0,0833	-5,60% [-11,70%; 0,60%] p=0,0747	1,09 [0,69; 1,72] p=0,7088
>=65 Jahre	79/79 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,30]	84/87 (96,6%)	0,20 [0,07; 0,30]	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,99; 1,08] p=0,0833	3,40% [-0,40%; 7,30%] p=0,0779	1,18 [0,83; 1,68] p=0,3647
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0534								
männlich	68/70 (97,1%)	0,26 [0,16; 0,26]	66/69 (95,7%)	0,26 [0,13; 0,30]	1,54 [0,25; 9,55] p=0,6382	1,02 [0,95; 1,08] p=0,6378	1,50% [-4,70%; 7,70%] p=0,6372	1,42 [0,96; 2,09] p=0,0820
weiblich	62/63 (98,4%)	0,26 [0,13; 0,36]	63/63 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,95; 1,01] p=0,3173	-1,60% [-4,70%; 1,50%] p=0,3134	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2783

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7447								
weiß	114/117 (97,4%)	0,26 [0,23; 0,36]	114/117 (97,4%)	0,26 [0,13; 0,26]	1,00 [0,20; 5,06] p=1,0000	1,00 [0,96; 1,04] p=1,0000	0,00% [-4,10%; 4,10%] p=1,0000	1,12 [0,83; 1,50] p=0,4561
nicht-weiß	16/16 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,16]	15/15 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,27 [0,55; 2,93] p=0,5776
Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1856								
normal	118/119 (99,2%)	0,26 [0,20; 0,30]	106/109 (97,2%)	0,26 [0,13; 0,26]	3,34 [0,34; 32,60] p=0,2731	1,02 [0,98; 1,06] p=0,2844	1,90% [-1,60%; 5,40%] p=0,2818	1,25 [0,93; 1,69] p=0,1414
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	12/14 (85,7%)	0,20 [0,03; 0,49]	23/23 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,30]	NA [NA; NA] NA	0,86 [0,69; 1,06] p=0,1577	-14,30% [-32,60%; 4,00%] p=0,1266	0,74 [0,33; 1,63] p=0,4518
Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9912								
=<60 ml/min	35/36 (97,2%)	0,26 [0,13; 0,30]	43/44 (97,7%)	0,23 [0,03; 0,49]	0,81 [0,05; 13,49] p=0,8863	0,99 [0,93; 1,07] p=0,8867	-0,50% [-7,40%; 6,40%] p=0,8866	1,17 [0,70; 1,96] p=0,5417
>60 ml/min	95/97 (97,9%)	0,26 [0,16; 0,33]	86/88 (97,7%)	0,25 [0,07; 0,26]	1,10 [0,15; 8,01] p=0,9218	1,00 [0,96; 1,05] p=0,9217	0,20% [-4,00%; 4,40%] p=0,9217	1,14 [0,81; 1,59] p=0,4482

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1753								
<65 kg	38/40 (95,0%)	0,26 [0,03; 0,33]	28/28 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,49]	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,89; 1,02] p=0,1573	-5,00% [-11,80%; 1,80%] p=0,1468	1,10 [0,63; 1,91] p=0,7383
65 bis <85 kg	60/60 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,30]	72/75 (96,0%)	0,26 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,99; 1,09] p=0,0833	4,00% [-0,40%; 8,40%] p=0,0771	1,37 [0,93; 2,03] p=0,1118
>=85 kg	32/33 (97,0%)	0,26 [0,16; 0,49]	29/29 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,97 [0,91; 1,03] p=0,3173	-3,00% [-8,90%; 2,80%] p=0,3099	0,67 [0,38; 1,20] p=0,1747
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	117/133 (88,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	113/132 (85,6%)	0,72 [0,72; 0,95]	1,22 [0,59; 2,49] p=0,5974	1,03 [0,93; 1,13] p=0,5942	2,20% [-5,90%; 10,30%] p=0,5947	1,25 [0,94; 1,65] p=0,1249
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6344								
<65 Jahre	46/54 (85,2%)	0,72 [0,49; 0,76]	38/45 (84,4%)	1,15 [0,49; 2,89]	1,06 [0,35; 3,19] p=0,9189	1,01 [0,85; 1,19] p=0,9187	0,70% [-13,50%; 15,00%] p=0,9186	1,13 [0,72; 1,77] p=0,5839
>=65 Jahre	71/79 (89,9%)	0,53 [0,49; 0,72]	75/87 (86,2%)	0,72 [0,72; 0,76]	1,42 [0,55; 3,68] p=0,4699	1,04 [0,93; 1,17] p=0,4661	3,70% [-6,20%; 13,50%] p=0,4650	1,33 [0,94; 1,89] p=0,1088

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3858								
männlich	62/70 (88,6%)	0,56 [0,49; 0,72]	59/69 (85,5%)	0,72 [0,72; 1,15]	1,31 [0,48; 3,56] p=0,5919	1,04 [0,91; 1,18] p=0,5913	3,10% [-8,10%; 14,20%] p=0,5905	1,37 [0,94; 2,00] p=0,1006
weiblich	55/63 (87,3%)	0,69 [0,49; 0,72]	54/63 (85,7%)	0,72 [0,56; 1,61]	1,15 [0,41; 3,19] p=0,7951	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7943	1,60% [-10,30%; 13,50%] p=0,7942	1,04 [0,69; 1,55] p=0,8599
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1237								
weiß	102/117 (87,2%)	0,69 [0,49; 0,72]	102/117 (87,2%)	0,72 [0,72; 0,95]	1,00 [0,47; 2,15] p=1,0000	1,00 [0,91; 1,10] p=1,0000	0,00% [-8,60%; 8,60%] p=1,0000	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4145
nicht-weiß	15/16 (93,8%)	0,67 [0,26; 0,72]	11/15 (73,3%)	0,76 [0,49; 13,80]	5,46 [0,53; 55,80] p=0,1287	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1450	20,40% [-4,90%; 45,70%] p=0,1141	2,30 [0,98; 5,41] p=0,0566
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0747								
normal	106/119 (89,1%)	0,69 [0,49; 0,72]	91/109 (83,5%)	0,72 [0,72; 1,64]	1,61 [0,75; 3,47] p=0,2197	1,07 [0,96; 1,19] p=0,2244	5,60% [-3,40%; 14,50%] p=0,2206	1,38 [1,03; 1,86] p=0,0327
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	0,61 [0,39; 3,15]	22/23 (95,7%)	0,49 [0,23; 0,72]	0,17 [0,01; 1,79] p=0,1095	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1793	-17,10% [-40,10%; 6,00%] p=0,1464	0,64 [0,29; 1,40] p=0,2640

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2492								
=<60 ml/min	33/36 (91,7%)	0,49 [0,49; 0,69]	34/44 (77,3%)	0,72 [0,49; 0,79]	3,23 [0,82; 12,81] p=0,0845	1,19 [0,98; 1,43] p=0,0751	14,40% [-0,90%; 29,70%] p=0,0656	1,61 [0,95; 2,73] p=0,0773
>60 ml/min	84/97 (86,6%)	0,72 [0,49; 0,72]	79/88 (89,8%)	0,72 [0,72; 1,64]	0,74 [0,30; 1,82] p=0,5064	0,96 [0,87; 1,07] p=0,5030	-3,20% [-12,50%; 6,10%] p=0,5023	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5277
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7661								
<65 kg	34/40 (85,0%)	0,51 [0,49; 0,72]	25/28 (89,3%)	0,69 [0,49; 1,64]	0,68 [0,15; 2,98] p=0,6104	0,95 [0,79; 1,14] p=0,5979	-4,30% [-20,20%; 11,60%] p=0,5979	1,05 [0,60; 1,82] p=0,8666
65 bis <85 kg	55/60 (91,7%)	0,71 [0,49; 0,76]	64/75 (85,3%)	0,72 [0,72; 1,64]	1,89 [0,62; 5,78] p=0,2597	1,07 [0,95; 1,21] p=0,2459	6,30% [-4,30%; 17,00%] p=0,2429	1,35 [0,93; 1,98] p=0,1184
>=85 kg	28/33 (84,8%)	0,53 [0,49; 0,72]	24/29 (82,8%)	0,72 [0,36; 1,64]	1,17 [0,30; 4,52] p=0,8248	1,02 [0,82; 1,28] p=0,8241	2,10% [-16,30%; 20,50%] p=0,8239	1,13 [0,63; 2,02] p=0,6793

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/133 (51,9%)	13,60 [7,98; 17,71]	55/132 (41,7%)	14,88 [9,17; NA]	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0777	1,26 [0,97; 1,62] p=0,0776	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0739	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3430
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6968								
<65 Jahre	23/54 (42,6%)	15,44 [7,98; NA]	16/45 (35,6%)	NA [6,50; NA]	1,34 [0,60; 3,04] p=0,4778	1,20 [0,73; 1,98] p=0,4795	7,00% [-12,20%; 26,30%] p=0,4731	1,08 [0,57; 2,06] p=0,8074
>=65 Jahre	46/79 (58,2%)	10,38 [5,19; 15,57]	39/87 (44,8%)	14,88 [8,97; NA]	1,72 [0,93; 3,17] p=0,0855	1,30 [0,96; 1,75] p=0,0861	13,40% [-1,70%; 28,50%] p=0,0816	1,26 [0,82; 1,93] p=0,2975
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6355								
männlich	38/70 (54,3%)	12,39 [5,19; 17,74]	32/69 (46,4%)	10,81 [6,50; NA]	1,37 [0,70; 2,67] p=0,3528	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3534	7,90% [-8,70%; 24,50%] p=0,3496	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7671
weiblich	31/63 (49,2%)	14,26 [7,82; NA]	23/63 (36,5%)	18,43 [10,55; NA]	1,69 [0,83; 3,43] p=0,1514	1,35 [0,89; 2,03] p=0,1547	12,70% [-4,40%; 29,80%] p=0,1464	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3629
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7183								
weiß	59/117 (50,4%)	13,60 [7,82; 17,74]	49/117 (41,9%)	18,43 [8,97; NA]	1,41 [0,84; 2,37] p=0,1907	1,20 [0,91; 1,59] p=0,1920	8,50% [-4,20%; 21,30%] p=0,1881	1,14 [0,78; 1,66] p=0,5107

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	14,26 [0,72; 14,29]	6/15 (40,0%)	14,88 [2,89; 15,74]	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2288	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987	1,35 [0,48; 3,82] p=0,5665
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5173								
normal	63/119 (52,9%)	14,26 [7,98; 17,71]	44/109 (40,4%)	14,88 [9,17; NA]	1,66 [0,98; 2,81] p=0,0579	1,31 [0,99; 1,74] p=0,0614	12,60% [-0,30%; 25,40%] p=0,0552	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2658
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	9,89 [1,64; NA]	11/23 (47,8%)	15,74 [0,76; NA]	0,82 [0,21; 3,12] p=0,7717	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7715	-5,00% [-38,00%; 28,00%] p=0,7679	0,86 [0,31; 2,39] p=0,7767
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0383								
=<60 ml/min	24/36 (66,7%)	4,07 [1,25; 8,77]	17/44 (38,6%)	NA [5,29; NA]	3,18 [1,26; 7,98] p=0,0132	1,73 [1,11; 2,67] p=0,0147	28,00% [7,00%; 49,10%] p=0,0091	2,04 [1,09; 3,81] p=0,0263
>60 ml/min	45/97 (46,4%)	15,57 [11,76; NA]	38/88 (43,2%)	14,88 [7,98; NA]	1,14 [0,64; 2,04] p=0,6620	1,07 [0,78; 1,48] p=0,6618	3,20% [-11,10%; 17,50%] p=0,6608	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7121
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4286								
<65 kg	23/40 (57,5%)	7,98 [3,58; 14,26]	11/28 (39,3%)	NA [3,09; NA]	2,09 [0,78; 5,59] p=0,1422	1,46 [0,86; 2,49] p=0,1605	18,20% [-5,50%; 41,90%] p=0,1321	1,71 [0,83; 3,52] p=0,1482
65 bis <85 kg	31/60 (51,7%)	14,29 [4,80; NA]	32/75 (42,7%)	14,29 [7,98; NA]	1,44 [0,73; 2,84] p=0,2994	1,21 [0,85; 1,73] p=0,2957	9,00% [-7,90%; 25,90%] p=0,2962	1,08 [0,66; 1,78] p=0,7500

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=85 kg	15/33 (45,5%)	16,13 [7,23; NA]	12/29 (41,4%)	15,74 [2,89; NA]	1,18 [0,43; 3,23] p=0,7487	1,10 [0,62; 1,95] p=0,7476	4,10% [-20,60%; 28,80%] p=0,7464	0,87 [0,40; 1,87] p=0,7157
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,62 [0,81; 8,46] p=0,0958	2,52 [0,81; 7,84] p=0,1117	4,60% [-0,80%; 10,00%] p=0,0963	2,99 [0,82; 10,92] p=0,0974
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9911								
<65 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-0,60%; 11,70%] p=0,0747	NA [NA; NA] NA
>=65 Jahre	7/79 (8,9%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,57; 7,17] p=0,2716	1,93 [0,59; 6,34] p=0,2799	4,30% [-3,40%; 11,90%] p=0,2752	1,52 [0,44; 5,22] p=0,5091
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9929								
weiß	9/117 (7,7%)	NA [NA; NA]	4/117 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,70; 7,87] p=0,1545	2,25 [0,71; 7,10] p=0,1668	4,30% [-1,60%; 10,10%] p=0,1518	1,85 [0,57; 6,02] p=0,3090
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [-5,60%; 18,10%] p=0,3017	NA [NA; NA] NA

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9924								
normal	10/119 (8,4%)	NA [NA; NA]	3/109 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,24 [0,87; 12,11] p=0,0666	3,05 [0,86; 10,80] p=0,0834	5,70% [-0,20%; 11,50%] p=0,0585	2,38 [0,65; 8,68] p=0,1901
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-12,70%; 4,00%] p=0,3065	NA [NA; NA] p=0,9976
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,09] p=0,6619	0,67 [0,12; 3,96] p=0,6622	-0,70% [-4,00%; 2,50%] p=0,6595	0,66 [0,11; 3,97] p=0,6528
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE								
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	129/132 (97,7%)	0,25 [0,10; 0,26]	0,97 [0,19; 5,00] p=0,9703	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9701	-0,10% [-3,60%; 3,50%] p=0,9701	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4518
Jegliche UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7700								
<65 Jahre	51/54 (94,4%)	0,26 [0,13; 0,43]	45/45 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,94 [0,89; 1,01] p=0,0833	-5,60% [-11,70%; 0,60%] p=0,0747	1,07 [0,71; 1,62] p=0,7366

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=65 Jahre	79/79 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,30]	84/87 (96,6%)	0,20 [0,07; 0,30]	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,99; 1,08] p=0,0833	3,40% [-0,40%; 7,30%] p=0,0779	1,14 [0,83; 1,55] p=0,4258
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0545								
männlich	68/70 (97,1%)	0,26 [0,16; 0,26]	66/69 (95,7%)	0,26 [0,13; 0,30]	1,54 [0,25; 9,55] p=0,6382	1,02 [0,95; 1,08] p=0,6378	1,50% [-4,70%; 7,70%] p=0,6372	1,32 [0,93; 1,88] p=0,1197
weiblich	62/63 (98,4%)	0,26 [0,13; 0,36]	63/63 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,95; 1,01] p=0,3173	-1,60% [-4,70%; 1,50%] p=0,3134	0,84 [0,59; 1,20] p=0,3392
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7439								
weiß	114/117 (97,4%)	0,26 [0,23; 0,36]	114/117 (97,4%)	0,26 [0,10; 0,26]	1,00 [0,20; 5,06] p=1,0000	1,00 [0,96; 1,04] p=1,0000	0,00% [-4,10%; 4,10%] p=1,0000	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5071
nicht-weiß	16/16 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,16]	15/15 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,58; 2,48] p=0,6271
Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1865								
normal	118/119 (99,2%)	0,26 [0,20; 0,30]	106/109 (97,2%)	0,26 [0,07; 0,26]	3,34 [0,34; 32,60] p=0,2731	1,02 [0,98; 1,06] p=0,2844	1,90% [-1,60%; 5,40%] p=0,2818	1,20 [0,91; 1,57] p=0,1909
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	12/14 (85,7%)	0,20 [0,03; 0,49]	23/23 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,30]	NA [NA; NA] NA	0,86 [0,69; 1,06] p=0,1577	-14,30% [-32,60%; 4,00%] p=0,1266	0,79 [0,39; 1,59] p=0,5101

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9872								
=<60 ml/min	35/36 (97,2%)	0,26 [0,13; 0,30]	43/44 (97,7%)	0,23 [0,03; 0,49]	0,81 [0,05; 13,49] p=0,8863	0,99 [0,93; 1,07] p=0,8867	-0,50% [-7,40%; 6,40%] p=0,8866	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5897
>60 ml/min	95/97 (97,9%)	0,26 [0,16; 0,33]	86/88 (97,7%)	0,25 [0,07; 0,26]	1,10 [0,15; 8,01] p=0,9218	1,00 [0,96; 1,05] p=0,9217	0,20% [-4,00%; 4,40%] p=0,9217	1,11 [0,82; 1,49] p=0,5016
Jegliche UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1706								
<65 kg	38/40 (95,0%)	0,26 [0,03; 0,33]	28/28 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,49]	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,89; 1,02] p=0,1573	-5,00% [-11,80%; 1,80%] p=0,1468	1,08 [0,66; 1,77] p=0,7649
65 bis <85 kg	60/60 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,30]	72/75 (96,0%)	0,26 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,99; 1,09] p=0,0833	4,00% [-0,40%; 8,40%] p=0,0771	1,29 [0,91; 1,84] p=0,1524
>=85 kg	32/33 (97,0%)	0,26 [0,16; 0,49]	29/29 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,97 [0,91; 1,03] p=0,3173	-3,00% [-8,90%; 2,80%] p=0,3099	0,73 [0,44; 1,22] p=0,2320

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	117/133 (88,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	113/132 (85,6%)	0,72 [0,72; 0,85]	1,22 [0,59; 2,49] p=0,5974	1,03 [0,93; 1,13] p=0,5942	2,20% [-5,90%; 10,30%] p=0,5947	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1590
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6223								
<65 Jahre	46/54 (85,2%)	0,72 [0,49; 0,76]	38/45 (84,4%)	1,15 [0,49; 2,89]	1,06 [0,35; 3,19] p=0,9189	1,01 [0,85; 1,19] p=0,9187	0,70% [-13,50%; 15,00%] p=0,9186	1,11 [0,72; 1,71] p=0,6343
>=65 Jahre	71/79 (89,9%)	0,53 [0,49; 0,72]	75/87 (86,2%)	0,72 [0,72; 0,76]	1,42 [0,55; 3,68] p=0,4699	1,04 [0,93; 1,17] p=0,4661	3,70% [-6,20%; 13,50%] p=0,4650	1,28 [0,92; 1,77] p=0,1413
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3555								
männlich	62/70 (88,6%)	0,56 [0,49; 0,72]	59/69 (85,5%)	0,72 [0,72; 1,15]	1,31 [0,48; 3,56] p=0,5919	1,04 [0,91; 1,18] p=0,5913	3,10% [-8,10%; 14,20%] p=0,5905	1,33 [0,93; 1,91] p=0,1158
weiblich	55/63 (87,3%)	0,69 [0,49; 0,72]	54/63 (85,7%)	0,72 [0,56; 1,58]	1,15 [0,41; 3,19] p=0,7951	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7943	1,60% [-10,30%; 13,50%] p=0,7942	1,03 [0,70; 1,50] p=0,8927
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1215								
weiß	102/117 (87,2%)	0,69 [0,49; 0,72]	102/117 (87,2%)	0,72 [0,72; 0,85]	1,00 [0,47; 2,15] p=1,0000	1,00 [0,91; 1,10] p=1,0000	0,00% [-8,60%; 8,60%] p=1,0000	1,11 [0,84; 1,46] p=0,4680

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nicht-weiß	15/16 (93,8%)	0,67 [0,26; 0,72]	11/15 (73,3%)	0,76 [0,49; 13,80]	5,46 [0,53; 55,80] p=0,1287	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1450	20,40% [-4,90%; 45,70%] p=0,1141	2,17 [0,95; 4,97] p=0,0673
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0780								
normal	106/119 (89,1%)	0,69 [0,49; 0,72]	91/109 (83,5%)	0,72 [0,72; 1,64]	1,61 [0,75; 3,47] p=0,2197	1,07 [0,96; 1,19] p=0,2244	5,60% [-3,40%; 14,50%] p=0,2206	1,33 [1,00; 1,76] p=0,0472
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	0,61 [0,39; 3,15]	22/23 (95,7%)	0,49 [0,23; 0,72]	0,17 [0,01; 1,79] p=0,1095	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1793	-17,10% [-40,10%; 6,00%] p=0,1464	0,68 [0,33; 1,41] p=0,3003
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2456								
=<60 ml/min	33/36 (91,7%)	0,49 [0,49; 0,69]	34/44 (77,3%)	0,72 [0,49; 0,79]	3,23 [0,82; 12,81] p=0,0845	1,19 [0,98; 1,43] p=0,0751	14,40% [-0,90%; 29,70%] p=0,0656	1,51 [0,93; 2,46] p=0,0997
>60 ml/min	84/97 (86,6%)	0,72 [0,49; 0,72]	79/88 (89,8%)	0,72 [0,72; 1,61]	0,74 [0,30; 1,82] p=0,5064	0,96 [0,87; 1,07] p=0,5030	-3,20% [-12,50%; 6,10%] p=0,5023	1,09 [0,80; 1,49] p=0,5763
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7552								
<65 kg	34/40 (85,0%)	0,51 [0,49; 0,72]	25/28 (89,3%)	0,69 [0,49; 0,82]	0,68 [0,15; 2,98] p=0,6104	0,95 [0,79; 1,14] p=0,5979	-4,30% [-20,20%; 11,60%] p=0,5979	1,01 [0,60; 1,71] p=0,9568
65 bis <85 kg	55/60 (91,7%)	0,71 [0,49; 0,76]	64/75 (85,3%)	0,72 [0,72; 1,64]	1,89 [0,62; 5,78] p=0,2597	1,07 [0,95; 1,21] p=0,2459	6,30% [-4,30%; 17,00%] p=0,2429	1,31 [0,91; 1,88] p=0,1438

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=85 kg	28/33 (84,8%)	0,53 [0,49; 0,72]	24/29 (82,8%)	0,72 [0,36; 1,64]	1,17 [0,30; 4,52] p=0,8248	1,02 [0,82; 1,28] p=0,8241	2,10% [-16,30%; 20,50%] p=0,8239	1,12 [0,64; 1,93] p=0,6958
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/133 (51,9%)	13,60 [7,98; 17,71]	55/132 (41,7%)	14,88 [9,17; NA]	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0777	1,26 [0,97; 1,62] p=0,0776	10,80% [-1,00%; 22,60%] p=0,0739	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3202
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6501								
<65 Jahre	23/54 (42,6%)	15,44 [7,98; NA]	16/45 (35,6%)	NA [6,50; NA]	1,34 [0,60; 3,04] p=0,4778	1,20 [0,73; 1,98] p=0,4795	7,00% [-12,20%; 26,30%] p=0,4731	1,07 [0,56; 2,03] p=0,8342
>=65 Jahre	46/79 (58,2%)	10,38 [5,19; 15,57]	39/87 (44,8%)	14,88 [8,97; NA]	1,72 [0,93; 3,17] p=0,0855	1,30 [0,96; 1,75] p=0,0861	13,40% [-1,70%; 28,50%] p=0,0816	1,27 [0,83; 1,94] p=0,2755
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6314								
männlich	38/70 (54,3%)	12,39 [5,19; 17,74]	32/69 (46,4%)	10,81 [6,50; NA]	1,37 [0,70; 2,67] p=0,3528	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3534	7,90% [-8,70%; 24,50%] p=0,3496	1,06 [0,67; 1,71] p=0,7934
weiblich	31/63 (49,2%)	14,26 [7,82; NA]	23/63 (36,5%)	NA [10,55; NA]	1,69 [0,83; 3,43] p=0,1514	1,35 [0,89; 2,03] p=0,1547	12,70% [-4,40%; 29,80%] p=0,1464	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3566

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7240								
weiß	59/117 (50,4%)	13,60 [7,82; 18,59]	49/117 (41,9%)	18,43 [8,97; NA]	1,41 [0,84; 2,37] p=0,1907	1,20 [0,91; 1,59] p=0,1920	8,50% [-4,20%; 21,30%] p=0,1881	1,14 [0,78; 1,66] p=0,5115
nicht-weiß	10/16 (62,5%)	14,26 [0,72; 14,29]	6/15 (40,0%)	14,88 [2,89; 15,74]	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,56 [0,76; 3,23] p=0,2288	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987	1,35 [0,48; 3,77] p=0,5709
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5165								
normal	63/119 (52,9%)	14,26 [7,98; 17,71]	44/109 (40,4%)	14,88 [9,17; NA]	1,66 [0,98; 2,81] p=0,0579	1,31 [0,99; 1,74] p=0,0614	12,60% [-0,30%; 25,40%] p=0,0552	1,24 [0,85; 1,83] p=0,2669
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	9,89 [1,64; NA]	11/23 (47,8%)	15,74 [0,76; NA]	0,82 [0,21; 3,12] p=0,7717	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7715	-5,00% [-38,00%; 28,00%] p=0,7679	0,86 [0,31; 2,39] p=0,7775
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0348								
=<60 ml/min	24/36 (66,7%)	4,07 [1,25; 8,77]	17/44 (38,6%)	NA [5,29; NA]	3,18 [1,26; 7,98] p=0,0132	1,73 [1,11; 2,67] p=0,0147	28,00% [7,00%; 49,10%] p=0,0091	2,02 [1,08; 3,78] p=0,0270
>60 ml/min	45/97 (46,4%)	15,57 [11,76; NA]	38/88 (43,2%)	14,88 [7,98; NA]	1,14 [0,64; 2,04] p=0,6620	1,07 [0,78; 1,48] p=0,6618	3,20% [-11,10%; 17,50%] p=0,6608	0,92 [0,59; 1,42] p=0,6963

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4286								
<65 kg	23/40 (57,5%)	7,98 [3,58; 14,26]	11/28 (39,3%)	NA [3,09; NA]	2,09 [0,78; 5,59] p=0,1422	1,46 [0,86; 2,49] p=0,1605	18,20% [-5,50%; 41,90%] p=0,1321	1,69 [0,82; 3,48] p=0,1545
65 bis <85 kg	31/60 (51,7%)	14,29 [4,80; NA]	32/75 (42,7%)	14,29 [7,98; NA]	1,44 [0,73; 2,84] p=0,2994	1,21 [0,85; 1,73] p=0,2957	9,00% [-7,90%; 25,90%] p=0,2962	1,08 [0,66; 1,78] p=0,7576
>=85 kg	15/33 (45,5%)	16,13 [7,23; NA]	12/29 (41,4%)	15,74 [2,89; NA]	1,18 [0,43; 3,23] p=0,7487	1,10 [0,62; 1,95] p=0,7476	4,10% [-20,60%; 28,80%] p=0,7464	0,86 [0,40; 1,85] p=0,6967
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,79; 6,76] p=0,1174	2,22 [0,79; 6,25] p=0,1306	4,60% [-1,20%; 10,40%] p=0,1176	1,81 [0,62; 5,27] p=0,2738
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9907								
<65 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-0,60%; 11,70%] p=0,0747	NA [NA; NA] NA
>=65 Jahre	8/79 (10,1%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,58; 5,90] p=0,2957	1,76 [0,60; 5,16] p=0,3017	4,40% [-3,90%; 12,60%] p=0,2985	1,33 [0,43; 4,08] p=0,6221

Studie APOLLO	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9927								
weiß	10/117 (8,5%)	NA [NA; NA]	5/117 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,69; 6,33] p=0,1830	2,00 [0,70; 5,67] p=0,1925	4,30% [-2,00%; 10,50%] p=0,1804	1,59 [0,54; 4,66] p=0,4003
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [-5,60%; 18,10%] p=0,3017	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9924								
normal	11/119 (9,2%)	NA [NA; NA]	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,67 [0,82; 8,66] p=0,0906	2,52 [0,83; 7,68] p=0,1042	5,60% [-0,70%; 11,90%] p=0,0823	1,86 [0,59; 5,89] p=0,2885
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-12,70%; 4,00%] p=0,3065	NA [NA; NA] p=0,9976
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,78] p=0,4206	0,51 [0,09; 2,73] p=0,4283	-1,50% [-5,10%; 2,10%] p=0,4173	0,34 [0,06; 2,02] p=0,2378

Verträglichkeit - Signifikante SOC und PT – Jegliche UE

Anhang 4-J Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE, PT Neutropenie								
Jegliche UE, PT Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	93/133 (69,9%)	0,79 [0,72; 1,64]	78/132 (59,1%)	2,00 [0,72; 5,88]	1,59 [0,95; 2,65] p=0,0787	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0793	10,30% [-1,00%; 21,70%] p=0,0751	1,41 [1,02; 1,96] p=0,0379
Jegliche UE, PT Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7080								
<65 Jahre	35/54 (64,8%)	0,74 [0,72; 2,79]	23/45 (51,1%)	3,88 [0,72; NA]	1,76 [0,79; 3,96] p=0,1703	1,27 [0,90; 1,79] p=0,1795	13,70% [-5,70%; 33,10%] p=0,1657	1,50 [0,86; 2,60] p=0,1526
>=65 Jahre	58/79 (73,4%)	0,89 [0,72; 1,64]	55/87 (63,2%)	1,64 [0,72; 5,55]	1,61 [0,83; 3,12] p=0,1605	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1589	10,20% [-3,90%; 24,30%] p=0,1550	1,36 [0,92; 2,02] p=0,1262
Jegliche UE, PT Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4140								
männlich	50/70 (71,4%)	0,76 [0,72; 1,41]	39/69 (56,5%)	2,43 [0,72; NA]	1,92 [0,95; 3,89] p=0,0681	1,26 [0,98; 1,63] p=0,0715	14,90% [-0,90%; 30,70%] p=0,0640	1,57 [1,01; 2,44] p=0,0458
weiblich	43/63 (68,3%)	1,41 [0,72; 2,53]	39/63 (61,9%)	1,91 [0,72; 10,15]	1,32 [0,64; 2,76] p=0,4566	1,10 [0,85; 1,43] p=0,4559	6,30% [-10,30%; 23,00%] p=0,4537	1,21 [0,76; 1,93] p=0,4225

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1872								
weiß	80/117 (68,4%)	0,89 [0,72; 1,64]	72/117 (61,5%)	1,97 [0,72; 5,55]	1,35 [0,79; 2,32] p=0,2740	1,11 [0,92; 1,34] p=0,2745	6,80% [-5,40%; 19,00%] p=0,2718	1,29 [0,92; 1,81] p=0,1411
nicht-weiß	13/16 (81,3%)	0,72 [0,66; 2,53]	6/15 (40,0%)	NA [0,49; NA]	6,50 [1,28; 33,03] p=0,0204	2,03 [1,05; 3,94] p=0,0362	41,30% [9,90%; 72,60%] p=0,0098	2,46 [0,90; 6,71] p=0,0798
Jegliche UE, PT Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9618								
normal	84/119 (70,6%)	0,89 [0,72; 1,64]	65/109 (59,6%)	2,37 [0,72; 7,82]	1,63 [0,94; 2,81] p=0,0832	1,18 [0,98; 1,44] p=0,0870	11,00% [-1,40%; 23,30%] p=0,0814	1,40 [1,00; 1,98] p=0,0529
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	0,72 [0,49; NA]	13/23 (56,5%)	0,72 [0,72; NA]	1,39 [0,35; 5,45] p=0,6454	1,14 [0,67; 1,93] p=0,6341	7,80% [-24,50%; 40,00%] p=0,6371	1,34 [0,54; 3,33] p=0,5341
Jegliche UE, PT Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3764								
<=60 ml/min	27/36 (75,0%)	1,41 [0,53; 1,71]	24/44 (54,5%)	3,32 [0,72; NA]	2,50 [0,96; 6,53] p=0,0599	1,38 [0,99; 1,91] p=0,0579	20,50% [0,00%; 40,90%] p=0,0495	1,74 [0,97; 3,09] p=0,0615
>60 ml/min	66/97 (68,0%)	0,72 [0,72; 1,64]	54/88 (61,4%)	1,91 [0,72; 5,88]	1,34 [0,73; 2,46] p=0,3434	1,11 [0,90; 1,37] p=0,3456	6,70% [-7,10%; 20,40%] p=0,3419	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2218

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Neutropenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6500								
<65 kg	28/40 (70,0%)	0,72 [0,66; 2,53]	19/28 (67,9%)	1,91 [0,72; 3,71]	1,10 [0,39; 3,13] p=0,8518	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8516	2,10% [-20,20%; 24,50%] p=0,8511	1,21 [0,65; 2,24] p=0,5551
65 bis <85 kg	44/60 (73,3%)	1,18 [0,72; 1,64]	40/75 (53,3%)	5,88 [0,72; NA]	2,41 [1,16; 4,99] p=0,0177	1,38 [1,06; 1,78] p=0,0168	20,00% [4,10%; 35,90%] p=0,0137	1,58 [1,00; 2,50] p=0,0484
>=85 kg	21/33 (63,6%)	0,72 [0,69; NA]	19/29 (65,5%)	1,64 [0,72; 5,55]	0,92 [0,32; 2,62] p=0,8782	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8771	-1,90% [-25,70%; 22,00%] p=0,8771	1,10 [0,57; 2,13] p=0,7715
Jegliche UE, PT Leukopenie								
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/133 (24,1%)	NA [NA; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,07; 3,81] p=0,0287	1,78 [1,05; 3,03] p=0,0320	10,60% [1,20%; 20,10%] p=0,0266	1,86 [1,04; 3,34] p=0,0371
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2634								
<65 Jahre	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,36; 3,54] p=0,8340	1,11 [0,42; 2,97] p=0,8334	1,50% [-12,20%; 15,20%] p=0,8325	1,11 [0,38; 3,24] p=0,8459
>=65 Jahre	24/79 (30,4%)	NA [NA; NA]	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,26; 5,92] p=0,0098	2,20 [1,18; 4,10] p=0,0129	16,60% [4,10%; 29,10%] p=0,0091	2,34 [1,16; 4,72] p=0,0173

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8205								
männlich	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,68; 4,97] p=0,2315	1,69 [0,71; 4,04] p=0,2377	7,00% [-4,30%; 18,30%] p=0,2267	1,68 [0,66; 4,28] p=0,2806
weiblich	20/63 (31,7%)	NA [NA; NA]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,95; 5,09] p=0,0637	1,82 [0,95; 3,47] p=0,0704	14,30% [-0,50%; 29,10%] p=0,0591	1,95 [0,93; 4,11] p=0,0771
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6766								
weiß	29/117 (24,8%)	NA [NA; NA]	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,00; 3,77] p=0,0489	1,71 [0,99; 2,93] p=0,0530	10,30% [0,20%; 20,40%] p=0,0465	1,76 [0,96; 3,23] p=0,0655
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,23 [0,30; 35,11] p=0,3238	2,81 [0,33; 24,16] p=0,3460	12,10% [-10,80%; 35,00%] p=0,3014	2,72 [0,28; 26,31] p=0,3884
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5959								
normal	26/119 (21,8%)	NA [NA; NA]	14/109 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,93; 3,86] p=0,0748	1,70 [0,94; 3,09] p=0,0804	9,00% [-0,70%; 18,70%] p=0,0695	1,76 [0,91; 3,39] p=0,0912
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	NA [0,72; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	3,56 [0,79; 16,14] p=0,0952	2,46 [0,84; 7,23] p=0,1006	25,50% [-4,70%; 55,70%] p=0,0984	2,58 [0,72; 9,20] p=0,1430

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8499								
<=60 ml/min	24/97 (24,7%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,97; 4,47] p=0,0574	1,81 [0,97; 3,41] p=0,0638	11,10% [-0,10%; 22,30%] p=0,0517	1,89 [0,94; 3,81] p=0,0735
>60 ml/min	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,56; 5,80] p=0,3177	1,63 [0,62; 4,27] p=0,3200	8,60% [-8,40%; 25,50%] p=0,3208	1,62 [0,56; 4,71] p=0,3743
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0660								
<65 kg	14/40 (35,0%)	NA [4,17; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	4,49 [1,15; 17,53] p=0,0239	3,27 [1,03; 10,31] p=0,0436	24,30% [5,60%; 43,00%] p=0,0109	3,73 [1,06; 13,04] p=0,0395
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/75 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,89; 6,62] p=0,0777	2,14 [0,90; 5,11] p=0,0853	10,70% [-1,40%; 22,70%] p=0,0834	2,23 [0,87; 5,71] p=0,0939
>=85 kg	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	8/29 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,17; 1,94] p=0,3807	0,66 [0,26; 1,68] p=0,3814	-9,40% [-30,30%; 11,50%] p=0,3783	0,60 [0,21; 1,75] p=0,3489
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie								
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,25; 15,14] p=0,0099	4,21 [1,24; 14,28] p=0,0209	7,60% [1,80%; 13,40%] p=0,0105	4,15 [1,18; 14,58] p=0,0266

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7708								
<65 Jahre	4/54 (7,4%)	NA [19,35; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,52 [0,38; 32,69] p=0,2431	3,33 [0,39; 28,77] p=0,2736	5,20% [-3,00%; 13,40%] p=0,2155	2,88 [0,32; 25,84] p=0,3436
>=65 Jahre	9/79 (11,4%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,46 [1,14; 26,12] p=0,0190	4,96 [1,10; 22,25] p=0,0367	9,10% [1,40%; 16,80%] p=0,0203	4,86 [1,05; 22,49] p=0,0434
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9264								
männlich	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	4,32 [0,88; 21,14] p=0,0525	3,94 [0,87; 17,91] p=0,0756	8,50% [0,10%; 17,00%] p=0,0476	3,88 [0,82; 18,29] p=0,0863
weiblich	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,34 [0,61; 47,13] p=0,0956	5,00 [0,60; 41,59] p=0,1365	6,30% [-1,00%; 13,70%] p=0,0906	4,05 [0,47; 35,03] p=0,2036
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9918								
weiß	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	3,94 [1,07; 14,52] p=0,0278	3,67 [1,05; 12,81] p=0,0417	6,80% [0,80%; 12,90%] p=0,0259	3,45 [0,96; 12,38] p=0,0573
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-3,70%; 28,70%] p=0,1306	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9900								
normal	11/119 (9,2%)	NA [NA; NA]	3/109 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,60 [0,98; 13,26] p=0,0418	3,36 [0,96; 11,72] p=0,0575	6,50% [0,40%; 12,50%] p=0,0352	3,08 [0,86; 11,06] p=0,0845
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-4,00%; 32,60%] p=0,1266	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8912								
<=60 ml/min	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,91 [0,39; 39,31] p=0,2188	3,67 [0,40; 33,76] p=0,2513	6,10% [-4,00%; 16,10%] p=0,2370	3,43 [0,36; 33,02] p=0,2857
>60 ml/min	10/97 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,94 [1,05; 23,22] p=0,0271	4,54 [1,02; 20,14] p=0,0468	8,00% [1,20%; 14,80%] p=0,0206	4,23 [0,93; 19,33] p=0,0630
Jegliche UE, PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4933								
<65 kg	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,04; 11,56] p=0,7984	0,70 [0,05; 10,73] p=0,7979	-1,10% [-9,50%; 7,30%] p=0,8027	0,69 [0,04; 11,16] p=0,7958
65 bis <85 kg	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	5,62 [1,15; 27,53] p=0,0191	5,00 [1,10; 22,68] p=0,0369	10,70% [1,30%; 20,00%] p=0,0252	4,60 [0,97; 21,69] p=0,0539
>=85 kg	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,10% [1,00%; 23,30%] p=0,0329	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen								
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	77/132 (58,3%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,83 [1,09; 3,07] p=0,0211	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0219	13,60% [2,20%; 25,00%] p=0,0191	1,45 [1,07; 1,97] p=0,0171
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4786								
<65 Jahre	39/54 (72,2%)	2,33 [1,64; 4,73]	29/45 (64,4%)	4,80 [2,76; 8,31]	1,43 [0,61; 3,37] p=0,4084	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4131	7,80% [-10,60%; 26,20%] p=0,4072	1,20 [0,74; 1,95] p=0,4640
>=65 Jahre	57/79 (72,2%)	3,45 [1,48; 5,09]	48/87 (55,2%)	7,16 [3,22; 13,63]	2,10 [1,10; 4,03] p=0,0239	1,31 [1,03; 1,65] p=0,0245	17,00% [2,60%; 31,40%] p=0,0207	1,50 [1,02; 2,21] p=0,0406
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7916								
männlich	53/70 (75,7%)	2,10 [1,12; 4,86]	44/69 (63,8%)	3,61 [2,69; 8,35]	1,77 [0,85; 3,69] p=0,1265	1,19 [0,95; 1,48] p=0,1293	11,90% [-3,20%; 27,10%] p=0,1222	1,34 [0,90; 2,00] p=0,1558
weiblich	43/63 (68,3%)	3,45 [1,84; 7,20]	33/63 (52,4%)	6,04 [3,58; 18,43]	1,96 [0,95; 4,04] p=0,0697	1,30 [0,98; 1,74] p=0,0731	15,90% [-1,00%; 32,70%] p=0,0650	1,47 [0,93; 2,31] p=0,1009
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5923								
weiß	84/117 (71,8%)	3,19 [1,81; 4,73]	70/117 (59,8%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,71 [0,99; 2,95] p=0,0542	1,20 [0,99; 1,45] p=0,0559	12,00% [-0,10%; 24,00%] p=0,0518	1,35 [0,98; 1,85] p=0,0665

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	1,68 [0,49; 4,86]	7/15 (46,7%)	4,80 [1,25; NA]	3,43 [0,75; 15,67] p=0,1113	1,61 [0,87; 2,96] p=0,1277	28,30% [-4,60%; 61,30%] p=0,0922	1,97 [0,76; 5,07] p=0,1608
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7682								
normal	85/119 (71,4%)	2,79 [1,64; 4,73]	61/109 (56,0%)	5,19 [3,22; 9,00]	1,97 [1,14; 3,41] p=0,0153	1,28 [1,04; 1,56] p=0,0177	15,50% [3,10%; 27,80%] p=0,0142	1,45 [1,04; 2,01] p=0,0286
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	3,30 [0,49; 4,86]	16/23 (69,6%)	4,34 [1,45; 10,68]	1,60 [0,34; 7,60] p=0,5551	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5350	9,00% [-19,60%; 37,60%] p=0,5365	1,60 [0,70; 3,63] p=0,2618
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0790								
<=60 ml/min	27/36 (75,0%)	2,20 [1,25; 4,86]	20/44 (45,5%)	9,00 [3,02; NA]	3,60 [1,38; 9,40] p=0,0080	1,65 [1,13; 2,40] p=0,0088	29,50% [9,10%; 50,00%] p=0,0045	2,20 [1,22; 3,97] p=0,0086
>60 ml/min	69/97 (71,1%)	3,15 [1,64; 4,86]	57/88 (64,8%)	4,34 [2,79; 8,21]	1,34 [0,72; 2,49] p=0,3552	1,10 [0,90; 1,34] p=0,3574	6,40% [-7,10%; 19,80%] p=0,3540	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3778
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1590								
<65 kg	28/40 (70,0%)	2,33 [1,48; 7,20]	14/28 (50,0%)	8,61 [3,02; NA]	2,33 [0,86; 6,36] p=0,0973	1,40 [0,92; 2,14] p=0,1184	20,00% [-3,30%; 43,30%] p=0,0930	1,80 [0,94; 3,44] p=0,0760
65 bis <85 kg	46/60 (76,7%)	2,07 [0,76; 4,11]	44/75 (58,7%)	6,47 [3,22; 10,68]	2,31 [1,09; 4,92] p=0,0281	1,31 [1,03; 1,65] p=0,0261	18,00% [2,50%; 33,50%] p=0,0224	1,60 [1,06; 2,43] p=0,0265

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=85 kg	22/33 (66,7%)	4,93 [1,71; 8,25]	19/29 (65,5%)	2,76 [1,54; 13,63]	1,05 [0,37; 3,02] p=0,9246	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9241	1,10% [-22,50%; 24,80%] p=0,9240	0,78 [0,42; 1,47] p=0,4460
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE, PT Leukopenie								
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/133 (24,1%)	NA [NA; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,07; 3,81] p=0,0287	1,78 [1,05; 3,03] p=0,0320	10,60% [1,20%; 20,10%] p=0,0266	1,84 [1,03; 3,29] p=0,0389
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2634								
<65 Jahre	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,36; 3,54] p=0,8340	1,11 [0,42; 2,97] p=0,8334	1,50% [-12,20%; 15,20%] p=0,8325	1,11 [0,39; 3,20] p=0,8473
>=65 Jahre	24/79 (30,4%)	NA [NA; NA]	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,26; 5,92] p=0,0098	2,20 [1,18; 4,10] p=0,0129	16,60% [4,10%; 29,10%] p=0,0091	2,30 [1,15; 4,59] p=0,0188
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8205								
männlich	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,68; 4,97] p=0,2315	1,69 [0,71; 4,04] p=0,2377	7,00% [-4,30%; 18,30%] p=0,2267	1,67 [0,66; 4,23] p=0,2836
weiblich	20/63 (31,7%)	NA [NA; NA]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,95; 5,09] p=0,0637	1,82 [0,95; 3,47] p=0,0704	14,30% [-0,50%; 29,10%] p=0,0591	1,93 [0,92; 4,03] p=0,0801

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6766								
weiß	29/117 (24,8%)	NA [NA; NA]	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,00; 3,77] p=0,0489	1,71 [0,99; 2,93] p=0,0530	10,30% [0,20%; 20,40%] p=0,0465	1,75 [0,96; 3,18] p=0,0683
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,23 [0,30; 35,11] p=0,3238	2,81 [0,33; 24,16] p=0,3460	12,10% [-10,80%; 35,00%] p=0,3014	2,72 [0,28; 26,31] p=0,3884
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5959								
normal	26/119 (21,8%)	NA [NA; NA]	14/109 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,93; 3,86] p=0,0748	1,70 [0,94; 3,09] p=0,0804	9,00% [-0,70%; 18,70%] p=0,0695	1,74 [0,91; 3,34] p=0,0941
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	6/14 (42,9%)	NA [0,72; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	3,56 [0,79; 16,14] p=0,0952	2,46 [0,84; 7,23] p=0,1006	25,50% [-4,70%; 55,70%] p=0,0984	2,57 [0,72; 9,11] p=0,1443
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8499								
<=60 ml/min	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,56; 5,80] p=0,3177	1,63 [0,62; 4,27] p=0,3200	8,60% [-8,40%; 25,50%] p=0,3208	1,61 [0,56; 4,65] p=0,3770
>60 ml/min	24/97 (24,7%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,97; 4,47] p=0,0574	1,81 [0,97; 3,41] p=0,0638	11,10% [-0,10%; 22,30%] p=0,0517	1,87 [0,94; 3,74] p=0,0762

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Leukopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0660								
<65 kg	14/40 (35,0%)	NA [4,17; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	4,49 [1,15; 17,53] p=0,0239	3,27 [1,03; 10,31] p=0,0436	24,30% [5,60%; 43,00%] p=0,0109	3,68 [1,06; 12,80] p=0,0409
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/75 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,89; 6,62] p=0,0777	2,14 [0,90; 5,11] p=0,0853	10,70% [-1,40%; 22,70%] p=0,0834	2,20 [0,87; 5,60] p=0,0967
>=85 kg	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	8/29 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,17; 1,94] p=0,3807	0,66 [0,26; 1,68] p=0,3814	-9,40% [-30,30%; 11,50%] p=0,3783	0,61 [0,21; 1,75] p=0,3534
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen								
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	80/132 (60,6%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,67 [0,99; 2,80] p=0,0525	1,19 [1,00; 1,41] p=0,0533	11,30% [0,00%; 22,60%] p=0,0498	1,38 [1,02; 1,87] p=0,0355
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4589								
<65 Jahre	39/54 (72,2%)	2,33 [1,64; 4,73]	30/45 (66,7%)	4,80 [2,76; 8,31]	1,30 [0,55; 3,07] p=0,5513	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5533	5,60% [-12,70%; 23,80%] p=0,5504	1,13 [0,70; 1,81] p=0,6277
>=65 Jahre	57/79 (72,2%)	3,45 [1,48; 5,09]	50/87 (57,5%)	7,16 [3,22; 13,63]	1,92 [1,00; 3,67] p=0,0491	1,25 [1,00; 1,57] p=0,0493	14,70% [0,30%; 29,00%] p=0,0448	1,41 [0,96; 2,07] p=0,0766

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8521								
männlich	53/70 (75,7%)	2,10 [1,12; 4,86]	45/69 (65,2%)	3,61 [2,69; 8,35]	1,66 [0,80; 3,48] p=0,1764	1,16 [0,93; 1,44] p=0,1786	10,50% [-4,60%; 25,60%] p=0,1723	1,29 [0,87; 1,93] p=0,2057
weiblich	43/63 (68,3%)	3,45 [1,84; 7,20]	35/63 (55,6%)	6,04 [3,58; 15,41]	1,72 [0,83; 3,56] p=0,1438	1,23 [0,93; 1,62] p=0,1463	12,70% [-4,10%; 29,50%] p=0,1388	1,36 [0,87; 2,12] p=0,1823
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5535								
weiß	84/117 (71,8%)	3,19 [1,81; 4,73]	73/117 (62,4%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,53 [0,89; 2,66] p=0,1267	1,15 [0,96; 1,38] p=0,1281	9,40% [-2,60%; 21,40%] p=0,1240	1,27 [0,93; 1,74] p=0,1341
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	1,68 [0,49; 4,86]	7/15 (46,7%)	4,80 [1,25; NA]	3,43 [0,75; 15,67] p=0,1113	1,61 [0,87; 2,96] p=0,1277	28,30% [-4,60%; 61,30%] p=0,0922	1,93 [0,76; 4,92] p=0,1665
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8902								
normal	85/119 (71,4%)	2,79 [1,64; 4,73]	64/109 (58,7%)	5,19 [3,22; 9,00]	1,76 [1,01; 3,05] p=0,0444	1,22 [1,00; 1,48] p=0,0479	12,70% [0,40%; 25,00%] p=0,0428	1,36 [0,98; 1,88] p=0,0667
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	3,30 [0,49; 4,86]	16/23 (69,6%)	4,34 [1,45; 10,68]	1,60 [0,34; 7,60] p=0,5551	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5350	9,00% [-19,60%; 37,60%] p=0,5365	1,59 [0,70; 3,60] p=0,2645

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0669								
<=60 ml/min	27/36 (75,0%)	2,20 [1,25; 4,86]	21/44 (47,7%)	9,00 [3,02; 15,41]	3,29 [1,26; 8,57] p=0,0138	1,57 [1,09; 2,26] p=0,0145	27,30% [6,80%; 47,70%] p=0,0089	2,13 [1,19; 3,81] p=0,0108
>60 ml/min	69/97 (71,1%)	3,15 [1,64; 4,86]	59/88 (67,0%)	4,34 [2,79; 8,21]	1,21 [0,65; 2,26] p=0,5486	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5492	4,10% [-9,20%; 17,40%] p=0,5478	1,10 [0,78; 1,57] p=0,5770
Jegliche UE, PT Infektionen und Infestationen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1216								
<65 kg	28/40 (70,0%)	2,33 [1,48; 7,20]	16/28 (57,1%)	8,61 [3,02; 18,20]	1,75 [0,64; 4,80] p=0,2784	1,23 [0,84; 1,79] p=0,2946	12,90% [-10,30%; 36,00%] p=0,2771	1,59 [0,86; 2,96] p=0,1389
65 bis <85 kg	46/60 (76,7%)	2,07 [0,76; 4,11]	44/75 (58,7%)	6,47 [3,22; 10,68]	2,31 [1,09; 4,92] p=0,0281	1,31 [1,03; 1,65] p=0,0261	18,00% [2,50%; 33,50%] p=0,0224	1,58 [1,04; 2,40] p=0,0304
>=85 kg	22/33 (66,7%)	4,93 [1,71; 8,25]	20/29 (69,0%)	2,76 [1,54; 10,88]	0,90 [0,31; 2,62] p=0,8480	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8465	-2,30% [-25,60%; 21,00%] p=0,8466	0,72 [0,39; 1,34] p=0,2989

Verträglichkeit - Signifikante SOC und PT – Schwere UE (CTCAE >=3)

Anhang 4-J Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE (>=3)*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	89/133 (66,9%)	1,18 [0,72; 1,68]	74/132 (56,1%)	3,71 [1,58; 13,44]	1,56 [0,94; 2,58] p=0,0834	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0834	10,40% [-1,20%; 22,00%] p=0,0794	1,40 [1,01; 1,95] p=0,0453
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9738								
<65 Jahre	33/54 (61,1%)	0,74 [0,72; NA]	23/45 (51,1%)	5,68 [0,72; NA]	1,50 [0,68; 3,35] p=0,3200	1,20 [0,84; 1,71] p=0,3256	10,00% [-9,60%; 29,60%] p=0,3162	1,40 [0,80; 2,45] p=0,2412
>=65 Jahre	56/79 (70,9%)	1,18 [0,72; 1,64]	51/87 (58,6%)	1,91 [0,72; 13,44]	1,72 [0,90; 3,28] p=0,1002	1,21 [0,96; 1,52] p=0,0996	12,30% [-2,10%; 26,70%] p=0,0951	1,41 [0,94; 2,12] p=0,0922
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5619								
männlich	48/70 (68,6%)	0,84 [0,72; 1,64]	38/69 (55,1%)	5,68 [0,72; NA]	1,78 [0,89; 3,56] p=0,1026	1,25 [0,95; 1,62] p=0,1058	13,50% [-2,50%; 29,50%] p=0,0982	1,52 [0,97; 2,38] p=0,0688
weiblich	41/63 (65,1%)	1,64 [0,72; 4,34]	36/63 (57,1%)	1,97 [0,72; NA]	1,40 [0,68; 2,87] p=0,3628	1,14 [0,86; 1,51] p=0,3628	7,90% [-9,00%; 24,90%] p=0,3593	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3282

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0891								
weiß	76/117 (65,0%)	1,18 [0,72; 1,71]	69/117 (59,0%)	2,43 [0,79; 7,82]	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3469	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3470	6,00% [-6,40%; 18,40%] p=0,3450	1,26 [0,89; 1,79] p=0,1847
nicht-weiß	13/16 (81,3%)	0,72 [0,66; 2,53]	5/15 (33,3%)	NA [0,49; NA]	8,67 [1,66; 45,21] p=0,0079	2,44 [1,15; 5,18] p=0,0205	47,90% [17,30%; 78,50%] p=0,0021	3,02 [1,04; 8,74] p=0,0415
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9879								
normal	80/119 (67,2%)	1,41 [0,72; 1,68]	61/109 (56,0%)	3,71 [1,64; 17,48]	1,61 [0,94; 2,77] p=0,0810	1,20 [0,97; 1,48] p=0,0847	11,30% [-1,30%; 23,80%] p=0,0790	1,43 [1,01; 2,03] p=0,0465
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	0,72 [0,49; NA]	13/23 (56,5%)	0,72 [0,72; NA]	1,39 [0,35; 5,45] p=0,6454	1,14 [0,67; 1,93] p=0,6341	7,80% [-24,50%; 40,00%] p=0,6371	1,37 [0,54; 3,45] p=0,5068
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3944								
<=60 ml/min	26/36 (72,2%)	1,41 [0,53; 2,53]	23/44 (52,3%)	3,45 [0,72; NA]	2,37 [0,93; 6,07] p=0,0702	1,38 [0,98; 1,96] p=0,0682	19,90% [-0,80%; 40,70%] p=0,0599	1,74 [0,96; 3,15] p=0,0661
>60 ml/min	63/97 (64,9%)	0,79 [0,72; 1,68]	51/88 (58,0%)	3,71 [0,76; 17,48]	1,34 [0,74; 2,44] p=0,3299	1,12 [0,89; 1,41] p=0,3322	7,00% [-7,00%; 21,00%] p=0,3282	1,28 [0,86; 1,89] p=0,2172

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Neutropenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7564								
<65 kg	27/40 (67,5%)	0,72 [0,66; 4,34]	18/28 (64,3%)	1,91 [0,72; 4,70]	1,15 [0,42; 3,19] p=0,7843	1,05 [0,74; 1,49] p=0,7846	3,20% [-19,70%; 26,10%] p=0,7835	1,19 [0,63; 2,24] p=0,6014
65 bis <85 kg	42/60 (70,0%)	1,41 [0,72; 1,68]	39/75 (52,0%)	7,82 [0,72; NA]	2,15 [1,05; 4,40] p=0,0346	1,35 [1,02; 1,77] p=0,0331	18,00% [1,80%; 34,20%] p=0,0294	1,56 [0,98; 2,46] p=0,0596
>=85 kg	20/33 (60,6%)	0,72 [0,69; NA]	17/29 (58,6%)	2,30 [0,72; NA]	1,09 [0,39; 3,00] p=0,8747	1,03 [0,69; 1,56] p=0,8739	2,00% [-22,50%; 26,50%] p=0,8737	1,20 [0,60; 2,39] p=0,5999
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,31; 8,05] p=0,0085	2,84 [1,25; 6,46] p=0,0127	9,80% [2,60%; 16,90%] p=0,0073	2,99 [1,26; 7,09] p=0,0129
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2586								
<65 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,20; 7,92] p=0,8025	1,25 [0,22; 7,16] p=0,8021	1,10% [-7,50%; 9,70%] p=0,7996	1,22 [0,20; 7,30] p=0,8285
>=65 Jahre	17/79 (21,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	4,50 [1,57; 12,85] p=0,0028	3,74 [1,45; 9,68] p=0,0064	15,80% [5,50%; 26,10%] p=0,0027	3,98 [1,46; 10,82] p=0,0068

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9957								
männlich	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,61; 16,14] p=0,1525	2,96 [0,62; 14,15] p=0,1746	5,70% [-2,00%; 13,30%] p=0,1466	2,92 [0,59; 14,49] p=0,1902
weiblich	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	3,31 [1,11; 9,85] p=0,0256	2,80 [1,07; 7,31] p=0,0355	14,30% [2,00%; 26,50%] p=0,0222	2,96 [1,06; 8,26] p=0,0378
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9576								
weiß	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	6/117 (5,1%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,19; 8,29] p=0,0159	2,83 [1,16; 6,93] p=0,0225	9,40% [1,90%; 16,90%] p=0,0144	2,93 [1,15; 7,46] p=0,0238
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,23 [0,30; 35,11] p=0,3238	2,81 [0,33; 24,16] p=0,3460	12,10% [-10,80%; 35,00%] p=0,3014	2,72 [0,28; 26,31] p=0,3884
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8649								
normal	16/119 (13,4%)	NA [NA; NA]	5/109 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,14; 9,15] p=0,0211	2,93 [1,11; 7,73] p=0,0298	8,90% [1,60%; 16,10%] p=0,0171	3,01 [1,10; 8,22] p=0,0321
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [4,17; NA]	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4,20 [0,66; 26,90] p=0,1166	3,29 [0,69; 15,67] p=0,1355	19,90% [-6,40%; 46,20%] p=0,1388	3,62 [0,66; 19,80] p=0,1381

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8519								
<=60 ml/min	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,45; 15,24] p=0,2704	2,44 [0,47; 12,59] p=0,2852	6,60% [-5,40%; 18,50%] p=0,2823	2,48 [0,45; 13,60] p=0,2950
>60 ml/min	16/97 (16,5%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,15; 9,37] p=0,0209	2,90 [1,11; 7,60] p=0,0299	10,80% [2,00%; 19,60%] p=0,0164	3,00 [1,10; 8,21] p=0,0324
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0458								
<65 kg	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	7,84 [0,93; 65,92] p=0,0313	6,30 [0,84; 46,96] p=0,0725	18,90% [4,30%; 33,60%] p=0,0113	7,17 [0,91; 56,88] p=0,0622
65 bis <85 kg	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	9,77 [1,17; 81,81] p=0,0118	8,75 [1,11; 69,18] p=0,0398	10,30% [1,80%; 18,90%] p=0,0175	9,00 [1,10; 73,38] p=0,0402
>=85 kg	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [9,49; NA]	0,66 [0,16; 2,74] p=0,5711	0,70 [0,21; 2,37] p=0,5702	-5,10% [-22,80%; 12,60%] p=0,5706	0,61 [0,16; 2,30] p=0,4681
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,26 [1,79; 21,90] p=0,0013	5,65 [1,69; 18,91] p=0,0050	10,60% [4,30%; 16,80%] p=0,0009	5,86 [1,71; 20,07] p=0,0049

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3223								
<65 Jahre	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,20 [0,63; 16,26] p=0,1441	2,92 [0,64; 13,35] p=0,1677	8,50% [-2,30%; 19,30%] p=0,1219	3,10 [0,64; 14,98] p=0,1601
>=65 Jahre	10/79 (12,7%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	12,46 [1,56; 99,75] p=0,0030	11,01 [1,44; 84,10] p=0,0207	11,50% [3,80%; 19,20%] p=0,0033	11,36 [1,45; 88,86] p=0,0206
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4014								
männlich	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,72 [0,74; 18,60] p=0,0901	3,45 [0,74; 16,03] p=0,1140	7,10% [-1,00%; 15,20%] p=0,0844	3,54 [0,73; 17,16] p=0,1157
weiblich	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	11,70 [1,45; 94,40] p=0,0047	10,00 [1,32; 75,82] p=0,0259	14,30% [4,70%; 23,80%] p=0,0033	10,77 [1,37; 84,43] p=0,0237
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9909								
weiß	14/117 (12,0%)	NA [NA; NA]	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	5,17 [1,44; 18,49] p=0,0057	4,67 [1,38; 15,81] p=0,0134	9,40% [2,90%; 15,90%] p=0,0048	4,86 [1,39; 16,93] p=0,0131
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,80% [-0,40%; 37,90%] p=0,0547	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8231								
normal	14/119 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/109 (1,8%)	NA [NA; NA]	7,13 [1,58; 32,16] p=0,0034	6,41 [1,49; 27,57] p=0,0125	9,90% [3,60%; 16,20%] p=0,0021	6,77 [1,54; 29,87] p=0,0115
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [3,25; NA]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	6,00 [0,56; 64,58] p=0,1095	4,93 [0,57; 42,88] p=0,1484	17,10% [-6,00%; 40,10%] p=0,1464	4,91 [0,51; 47,17] p=0,1684
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9898								
<=60 ml/min	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [4,50%; 28,80%] p=0,0073	NA [NA; NA] NA
>60 ml/min	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/88 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,62 [0,98; 13,45] p=0,0422	3,33 [0,96; 11,54] p=0,0582	7,90% [0,60%; 15,30%] p=0,0347	3,47 [0,96; 12,49] p=0,0570
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,25; 15,14] p=0,0099	4,21 [1,24; 14,28] p=0,0209	7,60% [1,80%; 13,40%] p=0,0105	4,15 [1,18; 14,58] p=0,0266
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7708								
<65 Jahre	4/54 (7,4%)	NA [19,35; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,52 [0,38; 32,69] p=0,2431	3,33 [0,39; 28,77] p=0,2736	5,20% [-3,00%; 13,40%] p=0,2155	2,88 [0,32; 25,84] p=0,3436

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=65 Jahre	9/79 (11,4%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,46 [1,14; 26,12] p=0,0190	4,96 [1,10; 22,25] p=0,0367	9,10% [1,40%; 16,80%] p=0,0203	4,86 [1,05; 22,49] p=0,0434
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9264								
männlich	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	4,32 [0,88; 21,14] p=0,0525	3,94 [0,87; 17,91] p=0,0756	8,50% [0,10%; 17,00%] p=0,0476	3,88 [0,82; 18,29] p=0,0863
weiblich	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,34 [0,61; 47,13] p=0,0956	5,00 [0,60; 41,59] p=0,1365	6,30% [-1,00%; 13,70%] p=0,0906	4,05 [0,47; 35,03] p=0,2036
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9918								
weiß	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	3,94 [1,07; 14,52] p=0,0278	3,67 [1,05; 12,81] p=0,0417	6,80% [0,80%; 12,90%] p=0,0259	3,45 [0,96; 12,38] p=0,0573
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-3,70%; 28,70%] p=0,1306	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9900								
normal	11/119 (9,2%)	NA [NA; NA]	3/109 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,60 [0,98; 13,26] p=0,0418	3,36 [0,96; 11,72] p=0,0575	6,50% [0,40%; 12,50%] p=0,0352	3,08 [0,86; 11,06] p=0,0845
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-4,00%; 32,60%] p=0,1266	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8912								
<=60 ml/min	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,91 [0,39; 39,31] p=0,2188	3,67 [0,40; 33,76] p=0,2513	6,10% [-4,00%; 16,10%] p=0,2370	3,43 [0,36; 33,02] p=0,2857
>60 ml/min	10/97 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,94 [1,05; 23,22] p=0,0271	4,54 [1,02; 20,14] p=0,0468	8,00% [1,20%; 14,80%] p=0,0206	4,23 [0,93; 19,33] p=0,0630
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Febrile Neutropenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4933								
<65 kg	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,04; 11,56] p=0,7984	0,70 [0,05; 10,73] p=0,7979	-1,10% [-9,50%; 7,30%] p=0,8027	0,69 [0,04; 11,16] p=0,7958
65 bis <85 kg	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	5,62 [1,15; 27,53] p=0,0191	5,00 [1,10; 22,68] p=0,0369	10,70% [1,30%; 20,00%] p=0,0252	4,60 [0,97; 21,69] p=0,0539
>=85 kg	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,10% [1,00%; 23,30%] p=0,0329	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,31; 8,05] p=0,0085	2,84 [1,25; 6,46] p=0,0127	9,80% [2,60%; 16,90%] p=0,0073	2,97 [1,26; 7,03] p=0,0132

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2586								
<65 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,20; 7,92] p=0,8025	1,25 [0,22; 7,16] p=0,8021	1,10% [-7,50%; 9,70%] p=0,7996	1,22 [0,20; 7,30] p=0,8285
>=65 Jahre	17/79 (21,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	4,50 [1,57; 12,85] p=0,0028	3,74 [1,45; 9,68] p=0,0064	15,80% [5,50%; 26,10%] p=0,0027	3,95 [1,46; 10,70] p=0,0070
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9957								
männlich	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,61; 16,14] p=0,1525	2,96 [0,62; 14,15] p=0,1746	5,70% [-2,00%; 13,30%] p=0,1466	2,91 [0,59; 14,45] p=0,1907
weiblich	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	3,31 [1,11; 9,85] p=0,0256	2,80 [1,07; 7,31] p=0,0355	14,30% [2,00%; 26,50%] p=0,0222	2,94 [1,06; 8,17] p=0,0386
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9576								
weiß	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	6/117 (5,1%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,19; 8,29] p=0,0159	2,83 [1,16; 6,93] p=0,0225	9,40% [1,90%; 16,90%] p=0,0144	2,92 [1,15; 7,39] p=0,0243
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,23 [0,30; 35,11] p=0,3238	2,81 [0,33; 24,16] p=0,3460	12,10% [-10,80%; 35,00%] p=0,3014	2,72 [0,28; 26,31] p=0,3884

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8649								
normal	16/119 (13,4%)	NA [NA; NA]	5/109 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,14; 9,15] p=0,0211	2,93 [1,11; 7,73] p=0,0298	8,90% [1,60%; 16,10%] p=0,0171	2,99 [1,10; 8,18] p=0,0325
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [4,17; NA]	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4,20 [0,66; 26,90] p=0,1166	3,29 [0,69; 15,67] p=0,1355	19,90% [-6,40%; 46,20%] p=0,1388	3,62 [0,66; 19,80] p=0,1381
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8519								
<=60 ml/min	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,45; 15,24] p=0,2704	2,44 [0,47; 12,59] p=0,2852	6,60% [-5,40%; 18,50%] p=0,2823	2,47 [0,45; 13,50] p=0,2961
>60 ml/min	16/97 (16,5%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,15; 9,37] p=0,0209	2,90 [1,11; 7,60] p=0,0299	10,80% [2,00%; 19,60%] p=0,0164	2,99 [1,09; 8,16] p=0,0328
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Leukopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0458								
<65 kg	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	7,84 [0,93; 65,92] p=0,0313	6,30 [0,84; 46,96] p=0,0725	18,90% [4,30%; 33,60%] p=0,0113	7,09 [0,90; 56,06] p=0,0633
65 bis <85 kg	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	9,77 [1,17; 81,81] p=0,0118	8,75 [1,11; 69,18] p=0,0398	10,30% [1,80%; 18,90%] p=0,0175	8,90 [1,09; 72,39] p=0,0409
>=85 kg	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [9,49; NA]	0,66 [0,16; 2,74] p=0,5711	0,70 [0,21; 2,37] p=0,5702	-5,10% [-22,80%; 12,60%] p=0,5706	0,61 [0,16; 2,30] p=0,4690

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,26 [1,79; 21,90] p=0,0013	5,65 [1,69; 18,91] p=0,0050	10,60% [4,30%; 16,80%] p=0,0009	5,76 [1,69; 19,66] p=0,0052
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3223								
<65 Jahre	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,20 [0,63; 16,26] p=0,1441	2,92 [0,64; 13,35] p=0,1677	8,50% [-2,30%; 19,30%] p=0,1219	3,07 [0,64; 14,77] p=0,1622
>=65 Jahre	10/79 (12,7%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	12,46 [1,56; 99,75] p=0,0030	11,01 [1,44; 84,10] p=0,0207	11,50% [3,80%; 19,20%] p=0,0033	11,27 [1,44; 88,03] p=0,0209
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4014								
männlich	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,72 [0,74; 18,60] p=0,0901	3,45 [0,74; 16,03] p=0,1140	7,10% [-1,00%; 15,20%] p=0,0844	3,51 [0,73; 16,88] p=0,1176
weiblich	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	11,70 [1,45; 94,40] p=0,0047	10,00 [1,32; 75,82] p=0,0259	14,30% [4,70%; 23,80%] p=0,0033	10,60 [1,36; 82,83] p=0,0244
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9909								
weiß	14/117 (12,0%)	NA [NA; NA]	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	5,17 [1,44; 18,49] p=0,0057	4,67 [1,38; 15,81] p=0,0134	9,40% [2,90%; 15,90%] p=0,0048	4,83 [1,39; 16,79] p=0,0134

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,80% [-0,40%; 37,90%] p=0,0547	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8231								
normal	14/119 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/109 (1,8%)	NA [NA; NA]	7,13 [1,58; 32,16] p=0,0034	6,41 [1,49; 27,57] p=0,0125	9,90% [3,60%; 16,20%] p=0,0021	6,71 [1,52; 29,51] p=0,0118
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [3,25; NA]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	6,00 [0,56; 64,58] p=0,1095	4,93 [0,57; 42,88] p=0,1484	17,10% [-6,00%; 40,10%] p=0,1464	4,91 [0,51; 47,17] p=0,1684
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9898								
<=60 ml/min	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [4,50%; 28,80%] p=0,0073	NA [NA; NA] NA
>60 ml/min	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/88 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,62 [0,98; 13,45] p=0,0422	3,33 [0,96; 11,54] p=0,0582	7,90% [0,60%; 15,30%] p=0,0347	3,43 [0,96; 12,31] p=0,0582
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,13; 6,00] p=0,0185	2,32 [1,12; 4,81] p=0,0239	9,10% [1,60%; 16,70%] p=0,0181	2,24 [1,02; 4,92] p=0,0438

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2151								
<65 Jahre	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,42; 4,60] p=0,5888	1,33 [0,47; 3,79] p=0,5895	3,70% [-9,50%; 16,90%] p=0,5822	1,12 [0,36; 3,46] p=0,8403
>=65 Jahre	13/79 (16,5%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	4,09 [1,27; 13,12] p=0,0121	3,58 [1,22; 10,52] p=0,0205	11,90% [2,60%; 21,10%] p=0,0123	3,28 [1,07; 10,07] p=0,0380
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3298								
männlich	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,68; 4,97] p=0,2315	1,69 [0,71; 4,04] p=0,2377	7,00% [-4,30%; 18,30%] p=0,2267	1,57 [0,62; 3,99] p=0,3441
weiblich	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,08 [1,05; 24,56] p=0,0278	4,50 [1,01; 20,00] p=0,0481	11,10% [1,40%; 20,80%] p=0,0242	3,94 [0,85; 18,25] p=0,0799
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4052								
weiß	20/117 (17,1%)	NA [NA; NA]	8/117 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,18; 6,67] p=0,0159	2,50 [1,15; 5,45] p=0,0211	10,30% [2,00%; 18,50%] p=0,0144	2,29 [1,01; 5,20] p=0,0482
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [6,64; NA]	0,93 [0,05; 16,39] p=0,9630	0,94 [0,06; 13,69] p=0,9624	-0,40% [-17,70%; 16,90%] p=0,9624	0,79 [0,05; 12,77] p=0,8685

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7531								
normal	18/119 (15,1%)	NA [NA; NA]	7/109 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,04; 6,49] p=0,0360	2,35 [1,02; 5,42] p=0,0439	8,70% [0,80%; 16,60%] p=0,0311	2,04 [0,85; 4,91] p=0,1093
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,86 [0,41; 19,77] p=0,2785	2,46 [0,47; 12,98] p=0,2873	12,70% [-11,70%; 37,10%] p=0,3061	2,74 [0,45; 16,58] p=0,2728
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0354								
<=60 ml/min	10/36 (27,8%)	NA [7,82; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	16,54 [2,00; 136,76] p=0,0011	12,22 [1,64; 91,03] p=0,0145	25,50% [10,20%; 40,80%] p=0,0011	12,30 [1,57; 96,09] p=0,0167
>60 ml/min	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,49; 3,34] p=0,6157	1,25 [0,53; 2,96] p=0,6159	2,20% [-6,50%; 11,00%] p=0,6128	1,06 [0,42; 2,63] p=0,9075
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3), PT Pneumonie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3847								
<65 kg	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	7,84 [0,93; 65,92] p=0,0313	6,30 [0,84; 46,96] p=0,0725	18,90% [4,30%; 33,60%] p=0,0113	6,38 [0,81; 50,36] p=0,0790
65 bis <85 kg	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,62; 4,55] p=0,3100	1,56 [0,66; 3,71] p=0,3122	6,00% [-5,70%; 17,70%] p=0,3163	1,26 [0,49; 3,22] p=0,6286
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-2,10%; 14,20%] p=0,1445	NA [NA; NA] NA

Verträglichkeit - Signifikante SOC und PT – Schwerwiegende UE

Anhang 4-J Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwerwiegende UE*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2412								
männlich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,67; 4,50] p=0,2525	1,60 [0,71; 3,62] p=0,2575	7,00% [-4,90%; 18,80%] p=0,2479	1,44 [0,60; 3,49] p=0,4153
weiblich	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,75 [1,21; 27,45] p=0,0156	5,00 [1,14; 21,91] p=0,0328	12,70% [2,70%; 22,70%] p=0,0129	4,36 [0,95; 19,92] p=0,0578
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1160								
weiß	22/117 (18,8%)	NA [NA; NA]	8/117 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,34; 7,42] p=0,0063	2,75 [1,28; 5,92] p=0,0098	12,00% [3,50%; 20,40%] p=0,0054	2,50 [1,11; 5,62] p=0,0268
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	15,74 [6,64; NA]	0,43 [0,04; 5,35] p=0,5120	0,47 [0,05; 4,65] p=0,5175	-7,10% [-28,00%; 13,80%] p=0,5064	0,29 [0,03; 3,34] p=0,3196
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8780								
normal	20/119 (16,8%)	NA [NA; NA]	7/109 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,19; 7,27] p=0,0156	2,62 [1,15; 5,95] p=0,0216	10,40% [2,20%; 18,50%] p=0,0124	2,26 [0,95; 5,36] p=0,0643

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	3/23 (13,0%)	NA [15,74; NA]	1,82 [0,31; 10,58] p=0,5080	1,64 [0,38; 7,04] p=0,5039	8,40% [-17,10%; 33,90%] p=0,5196	2,74 [0,45; 16,58] p=0,2728
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0549								
<=60 ml/min	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	14,33 [1,72; 119,57] p=0,0024	11,00 [1,46; 82,80] p=0,0199	22,70% [7,90%; 37,50%] p=0,0026	11,08 [1,40; 87,48] p=0,0226
>60 ml/min	14/97 (14,4%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,61; 3,61] p=0,3879	1,41 [0,64; 3,10] p=0,3904	4,20% [-5,20%; 13,60%] p=0,3822	1,17 [0,50; 2,71] p=0,7163
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3539								
<65 kg	10/40 (25,0%)	NA [11,53; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	9,00 [1,08; 75,01] p=0,0191	7,00 [0,95; 51,63] p=0,0563	21,40% [6,40%; 36,50%] p=0,0053	7,05 [0,90; 55,13] p=0,0626
65 bis <85 kg	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,70; 5,02] p=0,2048	1,72 [0,74; 4,00] p=0,2091	7,70% [-4,40%; 19,70%] p=0,2115	1,35 [0,54; 3,40] p=0,5167
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [15,74; NA]	1,81 [0,15; 21,02] p=0,6352	1,76 [0,17; 18,39] p=0,6378	2,60% [-7,90%; 13,10%] p=0,6260	1,27 [0,11; 14,29] p=0,8463

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie								
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	23/133 (17,3%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,17; 5,67] p=0,0149	2,29 [1,14; 4,58] p=0,0196	9,90% [2,00%; 17,80%] p=0,0145	2,21 [1,04; 4,66] p=0,0379
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3345								
<65 Jahre	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,49; 5,17] p=0,4319	1,50 [0,54; 4,16] p=0,4355	5,60% [-8,00%; 19,10%] p=0,4210	1,30 [0,43; 3,89] p=0,6426
>=65 Jahre	14/79 (17,7%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,53 [1,21; 10,32] p=0,0158	3,08 [1,16; 8,17] p=0,0235	12,00% [2,20%; 21,70%] p=0,0159	2,72 [0,98; 7,56] p=0,0557
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2470								
männlich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,67; 4,50] p=0,2525	1,60 [0,71; 3,62] p=0,2575	7,00% [-4,90%; 18,80%] p=0,2479	1,45 [0,60; 3,50] p=0,4109
weiblich	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,75 [1,21; 27,45] p=0,0156	5,00 [1,14; 21,91] p=0,0328	12,70% [2,70%; 22,70%] p=0,0129	4,36 [0,95; 19,92] p=0,0578
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1142								
weiß	22/117 (18,8%)	NA [NA; NA]	8/117 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,34; 7,42] p=0,0063	2,75 [1,28; 5,92] p=0,0098	12,00% [3,50%; 20,40%] p=0,0054	2,50 [1,11; 5,62] p=0,0267

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	15,74 [6,64; NA]	0,43 [0,04; 5,35] p=0,5120	0,47 [0,05; 4,65] p=0,5175	-7,10% [-28,00%; 13,80%] p=0,5064	0,29 [0,03; 3,34] p=0,3196
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8836								
normal	20/119 (16,8%)	NA [NA; NA]	7/109 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,19; 7,27] p=0,0156	2,62 [1,15; 5,95] p=0,0216	10,40% [2,20%; 18,50%] p=0,0124	2,25 [0,95; 5,34] p=0,0652
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	3/23 (13,0%)	NA [15,74; NA]	1,82 [0,31; 10,58] p=0,5080	1,64 [0,38; 7,04] p=0,5039	8,40% [-17,10%; 33,90%] p=0,5196	2,74 [0,45; 16,58] p=0,2728
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0567								
<=60 ml/min	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	14,33 [1,72; 119,57] p=0,0024	11,00 [1,46; 82,80] p=0,0199	22,70% [7,90%; 37,50%] p=0,0026	11,08 [1,40; 87,48] p=0,0226
>60 ml/min	14/97 (14,4%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,61; 3,61] p=0,3879	1,41 [0,64; 3,10] p=0,3904	4,20% [-5,20%; 13,60%] p=0,3822	1,17 [0,51; 2,71] p=0,7118
Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3553								
<65 kg	10/40 (25,0%)	NA [11,53; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	9,00 [1,08; 75,01] p=0,0191	7,00 [0,95; 51,63] p=0,0563	21,40% [6,40%; 36,50%] p=0,0053	7,05 [0,90; 55,13] p=0,0626
65 bis <85 kg	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,70; 5,02] p=0,2048	1,72 [0,74; 4,00] p=0,2091	7,70% [-4,40%; 19,70%] p=0,2115	1,35 [0,54; 3,39] p=0,5187

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [15,74; NA]	1,81 [0,15; 21,02] p=0,6352	1,76 [0,17; 18,39] p=0,6378	2,60% [-7,90%; 13,10%] p=0,6260	1,41 [0,13; 15,66] p=0,7797

Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)

Anhang 4-J Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie (PT-Aggregation)*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	113/133 (85,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	108/132 (81,8%)	0,72 [0,53; 0,95]	1,24 [0,65; 2,37] p=0,5161	1,04 [0,93; 1,16] p=0,5172	3,00% [-6,00%; 12,00%] p=0,5154	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3146
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3244								
<65 Jahre	44/54 (81,5%)	0,61 [0,49; 0,72]	39/45 (86,7%)	0,59 [0,36; 2,00]	0,68 [0,23; 2,03] p=0,4875	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4799	-5,20% [-19,50%; 9,20%] p=0,4789	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7883

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=65 Jahre	69/79 (87,3%)	0,69 [0,49; 0,72]	69/87 (79,3%)	0,72 [0,56; 0,95]	1,80 [0,78; 4,18] p=0,1689	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1653	8,00% [-3,20%; 19,30%] p=0,1612	1,28 [0,91; 1,79] p=0,1510
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8977								
männlich	56/70 (80,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	56/69 (81,2%)	0,72 [0,49; 2,00]	0,93 [0,40; 2,15] p=0,8633	0,99 [0,84; 1,16] p=0,8628	-1,20% [-14,30%; 12,00%] p=0,8628	1,11 [0,76; 1,61] p=0,5877
weiblich	57/63 (90,5%)	0,66 [0,49; 0,72]	52/63 (82,5%)	0,72 [0,49; 0,72]	2,01 [0,69; 5,82] p=0,1941	1,10 [0,95; 1,26] p=0,1954	7,90% [-3,90%; 19,80%] p=0,1893	1,17 [0,80; 1,71] p=0,4085
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0643								
weiß	97/117 (82,9%)	0,69 [0,49; 0,72]	99/117 (84,6%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,88 [0,44; 1,77] p=0,7235	0,98 [0,88; 1,10] p=0,7230	-1,70% [-11,20%; 7,70%] p=0,7229	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7654
nicht-weiß	16/16 (100,0%)	0,67 [0,26; 0,72]	9/15 (60,0%)	0,72 [0,26; NA]	NA [NA; NA] NA	1,67 [1,10; 2,52] p=0,0154	40,00% [15,20%; 64,80%] p=0,0016	2,14 [0,93; 4,94] p=0,0749
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5386								
normal	102/119 (85,7%)	0,69 [0,49; 0,72]	88/109 (80,7%)	0,72 [0,72; 1,41]	1,43 [0,71; 2,88] p=0,3145	1,06 [0,94; 1,19] p=0,3177	5,00% [-4,70%; 14,70%] p=0,3149	1,21 [0,91; 1,61] p=0,1973
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	0,49 [0,26; 0,72]	20/23 (87,0%)	0,49 [0,26; 0,72]	0,55 [0,09; 3,20] p=0,5080	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5295	-8,40% [-33,90%; 17,10%] p=0,5196	0,88 [0,42; 1,86] p=0,7417

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5968								
<=60 ml/min	32/36 (88,9%)	0,49 [0,30; 0,69]	36/44 (81,8%)	0,72 [0,26; 1,64]	1,78 [0,49; 6,47] p=0,3812	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3693	7,10% [-8,30%; 22,40%] p=0,3662	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2862
>60 ml/min	81/97 (83,5%)	0,72 [0,49; 0,72]	72/88 (81,8%)	0,72 [0,49; 0,99]	1,13 [0,53; 2,41] p=0,7625	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7625	1,70% [-9,20%; 12,60%] p=0,7623	1,10 [0,80; 1,51] p=0,5542
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2848								
<65 kg	36/40 (90,0%)	0,49 [0,26; 0,69]	24/28 (85,7%)	0,72 [0,49; 1,91]	1,50 [0,34; 6,58] p=0,5921	1,05 [0,87; 1,26] p=0,6015	4,30% [-11,70%; 20,20%] p=0,5985	1,35 [0,80; 2,28] p=0,2581
65 bis <85 kg	53/60 (88,3%)	0,72 [0,49; 0,79]	59/75 (78,7%)	0,72 [0,49; 0,95]	2,05 [0,78; 5,38] p=0,1391	1,12 [0,97; 1,30] p=0,1286	9,70% [-2,70%; 22,00%] p=0,1243	1,23 [0,84; 1,78] p=0,2871
>=85 kg	24/33 (72,7%)	0,72 [0,49; 1,18]	25/29 (86,2%)	0,72 [0,26; 2,00]	0,43 [0,12; 1,57] p=0,1969	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1906	-13,50% [-33,20%; 6,20%] p=0,1801	0,78 [0,44; 1,36] p=0,3802
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/133 (74,4%)	0,72 [0,69; 0,79]	90/132 (68,2%)	1,64 [0,72; 3,88]	1,34 [0,79; 2,29] p=0,2850	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2842	6,00% [-4,90%; 16,90%] p=0,2815	1,25 [0,94; 1,68] p=0,1239

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3330								
<65 Jahre	38/54 (70,4%)	0,72 [0,53; 1,64]	33/45 (73,3%)	2,43 [0,66; 5,68]	0,86 [0,36; 2,09] p=0,7457	0,96 [0,75; 1,23] p=0,7434	-3,00% [-20,70%; 14,80%] p=0,7436	1,05 [0,66; 1,67] p=0,8483
>=65 Jahre	61/79 (77,2%)	0,72 [0,69; 0,99]	57/87 (65,5%)	1,58 [0,72; 4,70]	1,78 [0,90; 3,54] p=0,0979	1,18 [0,97; 1,43] p=0,0967	11,70% [-1,90%; 25,30%] p=0,0921	1,43 [0,99; 2,05] p=0,0552
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9258								
männlich	51/70 (72,9%)	0,72 [0,69; 0,89]	47/69 (68,1%)	1,64 [0,72; 5,68]	1,26 [0,60; 2,61] p=0,5414	1,07 [0,86; 1,33] p=0,5408	4,70% [-10,40%; 19,90%] p=0,5395	1,27 [0,86; 1,90] p=0,2331
weiblich	48/63 (76,2%)	0,72 [0,53; 1,05]	43/63 (68,3%)	1,64 [0,72; 4,70]	1,49 [0,68; 3,27] p=0,3219	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3221	7,90% [-7,60%; 23,50%] p=0,3181	1,25 [0,82; 1,88] p=0,2989
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0366								
weiß	85/117 (72,6%)	0,72 [0,72; 0,99]	83/117 (70,9%)	1,64 [0,72; 3,45]	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7719	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7714	1,70% [-9,80%; 13,20%] p=0,7714	1,15 [0,84; 1,55] p=0,3823
nicht-weiß	14/16 (87,5%)	0,67 [0,26; 0,72]	7/15 (46,7%)	13,80 [0,49; 13,80]	8,00 [1,33; 48,18] p=0,0168	1,88 [1,06; 3,32] p=0,0312	40,80% [10,80%; 70,80%] p=0,0076	2,99 [1,13; 7,86] p=0,0268

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1861								
normal	90/119 (75,6%)	0,72 [0,69; 0,89]	72/109 (66,1%)	2,30 [0,72; 5,68]	1,59 [0,90; 2,84] p=0,1121	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1161	9,60% [-2,20%; 21,30%] p=0,1108	1,40 [1,03; 1,92] p=0,0328
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	0,71 [0,49; NA]	18/23 (78,3%)	0,59 [0,26; 0,72]	0,50 [0,11; 2,19] p=0,3598	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3872	-14,00% [-44,20%; 16,30%] p=0,3650	0,78 [0,34; 1,75] p=0,5399
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1575								
<=60 ml/min	28/36 (77,8%)	0,61 [0,49; 1,41]	26/44 (59,1%)	1,64 [0,72; NA]	2,42 [0,90; 6,52] p=0,0777	1,32 [0,97; 1,78] p=0,0741	18,70% [-1,20%; 38,60%] p=0,0655	1,74 [1,01; 2,98] p=0,0444
>60 ml/min	71/97 (73,2%)	0,72 [0,72; 0,99]	64/88 (72,7%)	1,64 [0,72; 4,40]	1,02 [0,54; 1,96] p=0,9430	1,01 [0,84; 1,20] p=0,9429	0,50% [-12,30%; 13,30%] p=0,9429	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5389

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6894								
<65 kg	29/40 (72,5%)	0,69 [0,49; 1,41]	20/28 (71,4%)	1,64 [0,66; 3,71]	1,05 [0,36; 3,09] p=0,9234	1,01 [0,75; 1,37] p=0,9231	1,10% [-20,60%; 22,80%] p=0,9230	1,16 [0,66; 2,06] p=0,6054
65 bis <85 kg	48/60 (80,0%)	0,74 [0,69; 1,18]	51/75 (68,0%)	2,43 [0,72; 6,70]	1,88 [0,85; 4,18] p=0,1186	1,18 [0,96; 1,44] p=0,1117	12,00% [-2,60%; 26,60%] p=0,1078	1,41 [0,95; 2,10] p=0,0883
>=85 kg	22/33 (66,7%)	0,72 [0,53; 2,79]	19/29 (65,5%)	1,58 [0,49; NA]	1,05 [0,37; 3,02] p=0,9246	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9241	1,10% [-22,50%; 24,80%] p=0,9240	1,03 [0,56; 1,91] p=0,9226
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,73; 10,88] p=0,1216	2,69 [0,73; 9,93] p=0,1373	3,80% [-1,00%; 8,60%] p=0,1183	2,73 [0,72; 10,30] p=0,1381
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9928								
weiß	7/117 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,61; 9,59] p=0,1970	2,33 [0,62; 8,80] p=0,2111	3,40% [-1,70%; 8,60%] p=0,1945	2,22 [0,57; 8,60] p=0,2473
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [-5,60%; 18,10%] p=0,3017	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9940								
normal	7/119 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/109 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,56; 8,76] p=0,2500	2,14 [0,57; 8,06] p=0,2620	3,10% [-2,10%; 8,40%] p=0,2404	2,00 [0,52; 7,73] p=0,3172
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	113/133 (85,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	108/132 (81,8%)	0,72 [0,53; 0,82]	1,24 [0,65; 2,37] p=0,5161	1,04 [0,93; 1,16] p=0,5172	3,00% [-6,00%; 12,00%] p=0,5154	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3437
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3375								
<65 Jahre	44/54 (81,5%)	0,61 [0,49; 0,72]	39/45 (86,7%)	0,59 [0,36; 2,00]	0,68 [0,23; 2,03] p=0,4875	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4799	-5,20% [-19,50%; 9,20%] p=0,4789	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7883
>=65 Jahre	69/79 (87,3%)	0,69 [0,49; 0,72]	69/87 (79,3%)	0,72 [0,56; 0,82]	1,80 [0,78; 4,18] p=0,1689	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1653	8,00% [-3,20%; 19,30%] p=0,1612	1,27 [0,91; 1,77] p=0,1646

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9409								
männlich	56/70 (80,0%)	0,69 [0,49; 0,72]	56/69 (81,2%)	0,72 [0,49; 2,00]	0,93 [0,40; 2,15] p=0,8633	0,99 [0,84; 1,16] p=0,8628	-1,20% [-14,30%; 12,00%] p=0,8628	1,11 [0,76; 1,61] p=0,5877
weiblich	57/63 (90,5%)	0,66 [0,49; 0,72]	52/63 (82,5%)	0,72 [0,49; 0,72]	2,01 [0,69; 5,82] p=0,1941	1,10 [0,95; 1,26] p=0,1954	7,90% [-3,90%; 19,80%] p=0,1893	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4341
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0649								
weiß	97/117 (82,9%)	0,69 [0,49; 0,72]	99/117 (84,6%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,88 [0,44; 1,77] p=0,7235	0,98 [0,88; 1,10] p=0,7230	-1,70% [-11,20%; 7,70%] p=0,7229	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7762
nicht-weiß	16/16 (100,0%)	0,67 [0,26; 0,72]	9/15 (60,0%)	0,72 [0,26; NA]	NA [NA; NA] NA	1,67 [1,10; 2,52] p=0,0154	40,00% [15,20%; 64,80%] p=0,0016	2,14 [0,93; 4,94] p=0,0749
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5426								
normal	102/119 (85,7%)	0,69 [0,49; 0,72]	88/109 (80,7%)	0,72 [0,72; 1,41]	1,43 [0,71; 2,88] p=0,3145	1,06 [0,94; 1,19] p=0,3177	5,00% [-4,70%; 14,70%] p=0,3149	1,20 [0,90; 1,60] p=0,2048
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	0,49 [0,26; 0,72]	20/23 (87,0%)	0,49 [0,26; 0,72]	0,55 [0,09; 3,20] p=0,5080	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5295	-8,40% [-33,90%; 17,10%] p=0,5196	0,88 [0,42; 1,86] p=0,7417

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6020								
<=60 ml/min	32/36 (88,9%)	0,49 [0,30; 0,69]	36/44 (81,8%)	0,72 [0,26; 1,64]	1,78 [0,49; 6,47] p=0,3812	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3693	7,10% [-8,30%; 22,40%] p=0,3662	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2862
>60 ml/min	81/97 (83,5%)	0,72 [0,49; 0,72]	72/88 (81,8%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,13 [0,53; 2,41] p=0,7625	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7625	1,70% [-9,20%; 12,60%] p=0,7623	1,10 [0,80; 1,51] p=0,5700
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2999								
<65 kg	36/40 (90,0%)	0,49 [0,26; 0,69]	24/28 (85,7%)	0,72 [0,49; 1,64]	1,50 [0,34; 6,58] p=0,5921	1,05 [0,87; 1,26] p=0,6015	4,30% [-11,70%; 20,20%] p=0,5985	1,33 [0,79; 2,25] p=0,2839
65 bis <85 kg	53/60 (88,3%)	0,72 [0,49; 0,79]	59/75 (78,7%)	0,72 [0,49; 0,95]	2,05 [0,78; 5,38] p=0,1391	1,12 [0,97; 1,30] p=0,1286	9,70% [-2,70%; 22,00%] p=0,1243	1,22 [0,84; 1,77] p=0,2974
>=85 kg	24/33 (72,7%)	0,72 [0,49; 1,18]	25/29 (86,2%)	0,72 [0,26; 2,00]	0,43 [0,12; 1,57] p=0,1969	0,84 [0,65; 1,09] p=0,1906	-13,50% [-33,20%; 6,20%] p=0,1801	0,78 [0,44; 1,36] p=0,3802
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/133 (74,4%)	0,72 [0,69; 0,79]	90/132 (68,2%)	1,64 [0,72; 3,88]	1,34 [0,79; 2,29] p=0,2850	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2842	6,00% [-4,90%; 16,90%] p=0,2815	1,26 [0,94; 1,68] p=0,1222

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3395								
<65 Jahre	38/54 (70,4%)	0,72 [0,53; 1,64]	33/45 (73,3%)	2,43 [0,66; 5,68]	0,86 [0,36; 2,09] p=0,7457	0,96 [0,75; 1,23] p=0,7434	-3,00% [-20,70%; 14,80%] p=0,7436	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8545
>=65 Jahre	61/79 (77,2%)	0,72 [0,69; 0,99]	57/87 (65,5%)	1,41 [0,72; 4,70]	1,78 [0,90; 3,54] p=0,0979	1,18 [0,97; 1,43] p=0,0967	11,70% [-1,90%; 25,30%] p=0,0921	1,42 [0,98; 2,03] p=0,0604
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8928								
männlich	51/70 (72,9%)	0,72 [0,69; 0,89]	47/69 (68,1%)	1,64 [0,72; 5,68]	1,26 [0,60; 2,61] p=0,5414	1,07 [0,86; 1,33] p=0,5408	4,70% [-10,40%; 19,90%] p=0,5395	1,28 [0,86; 1,90] p=0,2278
weiblich	48/63 (76,2%)	0,72 [0,53; 1,05]	43/63 (68,3%)	1,64 [0,72; 4,70]	1,49 [0,68; 3,27] p=0,3219	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3221	7,90% [-7,60%; 23,50%] p=0,3181	1,24 [0,82; 1,87] p=0,3095
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0366								
weiß	85/117 (72,6%)	0,72 [0,72; 0,99]	83/117 (70,9%)	1,58 [0,72; 3,45]	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7719	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7714	1,70% [-9,80%; 13,20%] p=0,7714	1,14 [0,84; 1,55] p=0,3887
nicht-weiß	14/16 (87,5%)	0,67 [0,26; 0,72]	7/15 (46,7%)	13,80 [0,49; 13,80]	8,00 [1,33; 48,18] p=0,0168	1,88 [1,06; 3,32] p=0,0312	40,80% [10,80%; 70,80%] p=0,0076	2,99 [1,13; 7,86] p=0,0268

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1868								
normal	90/119 (75,6%)	0,72 [0,69; 0,89]	72/109 (66,1%)	2,30 [0,72; 5,68]	1,59 [0,90; 2,84] p=0,1121	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1161	9,60% [-2,20%; 21,30%] p=0,1108	1,40 [1,03; 1,91] p=0,0339
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	9/14 (64,3%)	0,71 [0,49; NA]	18/23 (78,3%)	0,59 [0,26; 0,72]	0,50 [0,11; 2,19] p=0,3598	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3872	-14,00% [-44,20%; 16,30%] p=0,3650	0,78 [0,34; 1,75] p=0,5399
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1626								
<=60 ml/min	28/36 (77,8%)	0,61 [0,49; 1,41]	26/44 (59,1%)	1,64 [0,72; NA]	2,42 [0,90; 6,52] p=0,0777	1,32 [0,97; 1,78] p=0,0741	18,70% [-1,20%; 38,60%] p=0,0655	1,74 [1,01; 2,98] p=0,0444
>60 ml/min	71/97 (73,2%)	0,72 [0,72; 0,99]	64/88 (72,7%)	1,61 [0,72; 4,40]	1,02 [0,54; 1,96] p=0,9430	1,01 [0,84; 1,20] p=0,9429	0,50% [-12,30%; 13,30%] p=0,9429	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5461

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7092								
<65 kg	29/40 (72,5%)	0,69 [0,49; 1,41]	20/28 (71,4%)	1,23 [0,66; 3,71]	1,05 [0,36; 3,09] p=0,9234	1,01 [0,75; 1,37] p=0,9231	1,10% [-20,60%; 22,80%] p=0,9230	1,16 [0,65; 2,05] p=0,6175
65 bis <85 kg	48/60 (80,0%)	0,74 [0,69; 1,18]	51/75 (68,0%)	2,43 [0,72; 6,70]	1,88 [0,85; 4,18] p=0,1186	1,18 [0,96; 1,44] p=0,1117	12,00% [-2,60%; 26,60%] p=0,1078	1,40 [0,94; 2,09] p=0,0941
>=85 kg	22/33 (66,7%)	0,72 [0,53; 2,79]	19/29 (65,5%)	1,58 [0,49; NA]	1,05 [0,37; 3,02] p=0,9246	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9241	1,10% [-22,50%; 24,80%] p=0,9240	1,03 [0,56; 1,91] p=0,9226
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,61; 7,14] p=0,2347	2,01 [0,62; 6,48] p=0,2431	3,10% [-1,90%; 8,00%] p=0,2312	1,98 [0,59; 6,59] p=0,2655
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5262								
weiß	7/117 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,61; 9,59] p=0,1970	2,33 [0,62; 8,80] p=0,2111	3,40% [-1,70%; 8,60%] p=0,1945	2,22 [0,57; 8,60] p=0,2473
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	22,80 [NA; NA]	0,93 [0,05; 16,39] p=0,9630	0,94 [0,06; 13,69] p=0,9624	-0,40% [-17,70%; 16,90%] p=0,9624	0,56 [0,03; 9,81] p=0,6907

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9938								
normal	7/119 (5,9%)	NA [NA; NA]	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,47; 5,77] p=0,4371	1,60 [0,48; 5,33] p=0,4412	2,20% [-3,30%; 7,70%] p=0,4310	1,43 [0,41; 4,90] p=0,5729
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA

Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)

Anhang 4-J Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,86] p=0,4220	0,66 [0,24; 1,81] p=0,4232	-2,30% [-8,00%; 3,30%] p=0,4207	0,62 [0,22; 1,75] p=0,3683

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6614								
<65 Jahre	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,04; 4,63] p=0,4560	0,42 [0,04; 4,45] p=0,4686	-2,60% [-9,60%; 4,40%] p=0,4687	0,37 [0,03; 4,11] p=0,4191
>=65 Jahre	5/79 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,23; 2,54] p=0,6706	0,79 [0,26; 2,38] p=0,6707	-1,70% [-9,60%; 6,10%] p=0,6678	0,69 [0,22; 2,18] p=0,5281
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9922								
weiß	6/117 (5,1%)	NA [NA; NA]	5/117 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,36; 4,08] p=0,7579	1,20 [0,38; 3,82] p=0,7578	0,90% [-4,60%; 6,30%] p=0,7574	1,09 [0,33; 3,57] p=0,8905
nicht-weiß	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7%)	NA [0,49; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-26,70% [-49,00%; -4,30%] p=0,0195	NA [NA; NA] p=0,9967
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9916								
normal	6/119 (5,0%)	NA [NA; NA]	6/109 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,28; 2,92] p=0,8761	0,92 [0,30; 2,75] p=0,8759	-0,50% [-6,30%; 5,40%] p=0,8761	0,80 [0,26; 2,48] p=0,6946
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,00% [-26,80%; 0,70%] p=0,0632	NA [NA; NA] p=0,9974

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9907								
<=60 ml/min	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,80% [-14,30%; 0,60%] p=0,0728	NA [NA; NA] p=0,9972
>60 ml/min	6/97 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,28; 2,90] p=0,8619	0,91 [0,30; 2,71] p=0,8615	-0,60% [-7,80%; 6,50%] p=0,8618	0,84 [0,27; 2,62] p=0,7687
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,86] p=0,4220	0,66 [0,24; 1,81] p=0,4232	-2,30% [-8,00%; 3,30%] p=0,4207	0,62 [0,22; 1,75] p=0,3683
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6614								
<65 Jahre	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,04; 4,63] p=0,4560	0,42 [0,04; 4,45] p=0,4686	-2,60% [-9,60%; 4,40%] p=0,4687	0,37 [0,03; 4,11] p=0,4191
>=65 Jahre	5/79 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,23; 2,54] p=0,6706	0,79 [0,26; 2,38] p=0,6707	-1,70% [-9,60%; 6,10%] p=0,6678	0,69 [0,22; 2,18] p=0,5281
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9922								
weiß	6/117 (5,1%)	NA [NA; NA]	5/117 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,36; 4,08] p=0,7579	1,20 [0,38; 3,82] p=0,7578	0,90% [-4,60%; 6,30%] p=0,7574	1,09 [0,33; 3,57] p=0,8905

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nicht-weiß	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7%)	NA [0,49; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-26,70% [-49,00%; -4,30%] p=0,0195	NA [NA; NA] p=0,9967
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9916								
normal	6/119 (5,0%)	NA [NA; NA]	6/109 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,28; 2,92] p=0,8761	0,92 [0,30; 2,75] p=0,8759	-0,50% [-6,30%; 5,40%] p=0,8761	0,80 [0,26; 2,48] p=0,6946
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,00% [-26,80%; 0,70%] p=0,0632	NA [NA; NA] p=0,9974
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9907								
<=60 ml/min	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,80% [-14,30%; 0,60%] p=0,0728	NA [NA; NA] p=0,9972
>60 ml/min	6/97 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,28; 2,90] p=0,8619	0,91 [0,30; 2,71] p=0,8615	-0,60% [-7,80%; 6,50%] p=0,8618	0,84 [0,27; 2,62] p=0,7687

Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Anhang 4-J Tabelle 4-35: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	77/132 (58,3%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,83 [1,09; 3,07] p=0,0211	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0219	13,60% [2,20%; 25,00%] p=0,0191	1,45 [1,07; 1,96] p=0,0173
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4786								
<65 Jahre	39/54 (72,2%)	2,33 [1,64; 4,73]	29/45 (64,4%)	4,80 [2,76; 8,31]	1,43 [0,61; 3,37] p=0,4084	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4131	7,80% [-10,60%; 26,20%] p=0,4072	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4667
>=65 Jahre	57/79 (72,2%)	3,45 [1,48; 5,09]	48/87 (55,2%)	7,16 [3,22; 13,63]	2,10 [1,10; 4,03] p=0,0239	1,31 [1,03; 1,65] p=0,0245	17,00% [2,60%; 31,40%] p=0,0207	1,49 [1,02; 2,20] p=0,0413
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7916								
männlich	53/70 (75,7%)	2,10 [1,12; 4,86]	44/69 (63,8%)	3,61 [2,69; 8,35]	1,77 [0,85; 3,69] p=0,1265	1,19 [0,95; 1,48] p=0,1293	11,90% [-3,20%; 27,10%] p=0,1222	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1574

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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	43/63 (68,3%)	3,45 [1,84; 7,20]	33/63 (52,4%)	6,04 [3,58; 18,43]	1,96 [0,95; 4,04] p=0,0697	1,30 [0,98; 1,74] p=0,0731	15,90% [-1,00%; 32,70%] p=0,0650	1,46 [0,93; 2,30] p=0,1024
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5923								
weiß	84/117 (71,8%)	3,19 [1,81; 4,73]	70/117 (59,8%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,71 [0,99; 2,95] p=0,0542	1,20 [0,99; 1,45] p=0,0559	12,00% [-0,10%; 24,00%] p=0,0518	1,34 [0,98; 1,85] p=0,0674
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	1,68 [0,49; 4,86]	7/15 (46,7%)	4,80 [1,25; NA]	3,43 [0,75; 15,67] p=0,1113	1,61 [0,87; 2,96] p=0,1277	28,30% [-4,60%; 61,30%] p=0,0922	1,93 [0,76; 4,92] p=0,1665
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7682								
normal	85/119 (71,4%)	2,79 [1,64; 4,73]	61/109 (56,0%)	5,19 [3,22; 9,00]	1,97 [1,14; 3,41] p=0,0153	1,28 [1,04; 1,56] p=0,0177	15,50% [3,10%; 27,80%] p=0,0142	1,44 [1,04; 2,01] p=0,0292
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	3,30 [0,49; 4,86]	16/23 (69,6%)	4,34 [1,45; 10,68]	1,60 [0,34; 7,60] p=0,5551	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5350	9,00% [-19,60%; 37,60%] p=0,5365	1,59 [0,70; 3,60] p=0,2645
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0790								
<=60 ml/min	27/36 (75,0%)	2,20 [1,25; 4,86]	20/44 (45,5%)	9,00 [3,02; NA]	3,60 [1,38; 9,40] p=0,0080	1,65 [1,13; 2,40] p=0,0088	29,50% [9,10%; 50,00%] p=0,0045	2,20 [1,22; 3,96] p=0,0087

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>60 ml/min	69/97 (71,1%)	3,15 [1,64; 4,86]	57/88 (64,8%)	4,34 [2,79; 8,21]	1,34 [0,72; 2,49] p=0,3552	1,10 [0,90; 1,34] p=0,3574	6,40% [-7,10%; 19,80%] p=0,3540	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3796
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1590								
<65 kg	28/40 (70,0%)	2,33 [1,48; 7,20]	14/28 (50,0%)	8,61 [3,02; NA]	2,33 [0,86; 6,36] p=0,0973	1,40 [0,92; 2,14] p=0,1184	20,00% [-3,30%; 43,30%] p=0,0930	1,79 [0,94; 3,42] p=0,0769
65 bis <85 kg	46/60 (76,7%)	2,07 [0,76; 4,11]	44/75 (58,7%)	6,47 [3,22; 10,68]	2,31 [1,09; 4,92] p=0,0281	1,31 [1,03; 1,65] p=0,0261	18,00% [2,50%; 33,50%] p=0,0224	1,60 [1,05; 2,42] p=0,0271
>=85 kg	22/33 (66,7%)	4,93 [1,71; 8,25]	19/29 (65,5%)	2,76 [1,54; 13,63]	1,05 [0,37; 3,02] p=0,9246	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9241	1,10% [-22,50%; 24,80%] p=0,9240	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4470
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/133 (30,1%)	29,08 [29,08; NA]	33/132 (25,0%)	NA [18,43; NA]	1,31 [0,76; 2,26] p=0,3341	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3358	5,20% [-5,40%; 15,90%] p=0,3349	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5997
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1796								
<65 Jahre	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	13/45 (28,9%)	NA [7,92; NA]	0,78 [0,32; 1,91] p=0,5897	0,83 [0,43; 1,61] p=0,5877	-4,80% [-22,30%; 12,70%] p=0,5892	0,69 [0,32; 1,48] p=0,3373

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	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]
>=65 Jahre	27/79 (34,2%)	29,08 [16,13; NA]	20/87 (23,0%)	NA [18,43; NA]	1,74 [0,88; 3,44] p=0,1111	1,49 [0,91; 2,43] p=0,1138	11,20% [-2,50%; 24,90%] p=0,1093	1,32 [0,73; 2,37] p=0,3525
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3060								
männlich	22/70 (31,4%)	NA [15,57; NA]	22/69 (31,9%)	14,29 [13,50; NA]	0,98 [0,48; 2,00] p=0,9541	0,99 [0,60; 1,61] p=0,9540	-0,50% [-15,90%; 15,00%] p=0,9540	0,89 [0,49; 1,61] p=0,6958
weiblich	18/63 (28,6%)	29,08 [16,13; 29,08]	11/63 (17,5%)	NA [18,43; NA]	1,89 [0,81; 4,42] p=0,1401	1,64 [0,84; 3,18] p=0,1459	11,10% [-3,50%; 25,70%] p=0,1350	1,37 [0,64; 2,93] p=0,4185
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6720								
weiß	36/117 (30,8%)	29,08 [18,59; NA]	31/117 (26,5%)	NA [14,29; NA]	1,23 [0,70; 2,18] p=0,4706	1,16 [0,77; 1,74] p=0,4705	4,30% [-7,30%; 15,80%] p=0,4691	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9635
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [2,27; NA]	2/15 (13,3%)	NA [3,75; NA]	2,17 [0,33; 14,06] p=0,4189	1,88 [0,40; 8,78] p=0,4250	11,70% [-15,60%; 39,00%] p=0,4025	1,94 [0,36; 10,62] p=0,4432
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9370								
normal	36/119 (30,3%)	29,08 [29,08; NA]	27/109 (24,8%)	NA [14,29; NA]	1,32 [0,73; 2,36] p=0,3562	1,22 [0,80; 1,87] p=0,3577	5,50% [-6,10%; 17,00%] p=0,3530	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8657

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [3,15; NA]	6/23 (26,1%)	NA [10,94; NA]	1,13 [0,26; 5,01] p=0,8707	1,09 [0,37; 3,21] p=0,8685	2,50% [-27,20%; 32,20%] p=0,8698	1,06 [0,30; 3,82] p=0,9239
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0023								
<=60 ml/min	15/36 (41,7%)	NA [3,58; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	5,57 [1,78; 17,47] p=0,0020	3,67 [1,47; 9,12] p=0,0052	30,30% [11,70%; 48,90%] p=0,0014	3,97 [1,44; 10,93] p=0,0076
>60 ml/min	25/97 (25,8%)	29,08 [29,08; NA]	28/88 (31,8%)	NA [13,63; NA]	0,74 [0,39; 1,41] p=0,3651	0,81 [0,51; 1,28] p=0,3647	-6,00% [-19,10%; 7,00%] p=0,3642	0,64 [0,37; 1,11] p=0,1121
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0391								
<65 kg	14/40 (35,0%)	29,08 [7,29; 29,08]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	4,49 [1,15; 17,53] p=0,0239	3,27 [1,03; 10,31] p=0,0436	24,30% [5,60%; 43,00%] p=0,0109	3,24 [0,92; 11,40] p=0,0664
65 bis <85 kg	20/60 (33,3%)	NA [15,57; NA]	21/75 (28,0%)	NA [13,77; NA]	1,29 [0,62; 2,69] p=0,5047	1,19 [0,71; 1,98] p=0,5025	5,30% [-10,30%; 21,00%] p=0,5047	1,06 [0,57; 1,96] p=0,8549
>=85 kg	6/33 (18,2%)	NA [16,13; NA]	9/29 (31,0%)	NA [8,97; NA]	0,49 [0,15; 1,61] p=0,2422	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2466	-12,90% [-34,20%; 8,50%] p=0,2385	0,42 [0,15; 1,20] p=0,1055

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/133 (33,8%)	29,08 [16,13; NA]	35/132 (26,5%)	NA [15,74; NA]	1,44 [0,84; 2,44] p=0,1797	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1818	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1789	1,17 [0,74; 1,84] p=0,4948
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1635								
<65 Jahre	14/54 (25,9%)	NA [17,71; NA]	13/45 (28,9%)	NA [7,92; NA]	0,86 [0,35; 2,09] p=0,7430	0,90 [0,47; 1,71] p=0,7415	-3,00% [-20,60%; 14,70%] p=0,7423	0,72 [0,34; 1,54] p=0,3959
>=65 Jahre	31/79 (39,2%)	29,08 [11,53; NA]	22/87 (25,3%)	NA [15,74; NA]	1,91 [0,98; 3,70] p=0,0549	1,55 [0,99; 2,44] p=0,0576	14,00% [-0,20%; 28,10%] p=0,0528	1,39 [0,80; 2,41] p=0,2477
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1428								
männlich	24/70 (34,3%)	NA [13,60; NA]	24/69 (34,8%)	14,29 [10,81; NA]	0,98 [0,49; 1,97] p=0,9511	0,99 [0,62; 1,56] p=0,9509	-0,50% [-16,30%; 15,30%] p=0,9509	0,85 [0,48; 1,50] p=0,5708
weiblich	21/63 (33,3%)	29,08 [15,44; 29,08]	11/63 (17,5%)	NA [18,43; NA]	2,36 [1,02; 5,45] p=0,0415	1,91 [1,01; 3,62] p=0,0478	15,90% [0,90%; 30,80%] p=0,0374	1,67 [0,80; 3,48] p=0,1760
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8446								
weiß	40/117 (34,2%)	29,08 [15,57; NA]	32/117 (27,4%)	NA [14,29; NA]	1,38 [0,79; 2,41] p=0,2582	1,25 [0,85; 1,84] p=0,2594	6,80% [-5,00%; 18,60%] p=0,2558	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7757

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [1,25; NA]	3/15 (20,0%)	15,74 [3,78; NA]	1,82 [0,35; 9,46] p=0,4816	1,56 [0,45; 5,43] p=0,4827	11,30% [-19,20%; 41,70%] p=0,4686	1,55 [0,37; 6,59] p=0,5504
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7437								
normal	41/119 (34,5%)	29,08 [16,13; NA]	28/109 (25,7%)	NA [14,29; NA]	1,52 [0,86; 2,69] p=0,1510	1,34 [0,90; 2,01] p=0,1545	8,80% [-3,10%; 20,60%] p=0,1467	1,14 [0,70; 1,85] p=0,5929
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [3,15; NA]	7/23 (30,4%)	15,74 [4,14; NA]	0,91 [0,21; 3,94] p=0,9056	0,94 [0,33; 2,64] p=0,9046	-1,90% [-32,10%; 28,40%] p=0,9038	0,96 [0,27; 3,43] p=0,9550
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0043								
<=60 ml/min	16/36 (44,4%)	8,77 [3,58; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	5,07 [1,72; 14,97] p=0,0023	3,26 [1,42; 7,46] p=0,0052	30,80% [11,70%; 49,90%] p=0,0016	3,49 [1,36; 8,91] p=0,0091
>60 ml/min	29/97 (29,9%)	29,08 [17,71; NA]	29/88 (33,0%)	18,43 [13,63; NA]	0,87 [0,47; 1,62] p=0,6552	0,91 [0,59; 1,39] p=0,6543	-3,10% [-16,50%; 10,30%] p=0,6546	0,71 [0,42; 1,19] p=0,1914

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0162								
<65 kg	17/40 (42,5%)	15,44 [7,98; 29,08]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	6,16 [1,59; 23,80] p=0,0050	3,97 [1,28; 12,26] p=0,0167	31,80% [12,70%; 50,90%] p=0,0011	4,11 [1,20; 14,11] p=0,0249
65 bis <85 kg	21/60 (35,0%)	NA [13,60; NA]	22/75 (29,3%)	NA [13,77; NA]	1,30 [0,63; 2,68] p=0,4842	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4819	5,70% [-10,20%; 21,50%] p=0,4840	1,00 [0,55; 1,83] p=1,0000
>=85 kg	7/33 (21,2%)	NA [16,13; NA]	10/29 (34,5%)	15,74 [8,97; NA]	0,51 [0,17; 1,59] p=0,2463	0,61 [0,27; 1,41] p=0,2495	-13,30% [-35,50%; 9,00%] p=0,2418	0,41 [0,15; 1,10] p=0,0755
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/133 (72,2%)	3,02 [1,71; 4,11]	80/132 (60,6%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,67 [0,99; 2,80] p=0,0525	1,19 [1,00; 1,41] p=0,0533	11,30% [0,00%; 22,60%] p=0,0498	1,38 [1,02; 1,87] p=0,0355
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4589								
<65 Jahre	39/54 (72,2%)	2,33 [1,64; 4,73]	30/45 (66,7%)	4,80 [2,76; 8,31]	1,30 [0,55; 3,07] p=0,5513	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5533	5,60% [-12,70%; 23,80%] p=0,5504	1,13 [0,70; 1,81] p=0,6277
>=65 Jahre	57/79 (72,2%)	3,45 [1,48; 5,09]	50/87 (57,5%)	7,16 [3,22; 13,63]	1,92 [1,00; 3,67] p=0,0491	1,25 [1,00; 1,57] p=0,0493	14,70% [0,30%; 29,00%] p=0,0448	1,41 [0,96; 2,07] p=0,0766

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8521								
männlich	53/70 (75,7%)	2,10 [1,12; 4,86]	45/69 (65,2%)	3,61 [2,69; 8,35]	1,66 [0,80; 3,48] p=0,1764	1,16 [0,93; 1,44] p=0,1786	10,50% [-4,60%; 25,60%] p=0,1723	1,29 [0,87; 1,93] p=0,2057
weiblich	43/63 (68,3%)	3,45 [1,84; 7,20]	35/63 (55,6%)	6,04 [3,58; 15,41]	1,72 [0,83; 3,56] p=0,1438	1,23 [0,93; 1,62] p=0,1463	12,70% [-4,10%; 29,50%] p=0,1388	1,36 [0,87; 2,12] p=0,1823
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5535								
weiß	84/117 (71,8%)	3,19 [1,81; 4,73]	73/117 (62,4%)	5,19 [3,22; 8,61]	1,53 [0,89; 2,66] p=0,1267	1,15 [0,96; 1,38] p=0,1281	9,40% [-2,60%; 21,40%] p=0,1240	1,27 [0,93; 1,74] p=0,1341
nicht-weiß	12/16 (75,0%)	1,68 [0,49; 4,86]	7/15 (46,7%)	4,80 [1,25; NA]	3,43 [0,75; 15,67] p=0,1113	1,61 [0,87; 2,96] p=0,1277	28,30% [-4,60%; 61,30%] p=0,0922	1,93 [0,76; 4,92] p=0,1665
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8902								
normal	85/119 (71,4%)	2,79 [1,64; 4,73]	64/109 (58,7%)	5,19 [3,22; 9,00]	1,76 [1,01; 3,05] p=0,0444	1,22 [1,00; 1,48] p=0,0479	12,70% [0,40%; 25,00%] p=0,0428	1,36 [0,98; 1,88] p=0,0667
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	11/14 (78,6%)	3,30 [0,49; 4,86]	16/23 (69,6%)	4,34 [1,45; 10,68]	1,60 [0,34; 7,60] p=0,5551	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5350	9,00% [-19,60%; 37,60%] p=0,5365	1,59 [0,70; 3,60] p=0,2645

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0669								
<=60 ml/min	27/36 (75,0%)	2,20 [1,25; 4,86]	21/44 (47,7%)	9,00 [3,02; 15,41]	3,29 [1,26; 8,57] p=0,0138	1,57 [1,09; 2,26] p=0,0145	27,30% [6,80%; 47,70%] p=0,0089	2,13 [1,19; 3,81] p=0,0108
>60 ml/min	69/97 (71,1%)	3,15 [1,64; 4,86]	59/88 (67,0%)	4,34 [2,79; 8,21]	1,21 [0,65; 2,26] p=0,5486	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5492	4,10% [-9,20%; 17,40%] p=0,5478	1,10 [0,78; 1,57] p=0,5770
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1216								
<65 kg	28/40 (70,0%)	2,33 [1,48; 7,20]	16/28 (57,1%)	8,61 [3,02; 18,20]	1,75 [0,64; 4,80] p=0,2784	1,23 [0,84; 1,79] p=0,2946	12,90% [-10,30%; 36,00%] p=0,2771	1,59 [0,86; 2,96] p=0,1389
65 bis <85 kg	46/60 (76,7%)	2,07 [0,76; 4,11]	44/75 (58,7%)	6,47 [3,22; 10,68]	2,31 [1,09; 4,92] p=0,0281	1,31 [1,03; 1,65] p=0,0261	18,00% [2,50%; 33,50%] p=0,0224	1,58 [1,04; 2,40] p=0,0304
>=85 kg	22/33 (66,7%)	4,93 [1,71; 8,25]	20/29 (69,0%)	2,76 [1,54; 10,88]	0,90 [0,31; 2,62] p=0,8480	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8465	-2,30% [-25,60%; 21,00%] p=0,8466	0,72 [0,39; 1,34] p=0,2989
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	42/133 (31,6%)	29,08 [19,65; NA]	33/132 (25,0%)	NA [18,43; NA]	1,40 [0,82; 2,42] p=0,2192	1,27 [0,87; 1,86] p=0,2208	6,80% [-4,00%; 17,50%] p=0,2184	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4876

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2480								
<65 Jahre	15/54 (27,8%)	NA [19,05; NA]	13/45 (28,9%)	NA [7,92; NA]	0,95 [0,39; 2,28] p=0,9032	0,96 [0,51; 1,80] p=0,9027	-1,10% [-18,90%; 16,70%] p=0,9028	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4651
>=65 Jahre	27/79 (34,2%)	29,08 [16,13; NA]	20/87 (23,0%)	NA [18,43; NA]	1,74 [0,88; 3,44] p=0,1111	1,49 [0,91; 2,43] p=0,1138	11,20% [-2,50%; 24,90%] p=0,1093	1,34 [0,75; 2,41] p=0,3223
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2966								
männlich	23/70 (32,9%)	NA [15,57; NA]	22/69 (31,9%)	14,29 [13,50; NA]	1,04 [0,51; 2,13] p=0,9028	1,03 [0,64; 1,67] p=0,9024	1,00% [-14,60%; 16,50%] p=0,9024	0,92 [0,51; 1,65] p=0,7773
weiblich	19/63 (30,2%)	29,08 [16,13; 29,08]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,88; 4,75] p=0,0956	1,73 [0,90; 3,33] p=0,1021	12,70% [-2,00%; 27,40%] p=0,0906	1,43 [0,67; 3,03] p=0,3561
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7438								
weiß	38/117 (32,5%)	29,08 [18,59; NA]	31/117 (26,5%)	NA [14,29; NA]	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3166	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3175	6,00% [-5,70%; 17,60%] p=0,3145	1,07 [0,66; 1,72] p=0,7850
nicht-weiß	4/16 (25,0%)	NA [2,27; NA]	2/15 (13,3%)	NA [3,75; NA]	2,17 [0,33; 14,06] p=0,4189	1,88 [0,40; 8,78] p=0,4250	11,70% [-15,60%; 39,00%] p=0,4025	1,94 [0,36; 10,62] p=0,4432

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9732								
normal	38/119 (31,9%)	29,08 [19,65; NA]	27/109 (24,8%)	NA [14,29; NA]	1,43 [0,80; 2,55] p=0,2325	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2352	7,20% [-4,50%; 18,80%] p=0,2284	1,10 [0,67; 1,81] p=0,7111
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [3,15; NA]	6/23 (26,1%)	NA [10,94; NA]	1,13 [0,26; 5,01] p=0,8707	1,09 [0,37; 3,21] p=0,8685	2,50% [-27,20%; 32,20%] p=0,8698	1,06 [0,30; 3,82] p=0,9239
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0032								
<=60 ml/min	15/36 (41,7%)	NA [3,58; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	5,57 [1,78; 17,47] p=0,0020	3,67 [1,47; 9,12] p=0,0052	30,30% [11,70%; 48,90%] p=0,0014	3,97 [1,44; 10,93] p=0,0076
>60 ml/min	27/97 (27,8%)	NA [19,65; NA]	28/88 (31,8%)	NA [13,63; NA]	0,83 [0,44; 1,55] p=0,5550	0,88 [0,56; 1,36] p=0,5540	-4,00% [-17,20%; 9,20%] p=0,5542	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1794

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0340								
<65 kg	14/40 (35,0%)	29,08 [7,29; 29,08]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	4,49 [1,15; 17,53] p=0,0239	3,27 [1,03; 10,31] p=0,0436	24,30% [5,60%; 43,00%] p=0,0109	3,22 [0,92; 11,31] p=0,0682
65 bis <85 kg	22/60 (36,7%)	NA [15,57; NA]	21/75 (28,0%)	NA [13,77; NA]	1,49 [0,72; 3,08] p=0,2846	1,31 [0,80; 2,14] p=0,2829	8,70% [-7,20%; 24,50%] p=0,2845	1,12 [0,61; 2,06] p=0,7064
>=85 kg	6/33 (18,2%)	NA [16,13; NA]	9/29 (31,0%)	NA [8,97; NA]	0,49 [0,15; 1,61] p=0,2422	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2466	-12,90% [-34,20%; 8,50%] p=0,2385	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0981
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/133 (33,8%)	29,08 [16,13; NA]	35/132 (26,5%)	NA [15,74; NA]	1,44 [0,84; 2,44] p=0,1797	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1818	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1789	1,18 [0,75; 1,85] p=0,4688
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1431								
<65 Jahre	14/54 (25,9%)	NA [17,71; NA]	13/45 (28,9%)	NA [7,92; NA]	0,86 [0,35; 2,09] p=0,7430	0,90 [0,47; 1,71] p=0,7415	-3,00% [-20,60%; 14,70%] p=0,7423	0,71 [0,33; 1,52] p=0,3761
>=65 Jahre	31/79 (39,2%)	29,08 [11,53; NA]	22/87 (25,3%)	NA [15,74; NA]	1,91 [0,98; 3,70] p=0,0549	1,55 [0,99; 2,44] p=0,0576	14,00% [-0,20%; 28,10%] p=0,0528	1,40 [0,81; 2,43] p=0,2298

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1496								
männlich	24/70 (34,3%)	NA [13,60; NA]	24/69 (34,8%)	14,29 [10,81; NA]	0,98 [0,49; 1,97] p=0,9511	0,99 [0,62; 1,56] p=0,9509	-0,50% [-16,30%; 15,30%] p=0,9509	0,84 [0,48; 1,49] p=0,5609
weiblich	21/63 (33,3%)	29,08 [15,44; 29,08]	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,02; 5,45] p=0,0415	1,91 [1,01; 3,62] p=0,0478	15,90% [0,90%; 30,80%] p=0,0374	1,66 [0,80; 3,48] p=0,1767
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8652								
weiß	40/117 (34,2%)	29,08 [15,57; NA]	32/117 (27,4%)	NA [14,29; NA]	1,38 [0,79; 2,41] p=0,2582	1,25 [0,85; 1,84] p=0,2594	6,80% [-5,00%; 18,60%] p=0,2558	1,08 [0,68; 1,73] p=0,7391
nicht-weiß	5/16 (31,3%)	NA [1,25; NA]	3/15 (20,0%)	15,74 [3,78; NA]	1,82 [0,35; 9,46] p=0,4816	1,56 [0,45; 5,43] p=0,4827	11,30% [-19,20%; 41,70%] p=0,4686	1,55 [0,37; 6,59] p=0,5504
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7487								
normal	41/119 (34,5%)	29,08 [16,13; NA]	28/109 (25,7%)	NA [14,29; NA]	1,52 [0,86; 2,69] p=0,1510	1,34 [0,90; 2,01] p=0,1545	8,80% [-3,10%; 20,60%] p=0,1467	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5719
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	4/14 (28,6%)	NA [3,15; NA]	7/23 (30,4%)	15,74 [4,14; NA]	0,91 [0,21; 3,94] p=0,9056	0,94 [0,33; 2,64] p=0,9046	-1,90% [-32,10%; 28,40%] p=0,9038	0,96 [0,27; 3,43] p=0,9550

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0049								
<=60 ml/min	16/36 (44,4%)	8,77 [3,58; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	5,07 [1,72; 14,97] p=0,0023	3,26 [1,42; 7,46] p=0,0052	30,80% [11,70%; 49,90%] p=0,0016	3,49 [1,36; 8,91] p=0,0091
>60 ml/min	29/97 (29,9%)	29,08 [18,59; NA]	29/88 (33,0%)	NA [13,63; NA]	0,87 [0,47; 1,62] p=0,6552	0,91 [0,59; 1,39] p=0,6543	-3,10% [-16,50%; 10,30%] p=0,6546	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2099
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0165								
<65 kg	17/40 (42,5%)	15,44 [7,98; 29,08]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	6,16 [1,59; 23,80] p=0,0050	3,97 [1,28; 12,26] p=0,0167	31,80% [12,70%; 50,90%] p=0,0011	4,05 [1,18; 13,90] p=0,0263
65 bis <85 kg	21/60 (35,0%)	NA [13,60; NA]	22/75 (29,3%)	NA [13,77; NA]	1,30 [0,63; 2,68] p=0,4842	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4819	5,70% [-10,20%; 21,50%] p=0,4840	1,00 [0,55; 1,82] p=0,9952
>=85 kg	7/33 (21,2%)	NA [16,13; NA]	10/29 (34,5%)	15,74 [8,97; NA]	0,51 [0,17; 1,59] p=0,2463	0,61 [0,27; 1,41] p=0,2495	-13,30% [-35,50%; 9,00%] p=0,2418	0,40 [0,15; 1,08] p=0,0702

Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)

Anhang 4-J Tabelle 4-36: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektion durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,51; 6,29] p=0,3560	1,74 [0,53; 5,72] p=0,3622	2,30% [-2,50%; 7,10%] p=0,3563	1,61 [0,47; 5,52] p=0,4483
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9939								
normal	6/119 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,38; 5,08] p=0,6140	1,37 [0,40; 4,74] p=0,6150	1,40% [-3,90%; 6,70%] p=0,6107	1,15 [0,32; 4,11] p=0,8253
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/132 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,70; 7,89] p=0,1543	2,23 [0,72; 6,97] p=0,1661	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1531	1,99 [0,61; 6,49] p=0,2535
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7674								
<65 Jahre	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,15; 19,30] p=0,6701	1,67 [0,16; 17,79] p=0,6724	1,50% [-5,10%; 8,10%] p=0,6613	1,23 [0,11; 13,59] p=0,8664
>=65 Jahre	7/79 (8,9%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,72 [0,68; 10,91] p=0,1445	2,57 [0,69; 9,60] p=0,1604	5,40% [-1,90%; 12,80%] p=0,1487	2,17 [0,56; 8,43] p=0,2650
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3700								
weiß	8/117 (6,8%)	NA [NA; NA]	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,72; 10,79] p=0,1233	2,67 [0,72; 9,80] p=0,1398	4,30% [-1,10%; 9,70%] p=0,1206	2,24 [0,59; 8,49] p=0,2338
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,05; 16,39] p=0,9630	0,94 [0,06; 13,69] p=0,9624	-0,40% [-17,70%; 16,90%] p=0,9624	0,87 [0,05; 13,88] p=0,9190

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9936								
normal	8/119 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,55; 6,47] p=0,3035	1,83 [0,57; 5,91] p=0,3112	3,10% [-2,70%; 8,80%] p=0,2954	1,46 [0,44; 4,88] p=0,5389
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9914								
<=60 ml/min	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-0,70%; 17,40%] p=0,0704	NA [NA; NA] NA
>60 ml/min	6/97 (6,2%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,38; 5,08] p=0,6232	1,36 [0,40; 4,66] p=0,6240	1,60% [-4,80%; 8,10%] p=0,6195	1,07 [0,30; 3,84] p=0,9110

Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)

Anhang 4-J Tabelle 4-37: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Pneumonie (PT-Aggregation)*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,97; 3,46] p=0,0562	1,63 [0,98; 2,73] p=0,0612	9,20% [-0,20%; 18,50%] p=0,0560	1,59 [0,89; 2,82] p=0,1152
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5337								
<65 Jahre	14/54 (25,9%)	NA [17,71; NA]	9/45 (20,0%)	NA [13,77; NA]	1,40 [0,54; 3,62] p=0,4891	1,30 [0,62; 2,71] p=0,4907	5,90% [-10,60%; 22,50%] p=0,4822	1,17 [0,51; 2,71] p=0,7149
>=65 Jahre	17/79 (21,5%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,90; 4,94] p=0,0814	1,87 [0,91; 3,84] p=0,0875	10,00% [-1,20%; 21,30%] p=0,0813	1,69 [0,77; 3,69] p=0,1911
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6624								
männlich	17/70 (24,3%)	NA [17,71; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,67; 3,49] p=0,3190	1,40 [0,72; 2,70] p=0,3213	6,90% [-6,60%; 20,30%] p=0,3150	1,32 [0,63; 2,78] p=0,4566
weiblich	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,85; 6,12] p=0,0956	2,00 [0,87; 4,62] p=0,1047	11,10% [-1,80%; 24,00%] p=0,0906	1,73 [0,70; 4,30] p=0,2350

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0691								
weiß	29/117 (24,8%)	NA [NA; NA]	15/117 (12,8%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,13; 4,45] p=0,0194	1,93 [1,09; 3,41] p=0,0230	12,00% [2,10%; 21,90%] p=0,0178	1,81 [0,97; 3,38] p=0,0615
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7%)	15,74 [5,09; NA]	0,39 [0,06; 2,55] p=0,3263	0,47 [0,10; 2,20] p=0,3362	-14,20% [-41,80%; 13,50%] p=0,3149	0,33 [0,06; 1,85] p=0,2076
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8975								
normal	28/119 (23,5%)	NA [NA; NA]	15/109 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,97; 3,85] p=0,0602	1,71 [0,97; 3,03] p=0,0655	9,80% [-0,20%; 19,80%] p=0,0554	1,53 [0,82; 2,87] p=0,1822
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	4/23 (17,4%)	NA [15,74; NA]	1,29 [0,24; 6,89] p=0,7642	1,23 [0,32; 4,71] p=0,7604	4,00% [-22,50%; 30,50%] p=0,7652	1,72 [0,34; 8,62] p=0,5102
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2172								
<=60 ml/min	12/36 (33,3%)	NA [7,20; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,05; 9,56] p=0,0370	2,44 [1,02; 5,87] p=0,0454	19,70% [1,30%; 38,10%] p=0,0363	2,51 [0,94; 6,68] p=0,0663
>60 ml/min	19/97 (19,6%)	NA [NA; NA]	13/88 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,05] p=0,3885	1,33 [0,70; 2,52] p=0,3904	4,80% [-6,00%; 15,60%] p=0,3836	1,15 [0,57; 2,34] p=0,6949

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5839								
<65 kg	12/40 (30,0%)	NA [7,98; NA]	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,73; 9,03] p=0,1356	2,10 [0,76; 5,84] p=0,1553	15,70% [-3,50%; 34,90%] p=0,1092	2,08 [0,67; 6,46] p=0,2045
65 bis <85 kg	16/60 (26,7%)	NA [17,71; NA]	12/75 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,82; 4,43] p=0,1302	1,67 [0,85; 3,25] p=0,1334	10,70% [-3,30%; 24,60%] p=0,1334	1,46 [0,69; 3,10] p=0,3225
>=85 kg	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [15,74; NA]	0,87 [0,16; 4,67] p=0,8687	0,88 [0,19; 4,02] p=0,8677	-1,30% [-16,10%; 13,50%] p=0,8681	0,70 [0,14; 3,52] p=0,6666
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,90; 4,12] p=0,0869	1,75 [0,91; 3,37] p=0,0938	6,90% [-1,00%; 14,70%] p=0,0876	1,73 [0,85; 3,54] p=0,1308
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1885								
<65 Jahre	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,30; 3,12] p=0,9569	0,97 [0,35; 2,69] p=0,9567	-0,40% [-13,70%; 13,00%] p=0,9567	0,86 [0,29; 2,57] p=0,7887
>=65 Jahre	14/79 (17,7%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,06; 7,99] p=0,0329	2,57 [1,04; 6,36] p=0,0413	10,80% [0,90%; 20,80%] p=0,0332	2,38 [0,91; 6,20] p=0,0758

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6716								
männlich	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,60; 4,14] p=0,3531	1,48 [0,64; 3,39] p=0,3560	5,50% [-6,10%; 17,20%] p=0,3493	1,43 [0,58; 3,49] p=0,4369
weiblich	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,71; 8,45] p=0,1447	2,25 [0,73; 6,93] p=0,1576	7,90% [-2,60%; 18,50%] p=0,1397	1,99 [0,61; 6,46] p=0,2538
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5470								
weiß	20/117 (17,1%)	NA [NA; NA]	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,91; 4,36] p=0,0833	1,82 [0,91; 3,62] p=0,0893	7,70% [-0,90%; 16,30%] p=0,0807	1,70 [0,81; 3,54] p=0,1586
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [6,50; NA]	0,93 [0,05; 16,39] p=0,9630	0,94 [0,06; 13,69] p=0,9624	-0,40% [-17,70%; 16,90%] p=0,9624	0,79 [0,05; 12,77] p=0,8685
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5290								
normal	18/119 (15,1%)	NA [NA; NA]	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,78; 4,01] p=0,1723	1,65 [0,80; 3,42] p=0,1783	6,00% [-2,50%; 14,40%] p=0,1657	1,47 [0,68; 3,19] p=0,3295
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,86 [0,41; 19,77] p=0,2785	2,46 [0,47; 12,98] p=0,2873	12,70% [-11,70%; 37,10%] p=0,3061	2,74 [0,45; 16,58] p=0,2728

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0411								
<=60 ml/min	11/36 (30,6%)	NA [7,20; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	6,01 [1,53; 23,67] p=0,0057	4,48 [1,35; 14,85] p=0,0141	23,70% [6,90%; 40,50%] p=0,0056	4,51 [1,26; 16,19] p=0,0207
>60 ml/min	10/97 (10,3%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,39; 2,61] p=0,9854	1,01 [0,43; 2,37] p=0,9854	0,10% [-8,70%; 8,80%] p=0,9854	0,87 [0,35; 2,15] p=0,7645
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2614								
<65 kg	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	7,84 [0,93; 65,92] p=0,0313	6,30 [0,84; 46,96] p=0,0725	18,90% [4,30%; 33,60%] p=0,0113	6,38 [0,81; 50,36] p=0,0790
65 bis <85 kg	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	11/75 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,46; 2,96] p=0,7509	1,14 [0,52; 2,49] p=0,7500	2,00% [-10,40%; 14,40%] p=0,7513	0,98 [0,41; 2,32] p=0,9655
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-2,10%; 14,20%] p=0,1445	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,04; 4,40] p=0,0339	1,92 [1,03; 3,57] p=0,0391	9,10% [0,70%; 17,50%] p=0,0333	1,85 [0,94; 3,65] p=0,0737

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2949								
<65 Jahre	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,42; 3,98] p=0,6468	1,25 [0,48; 3,25] p=0,6467	3,30% [-10,70%; 17,40%] p=0,6420	1,09 [0,39; 3,07] p=0,8731
>=65 Jahre	16/79 (20,3%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,13; 7,49] p=0,0234	2,52 [1,09; 5,80] p=0,0301	12,20% [1,70%; 22,80%] p=0,0233	2,29 [0,94; 5,57] p=0,0683
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4925								
männlich	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,67; 4,15] p=0,2715	1,53 [0,71; 3,31] p=0,2757	7,00% [-5,30%; 19,20%] p=0,2671	1,41 [0,61; 3,25] p=0,4261
weiblich	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,94; 10,40] p=0,0551	2,75 [0,93; 8,18] p=0,0689	11,10% [0,00%; 22,30%] p=0,0506	2,47 [0,79; 7,77] p=0,1221
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3549								
weiß	23/117 (19,7%)	NA [NA; NA]	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,09; 5,09] p=0,0263	2,09 [1,07; 4,09] p=0,0313	10,30% [1,30%; 19,20%] p=0,0244	1,91 [0,93; 3,93] p=0,0770
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	15,74 [6,64; NA]	0,93 [0,11; 7,58] p=0,9458	0,94 [0,15; 5,84] p=0,9449	-0,80% [-24,50%; 22,80%] p=0,9449	0,69 [0,09; 5,16] p=0,7219

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9339								
normal	22/119 (18,5%)	NA [NA; NA]	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,01; 4,99] p=0,0436	2,02 [1,00; 4,06] p=0,0501	9,30% [0,50%; 18,10%] p=0,0388	1,78 [0,84; 3,76] p=0,1326
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	3/23 (13,0%)	NA [15,74; NA]	1,82 [0,31; 10,58] p=0,5080	1,64 [0,38; 7,04] p=0,5039	8,40% [-17,10%; 33,90%] p=0,5196	2,74 [0,45; 16,58] p=0,2728
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0645								
<=60 ml/min	11/36 (30,6%)	NA [7,82; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	6,01 [1,53; 23,67] p=0,0057	4,48 [1,35; 14,85] p=0,0141	23,70% [6,90%; 40,50%] p=0,0056	4,62 [1,29; 16,56] p=0,0189
>60 ml/min	14/97 (14,4%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,55; 3,13] p=0,5360	1,27 [0,59; 2,71] p=0,5367	3,10% [-6,60%; 12,70%] p=0,5325	1,05 [0,47; 2,37] p=0,9062
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2153								
<65 kg	11/40 (27,5%)	NA [11,53; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	10,24 [1,24; 84,74] p=0,0115	7,70 [1,05; 56,29] p=0,0443	23,90% [8,50%; 39,40%] p=0,0024	7,93 [1,02; 61,47] p=0,0474
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/75 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,59; 3,58] p=0,4145	1,36 [0,65; 2,87] p=0,4141	5,30% [-7,60%; 18,20%] p=0,4179	1,11 [0,49; 2,54] p=0,7982
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [15,74; NA]	1,81 [0,15; 21,02] p=0,6352	1,76 [0,17; 18,39] p=0,6378	2,60% [-7,90%; 13,10%] p=0,6260	1,27 [0,11; 14,29] p=0,8463

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,97; 3,46] p=0,0562	1,63 [0,98; 2,73] p=0,0612	9,20% [-0,20%; 18,50%] p=0,0560	1,61 [0,91; 2,86] p=0,1018
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5258								
<65 Jahre	14/54 (25,9%)	NA [17,71; NA]	9/45 (20,0%)	NA [13,77; NA]	1,40 [0,54; 3,62] p=0,4891	1,30 [0,62; 2,71] p=0,4907	5,90% [-10,60%; 22,50%] p=0,4822	1,16 [0,50; 2,68] p=0,7298
>=65 Jahre	17/79 (21,5%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,90; 4,94] p=0,0814	1,87 [0,91; 3,84] p=0,0875	10,00% [-1,20%; 21,30%] p=0,0813	1,69 [0,77; 3,69] p=0,1889
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6708								
männlich	17/70 (24,3%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,67; 3,49] p=0,3190	1,40 [0,72; 2,70] p=0,3213	6,90% [-6,60%; 20,30%] p=0,3150	1,33 [0,64; 2,79] p=0,4472
weiblich	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,85; 6,12] p=0,0956	2,00 [0,87; 4,62] p=0,1047	11,10% [-1,80%; 24,00%] p=0,0906	1,73 [0,70; 4,30] p=0,2350

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0671								
weiß	29/117 (24,8%)	NA [NA; NA]	15/117 (12,8%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,13; 4,45] p=0,0194	1,93 [1,09; 3,41] p=0,0230	12,00% [2,10%; 21,90%] p=0,0178	1,82 [0,97; 3,39] p=0,0602
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7%)	15,74 [5,09; NA]	0,39 [0,06; 2,55] p=0,3263	0,47 [0,10; 2,20] p=0,3362	-14,20% [-41,80%; 13,50%] p=0,3149	0,33 [0,06; 1,85] p=0,2076
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8999								
normal	28/119 (23,5%)	NA [NA; NA]	15/109 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,97; 3,85] p=0,0602	1,71 [0,97; 3,03] p=0,0655	9,80% [-0,20%; 19,80%] p=0,0554	1,53 [0,82; 2,88] p=0,1818
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	4/23 (17,4%)	NA [15,74; NA]	1,29 [0,24; 6,89] p=0,7642	1,23 [0,32; 4,71] p=0,7604	4,00% [-22,50%; 30,50%] p=0,7652	1,72 [0,34; 8,62] p=0,5102
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2142								
<=60 ml/min	12/36 (33,3%)	NA [7,20; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,05; 9,56] p=0,0370	2,44 [1,02; 5,87] p=0,0454	19,70% [1,30%; 38,10%] p=0,0363	2,51 [0,94; 6,68] p=0,0663
>60 ml/min	19/97 (19,6%)	NA [NA; NA]	13/88 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,05] p=0,3885	1,33 [0,70; 2,52] p=0,3904	4,80% [-6,00%; 15,60%] p=0,3836	1,15 [0,57; 2,34] p=0,6918

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5834								
<65 kg	12/40 (30,0%)	NA [7,98; NA]	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,73; 9,03] p=0,1356	2,10 [0,76; 5,84] p=0,1553	15,70% [-3,50%; 34,90%] p=0,1092	2,08 [0,67; 6,46] p=0,2045
65 bis <85 kg	16/60 (26,7%)	NA [17,71; NA]	12/75 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,82; 4,43] p=0,1302	1,67 [0,85; 3,25] p=0,1334	10,70% [-3,30%; 24,60%] p=0,1334	1,46 [0,69; 3,10] p=0,3199
>=85 kg	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [15,74; NA]	0,87 [0,16; 4,67] p=0,8687	0,88 [0,19; 4,02] p=0,8677	-1,30% [-16,10%; 13,50%] p=0,8681	0,74 [0,15; 3,69] p=0,7151
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)								
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,95; 4,30] p=0,0618	1,83 [0,96; 3,51] p=0,0681	7,60% [-0,40%; 15,60%] p=0,0617	1,79 [0,88; 3,64] p=0,1062
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2390								
<65 Jahre	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,36; 3,54] p=0,8340	1,11 [0,42; 2,97] p=0,8334	1,50% [-12,20%; 15,20%] p=0,8325	0,93 [0,32; 2,70] p=0,8963
>=65 Jahre	14/79 (17,7%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,06; 7,99] p=0,0329	2,57 [1,04; 6,36] p=0,0413	10,80% [0,90%; 20,80%] p=0,0332	2,38 [0,91; 6,20] p=0,0758

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7521								
männlich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,67; 4,50] p=0,2525	1,60 [0,71; 3,62] p=0,2575	7,00% [-4,90%; 18,80%] p=0,2479	1,51 [0,63; 3,66] p=0,3569
weiblich	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,71; 8,45] p=0,1447	2,25 [0,73; 6,93] p=0,1576	7,90% [-2,60%; 18,50%] p=0,1397	1,99 [0,61; 6,46] p=0,2538
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5211								
weiß	21/117 (17,9%)	NA [NA; NA]	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,97; 4,60] p=0,0576	1,91 [0,96; 3,78] p=0,0635	8,50% [-0,20%; 17,30%] p=0,0552	1,76 [0,85; 3,65] p=0,1298
nicht-weiß	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [6,50; NA]	0,93 [0,05; 16,39] p=0,9630	0,94 [0,06; 13,69] p=0,9624	-0,40% [-17,70%; 16,90%] p=0,9624	0,79 [0,05; 12,77] p=0,8685
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5458								
normal	19/119 (16,0%)	NA [NA; NA]	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,83; 4,25] p=0,1250	1,74 [0,85; 3,58] p=0,1316	6,80% [-1,70%; 15,30%] p=0,1184	1,53 [0,71; 3,29] p=0,2799
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,86 [0,41; 19,77] p=0,2785	2,46 [0,47; 12,98] p=0,2873	12,70% [-11,70%; 37,10%] p=0,3061	2,74 [0,45; 16,58] p=0,2728

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0516								
<=60 ml/min	11/36 (30,6%)	NA [7,20; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	6,01 [1,53; 23,67] p=0,0057	4,48 [1,35; 14,85] p=0,0141	23,70% [6,90%; 40,50%] p=0,0056	4,51 [1,26; 16,19] p=0,0207
>60 ml/min	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,44; 2,85] p=0,8082	1,11 [0,48; 2,55] p=0,8078	1,10% [-7,80%; 10,10%] p=0,8072	0,94 [0,39; 2,27] p=0,8866
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2854								
<65 kg	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	7,84 [0,93; 65,92] p=0,0313	6,30 [0,84; 46,96] p=0,0725	18,90% [4,30%; 33,60%] p=0,0113	6,38 [0,81; 50,36] p=0,0790
65 bis <85 kg	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	11/75 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,52; 3,26] p=0,5680	1,25 [0,58; 2,68] p=0,5668	3,70% [-9,00%; 16,30%] p=0,5699	1,04 [0,45; 2,42] p=0,9197
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-2,10%; 14,20%] p=0,1445	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,04; 4,40] p=0,0339	1,92 [1,03; 3,57] p=0,0391	9,10% [0,70%; 17,50%] p=0,0333	1,88 [0,96; 3,70] p=0,0660

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2919								
<65 Jahre	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,42; 3,98] p=0,6468	1,25 [0,48; 3,25] p=0,6467	3,30% [-10,70%; 17,40%] p=0,6420	1,08 [0,38; 3,04] p=0,8903
>=65 Jahre	16/79 (20,3%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,13; 7,49] p=0,0234	2,52 [1,09; 5,80] p=0,0301	12,20% [1,70%; 22,80%] p=0,0233	2,29 [0,94; 5,57] p=0,0684
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5061								
männlich	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,67; 4,15] p=0,2715	1,53 [0,71; 3,31] p=0,2757	7,00% [-5,30%; 19,20%] p=0,2671	1,42 [0,61; 3,28] p=0,4146
weiblich	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,94; 10,40] p=0,0551	2,75 [0,93; 8,18] p=0,0689	11,10% [0,00%; 22,30%] p=0,0506	2,47 [0,79; 7,77] p=0,1221
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3492								
weiß	23/117 (19,7%)	NA [NA; NA]	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,09; 5,09] p=0,0263	2,09 [1,07; 4,09] p=0,0313	10,30% [1,30%; 19,20%] p=0,0244	1,92 [0,93; 3,94] p=0,0761
nicht-weiß	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	15,74 [6,64; NA]	0,93 [0,11; 7,58] p=0,9458	0,94 [0,15; 5,84] p=0,9449	-0,80% [-24,50%; 22,80%] p=0,9449	0,69 [0,09; 5,16] p=0,7219

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9300								
normal	22/119 (18,5%)	NA [NA; NA]	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,01; 4,99] p=0,0436	2,02 [1,00; 4,06] p=0,0501	9,30% [0,50%; 18,10%] p=0,0388	1,78 [0,84; 3,76] p=0,1332
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	3/14 (21,4%)	NA [5,88; NA]	3/23 (13,0%)	NA [15,74; NA]	1,82 [0,31; 10,58] p=0,5080	1,64 [0,38; 7,04] p=0,5039	8,40% [-17,10%; 33,90%] p=0,5196	2,74 [0,45; 16,58] p=0,2728
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0654								
<=60 ml/min	11/36 (30,6%)	NA [7,82; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	6,01 [1,53; 23,67] p=0,0057	4,48 [1,35; 14,85] p=0,0141	23,70% [6,90%; 40,50%] p=0,0056	4,62 [1,29; 16,56] p=0,0189
>60 ml/min	14/97 (14,4%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,55; 3,13] p=0,5360	1,27 [0,59; 2,71] p=0,5367	3,10% [-6,60%; 12,70%] p=0,5325	1,05 [0,47; 2,38] p=0,9015
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Pneumonie (PT-Aggregation), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2171								
<65 kg	11/40 (27,5%)	NA [11,53; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	10,24 [1,24; 84,74] p=0,0115	7,70 [1,05; 56,29] p=0,0443	23,90% [8,50%; 39,40%] p=0,0024	7,93 [1,02; 61,47] p=0,0474
65 bis <85 kg	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/75 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,59; 3,58] p=0,4145	1,36 [0,65; 2,87] p=0,4141	5,30% [-7,60%; 18,20%] p=0,4179	1,12 [0,49; 2,54] p=0,7946
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [15,74; NA]	1,81 [0,15; 21,02] p=0,6352	1,76 [0,17; 18,39] p=0,6378	2,60% [-7,90%; 13,10%] p=0,6260	1,41 [0,13; 15,66] p=0,7797

Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen

Anhang 4-J Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Virale Infektionen*

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
1. Datenschnitt (21.07.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,76; 5,01] p=0,1605	1,87 [0,77; 4,55] p=0,1679	4,60% [-1,80%; 11,00%] p=0,1587	1,74 [0,69; 4,41] p=0,2403
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2145								
<65 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [19,58; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,16; 4,29] p=0,8184	0,83 [0,18; 3,93] p=0,8177	-1,10% [-10,60%; 8,40%] p=0,8189	0,68 [0,14; 3,38] p=0,6351
>=65 Jahre	10/79 (12,7%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,90; 10,01] p=0,0628	2,75 [0,90; 8,43] p=0,0760	8,10% [-0,50%; 16,60%] p=0,0647	2,54 [0,80; 8,13] p=0,1159
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8590								
männlich	4/70 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,36; 11,46] p=0,4158	1,97 [0,37; 10,41] p=0,4241	2,80% [-3,90%; 9,50%] p=0,4119	1,82 [0,33; 9,93] p=0,4911
weiblich	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,61; 6,13] p=0,2587	1,80 [0,64; 5,07] p=0,2661	6,30% [-4,60%; 17,30%] p=0,2544	1,48 [0,49; 4,46] p=0,4887

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6943								
weiß	10/117 (8,5%)	NA [NA; NA]	5/117 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,69; 6,33] p=0,1830	2,00 [0,70; 5,67] p=0,1925	4,30% [-2,00%; 10,50%] p=0,1804	1,72 [0,59; 5,06] p=0,3229
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,21; 10,52] p=0,6869	1,41 [0,27; 7,28] p=0,6845	5,40% [-20,30%; 31,10%] p=0,6798	1,35 [0,23; 8,14] p=0,7407
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9421								
normal	12/119 (10,1%)	NA [NA; NA]	6/109 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,70; 5,32] p=0,2012	1,83 [0,71; 4,71] p=0,2092	4,60% [-2,30%; 11,50%] p=0,1933	1,61 [0,60; 4,30] p=0,3433
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/23 (4,3%)	NA [10,94; NA]	1,69 [0,10; 29,41] p=0,7191	1,64 [0,11; 24,23] p=0,7177	2,80% [-13,10%; 18,70%] p=0,7297	2,45 [0,14; 42,58] p=0,5387
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0584								
<=60 ml/min	8/36 (22,2%)	NA [16,56; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	6,00 [1,19; 30,37] p=0,0181	4,89 [1,11; 21,60] p=0,0363	17,70% [2,80%; 32,60%] p=0,0201	4,94 [1,05; 23,26] p=0,0434
>60 ml/min	5/97 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,25; 3,23] p=0,8745	0,91 [0,27; 3,03] p=0,8742	-0,50% [-7,10%; 6,00%] p=0,8744	0,77 [0,22; 2,67] p=0,6788

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1645								
<65 kg	8/40 (20,0%)	NA [16,56; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,25 [0,63; 16,65] p=0,1436	2,80 [0,64; 12,21] p=0,1705	12,90% [-2,80%; 28,50%] p=0,1072	2,96 [0,63; 14,00] p=0,1700
65 bis <85 kg	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,46; 14,75] p=0,2642	2,50 [0,47; 13,19] p=0,2802	4,00% [-3,30%; 11,30%] p=0,2821	2,18 [0,40; 12,01] p=0,3717
>=85 kg	1/33 (3,0%)	NA [19,58; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,03; 2,76] p=0,2459	0,29 [0,03; 2,66] p=0,2756	-7,30% [-19,80%; 5,20%] p=0,2526	0,18 [0,02; 1,82] p=0,1464
2. Datenschnitt (15.11.2020)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	7/132 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,83; 5,41] p=0,1105	2,01 [0,84; 4,83] p=0,1181	5,40% [-1,20%; 11,90%] p=0,1078	1,91 [0,77; 4,76] p=0,1651
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1852								
<65 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,16; 4,29] p=0,8184	0,83 [0,18; 3,93] p=0,8177	-1,10% [-10,60%; 8,40%] p=0,8189	0,61 [0,12; 3,09] p=0,5505
>=65 Jahre	11/79 (13,9%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,36 [1,02; 11,02] p=0,0369	3,03 [1,00; 9,13] p=0,0490	9,30% [0,50%; 18,10%] p=0,0380	2,66 [0,84; 8,42] p=0,0954

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6768								
männlich	5/70 (7,1%)	NA [25,10; NA]	2/69 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,48; 13,76] p=0,2543	2,46 [0,49; 12,28] p=0,2710	4,20% [-3,00%; 11,50%] p=0,2490	2,13 [0,41; 11,03] p=0,3671
weiblich	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,61; 6,13] p=0,2587	1,80 [0,64; 5,07] p=0,2661	6,30% [-4,60%; 17,30%] p=0,2544	1,50 [0,50; 4,52] p=0,4692
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5685								
weiß	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	5/117 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,78; 6,91] p=0,1210	2,20 [0,79; 6,13] p=0,1319	5,10% [-1,30%; 11,60%] p=0,1182	1,85 [0,64; 5,36] p=0,2550
nicht-weiß	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,21; 10,52] p=0,6869	1,41 [0,27; 7,28] p=0,6845	5,40% [-20,30%; 31,10%] p=0,6798	1,35 [0,23; 8,14] p=0,7407
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9620								
normal	13/119 (10,9%)	NA [NA; NA]	6/109 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,77; 5,75] p=0,1400	1,99 [0,78; 5,04] p=0,1494	5,40% [-1,60%; 12,50%] p=0,1320	1,69 [0,64; 4,48] p=0,2888
beeinträchtigt (inkl. mild/moderat/schwer)	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/23 (4,3%)	NA [10,94; NA]	1,69 [0,10; 29,41] p=0,7191	1,64 [0,11; 24,23] p=0,7177	2,80% [-13,10%; 18,70%] p=0,7297	2,45 [0,14; 42,58] p=0,5387

Subgruppe	D-Pd		Pd		D-Pd vs. Pd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0819								
<=60 ml/min	8/36 (22,2%)	NA [16,56; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	6,00 [1,19; 30,37] p=0,0181	4,89 [1,11; 21,60] p=0,0363	17,70% [2,80%; 32,60%] p=0,0201	4,77 [1,01; 22,50] p=0,0483
>60 ml/min	6/97 (6,2%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,32; 3,72] p=0,8853	1,09 [0,34; 3,44] p=0,8850	0,50% [-6,30%; 7,30%] p=0,8847	0,87 [0,26; 2,89] p=0,8239
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Virale Infektionen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2596								
<65 kg	8/40 (20,0%)	NA [16,56; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,25 [0,63; 16,65] p=0,1436	2,80 [0,64; 12,21] p=0,1705	12,90% [-2,80%; 28,50%] p=0,1072	2,98 [0,63; 14,06] p=0,1683
65 bis <85 kg	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,46; 14,75] p=0,2642	2,50 [0,47; 13,19] p=0,2802	4,00% [-3,30%; 11,30%] p=0,2821	2,22 [0,40; 12,19] p=0,3597
>=85 kg	2/33 (6,1%)	NA [19,58; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,09; 3,60] p=0,5398	0,59 [0,10; 3,27] p=0,5419	-4,30% [-18,00%; 9,50%] p=0,5415	0,32 [0,05; 2,04] p=0,2293